

# Редакційна колегія

## Дзяк Георгій Вікторович

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

## Долженко Марина Николаевна

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

## Кобалава Жанна Давидовна

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

## Кулик Любомир Владимирович

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

## Маньковский Борис Никитович

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

## Митченко Елена Ивановна

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

## Московко Сергей Петрович

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

## Никульников Павел Иванович

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

## Паньків Володимир Іванович

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

## Пархоменко Александр Николаевич

Д.м.н., профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

## Сиренко Юрий Николаевич

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

## Тронько Николай Дмитриевич

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

## Фонякин Андрей Викторович

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

## Яворская Валентина Алексеевна

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

**Учредитель**  
ТОВ «Видавничий дім  
«Здоров'я України»

**Издатель**  
ТОВ «ГПА «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

**Начальник редакционного отдела**  
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

**Фотокорреспондент**  
Александр Товстенко

**Менеджер по рекламе**  
Виктория Черникова  
chernikova@health-ua.com  
Татьяна Рудич  
t\_rudich@mail.ru

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

Регистрационное свидетельство  
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 18. 09. 2007  
Печать – ООО «Издательский дом  
«Аванпост-Прим»  
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3  
Подписной индекс – 94976

**Тираж 10000 экз.**

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

**Адрес редакции:**  
03049, г. Киев, ул. Богдановская, 10,  
офис 6  
тел./факс (044) 587-5042, 587-5041



## The 2nd Polish – Ukrainian Cardiac Surgery Congress

June 28-30, 2007

Lublin, POLAND



# II Польсько-Український кардіохірургічний конгрес

У Любліні 28-30 червня цього року відбувся II Польсько-Український конгрес. Вдруге поспіль кардіохірурги, а також кардіологи, перфузіологи та кардіоанестезіологи обох країн зібралися для обговорення актуальних проблем кардіохірургії. Символічним був вибір самого міста проведення конгресу. Адже саме в Любліні в 1596 році була прийнята Унія між Польщею, Литвою та Україною як частиною Литви та Польщі, котра призвела до утворення Речі Посполитої. І хоча історична пам'ять і оцінка цих подій, мабуть, різна в обох народів, однак сам факт

навіть такої спільної історії добре перегукується з теперішніми жаданнями України до вступу в Європейський Союз.

Факт проведення вже другого конгресу є знаменним сам по собі: він символізує народжену тенденцію до постійної співпраці кардіохірургів обох сусідніх держав. Справдилося побажання і передбачення професора Анджея Бідермана, зроблене на I конгресі у Львові, що той, перший конгрес, напевно, не буде останнім. Цю виниклу тенденцію підкреслила кількість учасників, зокрема з України, яка налічувала понад

100 осіб зі всіх її регіонів. Чималим також було представництво з різних осередків Польщі.

Черговий раз польські колеги продемонстрували високий рівень організації конгресу. Голова оргкомітету доцент Януш Стонжка та його вірна помічниця доктор Еля Кравчик, на тендітні плечі якої лягло вирішення всіх технічних питань, проявили неабиякий організаторський хист, щоб усі без винятку учасники почували себе як вдома. Великий комфортний зал, багата експозиція виставок створювали умови для продовження виниклої дискусії в кулуарах за



чашкою духмяної кави. Бездоганним було технічне забезпечення доповідей, що завжди викликає похвалу в першу чергу виступаючих і запрошених промовців. Урочистості конгресу, безумовно, додала церемонія відкриття, яка відбувалася в історичній і багато оздобленій будівлі Трибуналу коронному – місці суду для шляхти з Малопольщі. Фундаментальний виступ академіка Г.В. Книшова, виголошений на відкритті доброю англійською мовою, показав незаперечні здобутки української кардіохірургії, яка викликає дедалі більшу увагу в наших європейських колегах.

Значно прикрасили й урізноманітнили конгрес присутність і виступи легендарної постаті сучасної серцевої хірургії професора Френсіса Робічека з США, приїзд якого організувала польська сторона. Можна було не лише позаздрити світлому розуму цього далеко немолодого чоловіка, але й подивуватися його великій присвяті відвідувати різноманітні конгреси, що, з огляду на недавно перенесену операцію на серці, свідчить ще й про велику мужність.

Тематика конгресу охоплювала всі найактуальніші проблеми серцевої хірургії, проте організатори цілком слушно і не намагалися надмірно обтяжувати аудиторію великою кількістю доповідей. Хоча ніхто не очікував, що конгрес внесе революційні зміни в наші погляди на діагностику та лікування тих чи інших серцевих захворювань, однак погодження цих поглядів було істотним і важливим. З великим зацікавленням аудиторія сприйняла доповіді професора Руденка, який оперує хворих із ішемічною хворобою серця без застосування штучного кровообігу, та професора Крикунова,

котрий поділився найбільшим у світі матеріалом операцій при інфекційному ендокардиті. Цінним практичним внеском було визнано досконало розроблену схему ведення хворих із ішемічною хворобою серця та супутнім діабетом, розроблену в Забжанській клініці. В секції кардіоанестезії схвальні відгуки здобули лекції професора Кнапіка з клініки в Забже і сама манера вести сесію. Представницькою і добре оформленою видалася постерна сесія. Знахідкою конгресу стала реферативна сесія, яка його завершила і дозволила освітити окремі несистематизовані в рамках однієї сесії теми, а також сприяла більшій кількості учасників відчувати себе безпосередньо причетними до проведення конгресу.

Чималу привабу для українців склали архітектурні пам'ятки старого міста в Любліні. З фасадів середньовічних будинків здавалося промовляла сама історія. Хоча апогеєм стосунків лікарів обох країн стала товариська зустріч. Цьому сприяла неформальна дружня атмосфера, гарний музичний супровід і вишукане частування, яким здавна славиться польська кухня.

У світлі загального і незаперечно-го успіху конгресу в цілому не прийнято писати про окремі недоліки проведення. Щоправда, на частину з них організатори не мають безпосереднього впливу. Так склалося, що кардіохірурги обох країн звикли вважати себе елітою медицини і тому очікують, що проведення їх навіть національних конгресів буде прикрашене присутністю високих посадових осіб воєводств, міста і медичної академії чи університету. Тим більше цього хотілося б у випадку спільних конгресів. Нам всім властиво з пієтетом ставитися до власної медичної історії, однак ми

деколи недооцінюємо того факту, що спільні конгреси обох країн саме творять живу історію медицини.

Нелегкою проблемою для організаторів завжди є питання офіційної мови. На великих європейських чи світових конгресах ніким не дискутується використання англійської як єдиної мови спілкування. На наших внутрішніх, особливо спільних, як у даному випадку, конгресах, ми побоюємося того, чи вживання лише англійської буде до кінця зрозумілим усій аудиторії. І хоча організатори конгресу цілком слушно, хоч і дещо соромливо, оголосили англійську як преференційну мову, часом виникали цілком незрозумілі відступи від цього заздалегідь погодженого правила, коли деякі виступи, а подекуди окремі сесії, майже повністю проводилися національною мовою, зрозумілою, вочевидь, лише частині аудиторії. Тим більше незрозуміло, коли таке рішення приймається неочікувано, з почуття хибно трактованої солідарності до колеги, який готовий виступати лише національною мовою.

Коротко про перспективи. Розмови, які відбулися між керівництвом асоціації обох країн, свідчать про обопільне бажання продовжувати співпрацю. Вже вирішено, що третій спільний конгрес відбудеться в Києві, а на проведення четвертого претендує стара польська столиця – Краків. Подібне прагнення можна лише вітати, адже за таких умов медики обох країн не лише зможуть зорієнтуватися в особливостях і тенденціях діагностики та лікувальних підходів у кардіохірургії, які панують у різних осередках приймаючих міст, але й познайомляться з багатьма історичними та культурними надбаннями різних регіонів обох країн.

*Керівник Львівського центру  
серцевої хірургії, к.м.н. Л.В. Кулик*

А.И. Фролов, Национальный научный центр  
«Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско», г. Киев

# Диагностика и лечение фибрилляции предсердий

## Фибрилляция предсердий при отдельных заболеваниях и состояниях

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 4 (05), 2006; №1 (06), № 2 (07), 2007.

### Послеоперационная фибрилляция предсердий

Частота фибрилляции предсердий (ФП) после операций на открытом сердце составляет 20-50%, она также может встречаться и после других оперативных вмешательств. Возникновение послеоперационной ФП коррелирует с увеличением возраста пациентов и связано с ростом показателя смертности и стоимости лечения.

Послеоперационная ФП возникает в течение первых 5 дней после операции на сердце, наиболее часто развивается на 2-й день. Аритмия обычно купируется самостоятельно, и у более 90% пациентов синусовый ритм восстанавливается через 6-8 недель после операции. В нескольких исследованиях, касавшихся клинических состояний, которые могут предсказать развитие послеоперационной ФП, были получены противоречивые результаты, что, очевидно, частично связано с особенностями проведения исследований. Наиболее воспроизводимым фактором риска развития послеоперационной ФП является возраст, среди других очевидных независимых предикторных факторов – заболевания клапанов сердца, хронические заболевания легких, увеличение предсердий и наличие предсердных аритмий в анамнезе. Однако во многих случаях послеоперационной ФП ни одного из вышеперечисленных факторов не было выявлено. Возможно, содержание коллагена в предсердиях пациентов пожилого возраста выше, чем у более молодых больных. Повышенное содержание коллагена может быть субстратом, в результате которого действуют различные триггерные факторы развития аритмии. Среди этих факторов – перикардит и повышение тонуса симпатической нервной системы.

### Профилактика послеоперационной ФП

Рассмотрим возможность профилактической терапии больных с наиболее высоким риском развития послеоперационной ФП. В нескольких исследованиях показано, что предварительное лечение  $\beta$ -блокаторами снизило заболеваемость ФП с 40 до 20% у пациентов после шунтирования коронарных артерий, с 60 до 30% – у больных, которым производили операции на клапанах. В метаанализе 24 исследований с участием больных с шунтированием коронарных артерий с фракцией выброса (ФВ) более 30% выявлено, что профилактический прием  $\beta$ -блокаторов препятствовал развитию наджелудочковых тахикардий (общее соотношение шансов 0,28 при 95% доверительном интервале 0,21-0,36). Соталол, который в DL-рацемической форме обладает как  $\beta$ -блокирующими свойствами, так и свойствами

антиаритмического препарата III класса, эффективен для профилактики послеоперационной ФП. В исследовании, сравнивавшем соталол в дозе 120 мг/день с метопрололом в дозе 75 мг/день, развитие ФП наблюдалось у 16% пациентов, получавших соталол, против 32%, которым назначали метопролол ( $p = 0,01$ ). Эти данные подтверждены в другом исследовании, в нем соталол в дозе 80 или 120 мг 2 раза в день снижал частоту послеоперационной ФП в большей степени, чем  $\beta$ -блокатор или плацебо, однако в другом крупном исследовании обнаружено лишь небольшое различие в эффективности соталола и  $\beta$ -блокаторов.

При оценке эффективности профилактической терапии амиодароном в дозе 600 мг/день, начатой, по меньшей мере, за 7 дней до операции, у 124 пациентов, которым производили оперативное вмешательство на сердце, заболеваемость ФП составляла 25% у получавших лечение по сравнению с 53% у применявших плацебо ( $p = 0,003$ ). При начале лечения менее чем за неделю до операции подобный подход является непрактичным. В исследовании ARCH (Amiodarone Reduction in Coronary Heart) показано, что послеоперационное внутривенное назначение амиодарона (1 г/день в течение 2 дней) снижало заболеваемость послеоперационной ФП с 47 до 35% против плацебо у 300 пациентов ( $p = 0,01$ ). Более высокая общая заболеваемость послеоперационной ФП и более скромный профилактический эффект в этом исследовании частично были обусловлены менее частым использованием  $\beta$ -блокаторов.

Предварительное лечение дигоксином или верапамилом не предотвращало развития послеоперационной ФП. Результаты исследований прокаинамида противоречивы, поэтому этот препарат широко не используется для профилактики послеоперационной ФП. Другие препараты, такие как дизопирамид или флекаинид, широко не изучались в связи с возможным возникновением побочных эффектов, которые препараты класса IC вызывают у больных ИБС.

Для профилактики послеоперационной ФП используют однокамерную и двухпредсердную сверхчастую искусственную стимуляцию. В исследованиях показано, что послеоперационная электрическая стимуляция обоих предсердий значительно снижала заболеваемость ФП, что наблюдалось и при электрической стимуляции левого и правого предсердий у больных после аортокоронарного шунтирования (АКШ). В группе больных с электрической стимуляцией обоих предсердий также уменьшалась

длительность пребывания в стационаре. Чтобы рекомендовать электрическую стимуляцию предсердий для профилактики развития послеоперационной ФП, необходимы дальнейшие исследования.

#### Лечение послеоперационной ФП

В связи с сопутствующим наличием адренергического стресса контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) у больных с послеоперационной ФП представляет определенные затруднения. Может быть эффективен прием  $\beta$ -блокаторов, короткодействующие препараты особенно эффективны при нестабильности гемодинамики. Другие препараты, блокирующие проведение по атриовентрикулярному узлу (AV-узлу), такие как антагонисты кальция, можно использовать в качестве альтернативной терапии, однако дигоксин менее эффективен в повышении симпатического тонуса. В этой ситуации внутривенное введение амиодарона приводит к улучшению гемодинамики.

Учитывая самостоятельное купирование послеоперационной ФП в большинстве случаев, обычно нет необходимости в проведении электрической кардиоверсии, кроме случаев, когда аритмия развивается в раннем послеоперационном (гипотермическом) периоде. У пациентов с выраженной симптоматикой или неудовлетворительным контролем ЧЖС можно проводить кардиоверсию с теми же предосторожностями в отношении антикоагулянтной терапии, что и в нехирургических случаях. Для восстановления синусового ритма можно использовать фармакологические препараты — амиодарон, прокаинамид, ибутилід и соталол. У больных после АКШ имеется повышенный риск развития инсульта, поэтому при сохранении ФП в течение более 48 часов показано антикоагулянтное лечение гепарином или иным антикоагулянтным препаратом. Однако эта тактика таит в себе опасность увеличения вероятности развития послеоперационного кровотечения. Выбор гепарина и/или антикоагулянта для приема внутрь должен основываться на конкретной клинической ситуации.

Трепетание предсердий встречается реже, чем ФП, после операций на сердце, фармакотерапия больных с трепетанием предсердий подобна терапии больных ФП.

#### Рекомендации

##### Класс I

1. При отсутствии противопоказаний, рекомендуется применение блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов для предотвращения развития послеоперационной ФП у пациентов, которым проведено оперативное вмешательство на сердце (уровень доказательности А).
2. Рекомендуется применение средств, замедляющих проведение по AV-узлу, для контроля ЧСС у пациентов с развившейся послеоперационной ФП (уровень доказательности В).

##### Класс IIa

1. Применение амиодарона в предоперационном периоде у пациентов, которым запланировано оперативное вмешательство на сердце, снижает частоту случаев ФП и является адекватной профилактической терапией у пациентов с высоким риском развития послеоперационной ФП (уровень доказательности А).

2. Пациентам, у которых развилась послеоперационная ФП, целесообразно проводить фармакологическую кардиоверсию ибутилидом или кардиоверсию постоянным током для восстановления синусового ритма (уровень доказательности В).
3. Рекомендуется применение антиаритмических лекарственных средств для поддержания синусового ритма у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной послеоперационной ФП (уровень доказательности В).
4. Рекомендуется применение антитромботических средств у пациентов с развившейся послеоперационной ФП (уровень доказательности В).

##### Класс IIb

1. У пациентов с повышенным риском развития послеоперационной ФП после оперативного вмешательства на сердце можно рассмотреть возможность применения соталола в профилактических целях (уровень доказательности В).

#### Острый инфаркт миокарда

Заболеваемость ФП у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) варьирует в зависимости от размеров популяционной выборки. По данным Совместного сердечно-сосудистого проекта, ФП наблюдалась у 22% больных старше 65 лет, застрахованных в системе Medicare и госпитализированных по поводу ОИМ. В исследовании TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation — оценка влияния трандолаприла на сердце) с участием пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), связанной с ОИМ, ФП наблюдалась у 21% больных. У выбранных для других проспективных исследований пациентов заболеваемость составляла 10,4%, однако это может быть связано с более молодым возрастом пациентов, ОИМ, подъемом сегмента ST. ФП чаще сопровождает ИМ у больных пожилого возраста, при более высоком классе острой сердечной недостаточности (по Killip) и дисфункцией ЛЖ.

ФП — независимый фактор риска повышения больничной смертности от ОИМ (25,3% при наличии ФП против 16% без ФП), смертности в течение 30 дней (29,3 против 19,1%) и смертности в течение 1 года (48,3 против 32,7%). У пациентов с развившейся во время пребывания в стационаре ФП прогноз хуже, чем у тех, у кого ФП обнаружена при поступлении. Частота развития инсультов также увеличивалась при сочетании ОИМ с ФП. По сравнению с 1981 и 1983 гг., в эру тромболитика, исход у пациентов с ОИМ и ФП улучшился, однако частота развития инсульта, составляющая при ФП в сочетании с ОИМ 3,1%, исключительно важна даже и сейчас.

Конкретные рекомендации по лечению ФП в рамках ОИМ основаны на консенсусе, потому что адекватных испытаний альтернативных стратегий не проводилось. Экстренная электрическая кардиоверсия применяется у больных с ФП вследствие ОИМ, с хронической ишемией или нестабильной гемодинамикой. Назначение  $\beta$ -блокаторов и дигоксина внутривенно показано для контроля ритма у больных с ОИМ, для снижения потребности миокарда в кислороде; антикоагулянтов — у пациентов с обширным передним инфарктом и выжившим после ОИМ с персистирующей ФП. Ингибиторы АПФ уменьшают заболеваемость ФП

у больных с дисфункцией ЛЖ после ОИМ. Рекомендации по лечению изложены в руководстве АКК/АКА по лечению пациентов с ОИМ и отражены ниже.

#### Рекомендации

##### Класс I

1. Кардиоверсия постоянным током рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями гемодинамики, упорной ишемией или в случае невозможности достижения адекватного контроля ЧСС с помощью медикаментозной терапии у пациентов с ОИМ и ФП (уровень доказательности C).
2. Рекомендуется внутривенное введение амиодарона для снижения частоты сокращения желудочков в ответ на ФП и улучшения функции ЛЖ у пациентов с ОИМ (уровень доказательности C).
3. Рекомендуется внутривенное введение блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов и недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов для снижения частоты сокращения желудочков в ответ на ФП у пациентов с ОИМ, у которых отсутствует дисфункция ЛЖ, бронхоспазм или АВ-блокада (уровень доказательности C).
4. Пациентам с ФП и ОИМ рекомендуется, при отсутствии противопоказаний, введение нефракционированного гепарина (до достижения активированного частичного тромбопластинового времени [АЧТВ]) в 1,5-2,0 раза больше по сравнению с контрольным значением) (уровень доказательности C).

##### Класс IIa

1. Целесообразно внутривенное введение препаратов наперстянки для снижения частоты сокращения желудочков и улучшения функции ЛЖ у пациентов с ОИМ и ФП, ассоциированной с выраженной дисфункцией ЛЖ и СН (уровень доказательности C).

##### Класс III

1. Не рекомендуется применение антиаритмических средств класса Ic (по классификации Воган-Уильямса) у пациентов с ФП и ОИМ (уровень доказательности C).

Контролируемых исследований эффективности кардиоверсии, антиаритмических препаратов или других вмешательств для поддержания синусового ритма у стабильных больных с ФП и ОИМ на сегодняшний день не имеется, поэтому врачам следует применять общие методические рекомендации консенсуса, обращая особое внимание на распознавание ФП и стратификацию риска, понимая, что аритмия является важным независимым предиктором отрицательного долговременного исхода у больных с ОИМ.

#### Ведение пациентов с ФП, ассоциированной с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW-синдромом)

Фибрилляция предсердий может вызывать фибрилляцию желудочков и внезапную смерть у пациентов с синдромом WPW при антеградном проведении импульсов из предсердий по дополнительному проводящему пути. Это – грозное осложнение, но встречается оно нечасто. У больных с WPW-синдромом частота внезапной смерти составляет 0-0,6% в год. В крупном исследовании округа Олмстед (штат Миннесота) обнаружено 4 новых случая синдрома WPW на 100 тыс. населения в год;

на 1 338 пациенто-лет последующего наблюдения – лишь 2 внезапные смерти. Среди 113 больных с WPW-синдромом у 6 имелась документированная ФП, у 3 – трепетание предсердий. Маркерами высокого риска внезапной смерти при синдроме WPW считаются наличие короткого рефрактерного периода проведения по дополнительному пути (менее 250 мс) и короткие интервалы RR при ФП, связанной с предвозбуждением ( $180 \pm 29$  мс). У пациентов, склонных к фибрилляции желудочков, наблюдается более высокая встречаемость множественных проводящих путей.

У большинства пациентов с синдромом WPW и выраженной симптоматикой следует рассмотреть возможность проведения катетерной абляции дополнительных проводящих путей, особенно при наличии документированной ФП, синкопальных состояний (что предполагает наличие высокой ЧСС) или короткого рефрактерного периода дополнительного проводящего пути. Абляция дополнительного проводящего пути не всегда предотвращает развитие ФП, особенно у пациентов пожилого возраста, поэтому им может потребоваться дополнительная медикаментозная терапия.

Большим с синдромом WPW, у которых ФП сочетается с повышенной ЧЖС и нестабильностью гемодинамики, следует немедленно проводить кардиоверсию из-за высокого риска развития фибрилляции желудочков. Когда состояние пациента с тахикардией предвозбуждения стабильно, для восстановления синусового ритма можно применять прокаинамид или ибутилид внутривенно.

Исключительную важность представляет собой отказ от введения препаратов, способных увеличивать рефрактерность АВ-узла, которые могут вызывать преобладание проведения по дополнительным проводящим путям. Особенно противопоказано введение аденозина, дигоксина, дилтиазема или верапамила. Бета-блокаторы в этой ситуации неэффективны, их внутривенное назначение может неблагоприятно повлиять на гемодинамику.

#### Рекомендации

##### Класс I

1. Катетерная абляция дополнительного пути проведения рекомендуется пациентам с наличием симптомов ФП, у которых имеется WPW-синдром, в особенности пациентам с синкопальными состояниями, обусловленными высокой ЧСС и коротким рефрактерным периодом обходного пути (уровень доказательности B).
2. Немедленное проведение кардиоверсии постоянным током рекомендуется для предотвращения фибрилляции желудочков у пациентов с коротким рефрактерным периодом антероградного пути, у которых отмечается ФП с частым сокращением желудочков, сопровождаемым нестабильной гемодинамикой (уровень доказательности B).
3. Рекомендуется внутривенное введение прокаинамида или ибутилида для восстановления синусового ритма у пациентов с WPW-синдромом, у которых ФП развивается при стабильной гемодинамике при наличии широких комплексов QRS ( $\geq 120$  мс) на электрокардиограмме или высокой ЧЖС вследствие их предвозбуждения (уровень доказательности C).

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

## Класс Іа

1. Целесообразно внутривенное введение флекаинида или проведение кардиоверсии постоянным током в случаях, когда у пациентов с ФП с участием дополнительного пути проведения отмечается очень высокая частота сокращения желудочков (уровень доказательности В).

## Класс Іб

1. Целесообразно внутривенное введение хинидина, прокаинамида, дизопирамида, ибутилида или амиодарона при стабильной гемодинамике у пациентов с ФП с вовлечением дополнительного пути проведения (уровень доказательности В).

## Класс ІІІ

1. Не рекомендуется внутривенное введение гликозидов наперстянки или недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов пациентам с WPW-синдромом, у которых отмечается предвозбуждение желудочков во время ФП (уровень доказательности В).

## Гипертиреоз

Фибрилляция предсердий встречается у 10-25% больных с гипертиреозом, чаще у мужчин и пациентов пожилого возраста, чем у женщин и лиц моложе 75 лет. Лечение гипертиреоза направлено на достижение эутиреоидного состояния, которое обычно приводит к восстановлению синусового ритма. Антиаритмические препараты и электрическая кардиоверсия обычно неэффективны при сохранении повышенного уровня гормонов. Бета-блокаторы ограниченно эффективны для контроля ЧЖС в этой ситуации, активное лечение β-блокаторами внутривенно особенно важно в случае «тиреоидной бури», при которой могут потребоваться высокие дозы. Антагонисты кальция также могут быть эффективны. Несмотря на отсутствие прямых доказательств, для профилактики тромбоэмболий рекомендована антикоагулянтная терапия.

## Рекомендации

## Класс І

1. Рекомендуется применение блокаторов β-адренорецепторов, при отсутствии противопоказаний, для контроля ЧСС у пациентов с ФП, осложненной тиреотоксикозом (уровень доказательности В).
2. Если нельзя назначить блокатор β-адренорецепторов, рекомендуется применение недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов для контроля ЧЖС у пациентов с ФП и тиреотоксикозом (уровень доказательности В).
3. Пациентам с ФП и тиреотоксикозом рекомендуется пероральное применение антикоагулянтов (международного нормализованного отношения [МНО] 2,0-3,0) (уровень доказательности С).
4. После достижения эутиреоидного состояния проводят такую же профилактику антитромботическими средствами, как и у пациентов без гипертиреоза (уровень доказательности С).

## Ведение пациенток с ФП в период беременности

При беременности ФП встречается редко, она обычно связана с каким-либо заболеванием сердца, например митральным стенозом, врожденным пороком сердца

или гипертиреозом. Высокая ЧЖС может вызвать серьезные гемодинамические нарушения как у матери, так и у плода.

У беременных женщин с ФП главной целью является диагностика и лечение основного заболевания, вызвавшего аритмию. ЧЖС следует контролировать дигоксином, β-блокаторами или антагонистами кальция. Все существующие антиаритмические препараты способны проникать в плаценту и выделяться с грудным молоком, поэтому, по возможности, их приема следует избегать. Хинидин, мексилетин, соталол, флекаинид и амиодарон успешно применяли при беременности в небольшом количестве случаев. Хинидин наиболее безопасен у беременных и остается препаратом выбора для восстановления синусового ритма у больных ФП в данной ситуации. В случае ухудшения гемодинамики можно провести электрическую кардиоверсию без вреда для плода.

Роль антикоагулянтной терапии в профилактике артериальных эмболий у беременных пациенток с ФП систематически не изучалась, однако аритмия часто связана с состояниями высокого риска тромбоэмболий, в частности с врожденными или приобретенными пороками сердца. Следует избегать приема варфарина в связи с тем, что он проникает через плаценту и связан с тератогенной эмбриопатией в первом триместре и кровотечениями у плода на поздних стадиях беременности. Предпочтительный антикоагулянт — гепарин, который не проникает через плаценту. Не доказана предпочтительная эффективность подкожного введения нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина для профилактики ишемического инсульта у больных с ФП, использование этих препаратов основано на опыте их применения у больных с протезированными клапанами или венозной тромбоэмболией.

## Рекомендации

## Класс І

1. Рекомендуется применение дигоксина, блокатора β-адренорецепторов или недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов для контроля ЧЖС у беременных с ФП (уровень доказательности С).
2. Рекомендуется кардиоверсия постоянным током беременным, у которых в результате ФП развилась нестабильность гемодинамики (уровень доказательности С).
3. Профилактику тромбоэмболий рекомендуется проводить в течение всего периода беременности всем пациенткам с ФП, за исключением лиц с низким риском тромбозов. Выбор антикоагулянтов или ацетилсалициловой кислоты должен основываться на периоде беременности (уровень доказательности С).

## Класс ІІб

1. Во время первого триместра и последнего месяца беременности у пациенток с ФП и факторами риска развития тромбоэмболий следует рассмотреть возможность введения нефракционированного гепарина посредством непрерывной внутривенной инфузии (до достижения АЧТВ в 1,5-2 раза превышающего контрольные значения) или подкожных инъекций по 10 000-20 000 ЕД через каждые 12 часов, с коррекцией дозы для увеличения АЧТВ через 6 часов после инъекции в 1,5 раза по сравнению с контрольным значением (уровень доказательности В).

- Во время первого триместра и последнего месяца беременности можно рассмотреть возможность подкожного введения низкомолекулярного гепарина пациенткам с ФП и факторами риска развития тромбоза, хотя недостаточно данных об эффективности такого метода (уровень доказательности С).
- Во время второго триместра беременности следует рассмотреть возможность перорального применения антикоагулянтов у беременных с ФП и высоким риском развития тромбозов (уровень доказательности С).
- Можно рассмотреть возможность применения хинидина или прокаинамида для фармакологической кардиоверсии у пациенток со стабильной гемодинамикой, у которых ФП развилась во время беременности (уровень доказательности С).

### Ведение пациентов с ФП и гипертрофической кардиомиопатией

Существуют различные мнения относительно клинической важности ФП в рамках гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). По данным ретроспективного исследования 52 пациентов, наблюдаемых между 1960 и 1985 гг., у 89% из них развилась ФП, отмечалось клиническое ухудшение, клиника улучшалась после восстановления синусового ритма. Было обнаружено снижение выживаемости у больных с ГКМП и ФП по сравнению с пациентами с ГКМП и без ФП (ежегодная смертность составляла 5%). Более низкое значение ежегодной смертности (1,3%) наблюдалось в одноцентровом ретроспективном исследовании с участием 277 пациентов с ГКМП. Распространенность ФП в нем составляла 18%, из 50 пациентов с ФП умерли 15, треть смертей была связана с инсультом. Естественное течение ГКМП лучше было охарактеризовано в исследовании, включавшем 717 пациентов, которых наблюдали в течение  $8 \pm 7$  лет. Во время испытания отмечено 86 смертельных исходов (12%), из них 51% пациентов умер внезапно (средний возраст  $45 \pm 20$  лет), причинами смерти у 36% пациентов (средний возраст  $56 \pm 19$  лет) посчитали СН и у 13% (средний возраст  $73 \pm 14$  лет) – инсульт, 10 из 11 фатальных инсультов были связаны с ФП. Хотя большинство внезапных смертей, очевидно, были связаны с желудочковыми аритмиями, одним из механизмов их развития мог быть кардиогенный инсульт.

Систематические исследования по терапии ФП у больных с ГКМП отсутствуют, в лечении используются различные антиаритмические препараты, такие как дизопирамид, пропафенон и амиодарон. Некоторые исследователи применяют амиодарон как для профилактики приступов ФП, так и для контроля ЧЖС. Применение электрической стимуляции для профилактики ФП не исследовалось, однако высокая частота ишемических инсультов у больных с ГКМП и ФП оправдывает попытки восстановления и поддержания синусового ритма и применение антикоагулянтов.

#### Рекомендации

##### Класс I

- Рекомендуется пероральное применение антикоагулянтов (МНО 2,0–3,0) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, у которых развилась ФП (уровень доказательности В).

##### Класс IIa

- Можно применять антиаритмические лекарственные средства для предотвращения рецидива ФП у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Предпочтительнее в этом случае дизопирамид в комбинации с блокатором  $\beta$ -адренорецепторов или недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, или монотерапия амиодароном (уровень доказательности В).

### Ведение пациентов с ФП и заболеваниями легких

Наджелудочковые аритмии, включая ФП, часто встречаются у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и неблагоприятно влияют на прогноз у пациентов с обострениями этих заболеваний. Первостепенное значение имеют лечение основного заболевания легких, коррекция гипоксии и нарушений кислотно-щелочного равновесия. Теофиллин и  $\beta$ -агонисты, которые часто применяют для уменьшения бронхоспазма у таких пациентов, могут провоцировать ФП и ухудшить контроль частоты желудочковых сокращений. Бета-блокаторы, соталол, пропафенон и аденозин у больных с бронхоспазмом и сухими хрипами противопоказаны. Контроль ЧСС обычно достигается путем назначения антагонистов кальция; дигоксин в этой ситуации не имеет преимуществ перед антагонистами кальция.

Прием антиаритмических препаратов и электрическая кардиоверсия могут быть неэффективны при лечении ФП до тех пор, пока не достигнута дыхательная компенсация. Флекаинид внутривенно восстанавливает синусовый ритм у некоторых пациентов. Можно провести попытку электрической кардиоверсии при нестабильной гемодинамике. В случаях, устойчивых к терапии, для контроля ЧЖС могут потребоваться абляция AV-узла и искусственная стимуляция желудочков. Роль терапии антикоагулянтами у больных с ФП, связанной с хроническими обструктивными болезнями легких, не изучалась.

#### Рекомендации

##### Класс I

- В качестве первоочередной лечебной меры рекомендуется провести коррекцию гипоксемии и ацидоза пациентам, у которых ФП развилась во время острого легочного заболевания, его обострения или хронического заболевания легких (уровень доказательности С).
- Рекомендуется применение дилтиазема или верапамила для контроля ЧЖС у пациентов с бронхообструктивным заболеванием легких, у которых развилась ФП (уровень доказательности С).
- Следует предпринять кардиоверсию постоянным током у пациентов с заболеванием легких, у которых в результате ФП развилась нестабильность гемодинамики (уровень доказательности С).

##### Класс III

- Не рекомендуется применение теофиллина и блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями легких, у которых развилась ФП (уровень доказательности С).
- Не рекомендуется применение блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, соталола, пропафенона и аденозина у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями легких, у которых развилась ФП (уровень доказательности С).

# Методические рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии

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

Окончание. Начало в журнале «Практична ангіологія» № 4 (05), 2006; № 1 (06), № 2 (07), 2007.

## Фармакотерапия стабильной стенокардии Фармакотерапия для улучшения прогноза больных со стабильной стенокардией

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).* Препараты этой группы хорошо зарекомендовали себя при лечении гипертонической болезни (ГБ) и сердечной недостаточности (СН). В исследованиях по использованию иАПФ при СН и после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) продемонстрировано снижение частоты случаев развития повторного ИМ и сердечной смертности. Также проводились исследования по применению иАПФ в качестве препаратов для вторичной превентивной терапии у пациентов с коронарной болезнью, в которых было показано, что сердечная недостаточность не развивалась.

В исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) и EUROPA (European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease) наблюдался 20% риск, связанный со снижением неблагоприятных исходов; в исследовании PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition) достоверного снижения риска при применении иАПФ не установлено. К сожалению, результаты этих трех исследований нельзя сравнивать, поскольку в них учитывали разные исходы. Возможными объяснениями этого различия в результатах могут быть отличие самих иАПФ (по их формулам) и/или используемая дозировка. Пациенты в исследовании PEACE имели более низкий абсолютный риск, чем больные, участвовавшие в исследованиях HOPE и EUROPA.

Такие различия в основном риске и неучтенная сопутствующая терапия способствуют важным изменениям при применении иАПФ. Действие рамиприла и периндоприла на показатели сердечно-сосудистой системы (ССС) были схожи в исследованиях как в группе с высоким, так и со средним риском, поэтому снижение абсолютного риска было больше в группе пациентов с наиболее высоким абсолютным риском.

Эффект снижения артериального давления (АД) при использовании рамиприла и периндоприла в сравнении с плацебо, возможно, дополнял факторы снижения риска в исследованиях HOPE и EUROPA. В них отмечено дополнительное кардиопротекторное действие как результат назначения иАПФ, которые использовали при лечении СН, дисфункции левого желудочка сердца и сахарного диабета.

Таким образом, использование иАПФ приемлемо для лечения пациентов со стабильной стенокардией и сопутствующей артериальной гипертензией, сахарным диабетом, СН с асимптоматической дисфункцией левого желудочка сердца и после ИМ. У пациентов со стенокардией, без сопутствующих показаний для лечения иАПФ, ожидаемое преимущество в лечении должно быть взвешенным, имеются ввиду стоимость лечения и побочные эффекты, а также дозировка с доказанной эффективностью для подобного назначения.

*Гормонозаместительная терапия (ГЗТ).* Согласно эпидемиологическим исследованиям, при применении ГЗТ у женщин в период менопаузы улучшались показатели со стороны ССС. Однако в более позднем обширном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании было показано, что ГЗТ с комбинированным пероральным приемом эстрогена/прогестерона не улучшает показатели ССС у пациенток с развившимся заболеванием. Было установлено увеличение риска развития заболеваний ССС при первичной профилактике, а также риска развития рака груди. Первичное предупреждение заболевания при монотерапии эстрогеном у стерилизованных женщин не защищает ССС, поэтому новое руководство рекомендует, в противовес постоянному использованию ГЗТ при хронических заболеваниях, постепенно снижать дозу до полного отказа от нее.

*Бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ).* При использовании  $\beta$ -АБ при ИМ риск развития внезапной смерти и повторного ИМ снижается на 30%. Последний регрессивный метаанализ исследований по изучению влияния различных  $\beta$ -АБ на уровень смертности показал незначительное преимущество лечения в острой фазе, но значительное 24% снижение уровня смертности при длительной вторичной профилактике. Как оказалось,  $\beta$ -АБ с симпатомиметической активностью дают меньшую защиту ССС. Применение атенолола, который наиболее часто используется, повышает уровень смертности у пациентов после перенесенного ИМ.

Согласно данным исследований по применению  $\beta$ -АБ у пациентов с перенесенным ИМ, эти препараты обладают кардиопротекторным действием и могут использоваться у пациентов с болезнью коронарных сосудов, хотя это и не подтверждено в контролируемых плацебо исследованиях. Исследования, в которых изучали эффективность  $\beta$ -АБ после перенесенного ИМ, проводили

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

до назначения вторичной профилактической терапии, включающей статины и иАПФ, и продемонстрировали некоторую неточность относительно их эффективности.

Обширные исследования APSIS (The Angina Prognoses Study in Stockholm) и TIBET (Total Ischemic Burden European Trial) по использованию β-АБ при лечении стабильной стенокардии не показали достоверной разницы в исходе у пациентов, принимавших β-АБ или блокаторы кальциевых каналов (нифедипин или верапамил). В небольшом исследовании ASIST (Atenolol Silent Ischemia Study Trial), куда входили больные с минимальной симптоматикой стенокардии или без нее, сравнивали использование атенолола и плацебо, наблюдали более частые случаи сочетанного исхода при симптоматическом лечении в группе плацебо. Это подтверждало хорошее антиангинальное действие β-АБ, но не показывало, меняет ли лечение прогноз для пациентов со стабильной стенокардией.

Использование метопролола или бисопролола эффективно снижало частоту кардиологических событий у пациентов с застойной СН. Карведилол, неселективный β-АБ, который также блокирует α<sub>1</sub>-рецепторы, снижает риск смерти и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СН.

Очевидно, что использование β-АБ дает хорошие результаты у пациентов со стенокардией, которые имеют ранние ИМ и/или СН. Результаты исследований позволяют предположить, что β-АБ являются препаратами первой линии при антиангинальной терапии у больных без противопоказаний.

**Блокаторы кальциевых каналов (БКК).** Использование БКК, которые снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС), улучшает прогноз пациентов после ИМ, что было показано в исследовании DAVIT II (The Danish Verapamil Infarction Trial II) по изучению верапамила и при анализе подгрупп больных без признаков СН, принимавших дилтиазем, в исследовании MDPIT (Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial). Однако предыдущие исследования по применению нифедипина (БКК короткого действия) не показали преимуществ относительно тяжелых исходов у пациентов с заболеванием коронарных артерий, риск смерти при высокой дозировке препарата даже увеличился. Это вызвало дебаты, в которых отмечалась несостоятельность лечения вазодилататорами короткого действия, таких как дигидропиридин. Метаанализ применения нифедипина при стабильной стенокардии предполагает, что он безопасен. Недавно опубликованное исследование ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS), в котором сравнивали эффективность лечения нифедипином пролонгированного действия и плацебо в течение 4,9 года у 7 665 пациентов со стабильной стенокардией, показало, что нет преимуществ в лечении пролонгированным нифедипином в связи с частотой случаев неблагоприятных исходов, таких как смерть, ИМ, рефракторная стенокардия, инсульт и СН. Лечение нифедипином увеличило необходимость проведения периферической реваскуляризации (отношение риска [ОР] – 1,25; p = 0,073), но снизило потребность в проведении аортокоронарного шунтирования (ОР – 0,79; p = 0,0021). Авторы исследования сделали заключение, что лечение нифедипином не опасно, снижает необходимость в сердечно-сосудистых операциях. Однако недостаток благотворного эффекта нифедипина при тяжелых последствиях не удовлетворяет требований так называемой сердечно-сосудистой безопасности.

В исследовании CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) изучали эффект применения амлодипина, эналаприла и плацебо у 1 991 пациента со стабильным течением заболевания коронарных артерий и нормальным АД на протяжении двух лет. Лечение амлодипином и эналаприлом одинаково снижало АД и имело тенденцию к снижению частоты случаев с тяжелыми исходами. Хотя эти результаты были незначительными, нет смысла поддерживать назначение БКК при неосложненной стенокардии, в этом случае можно применять БКК, снижающие ЧСС, как альтернативу β-АБ у пациентов после перенесенного ИМ без СН.

*Рекомендации по медикаментозной терапии для улучшения прогноза пациентов со стабильной стенокардией*

## Класс I

- (1) Аспирин в дозе 75 мг используют ежедневно у всех пациентов без противопоказаний (острое желудочное кровотечение, аллергия на аспирин или известная толерантность к аспирину) (уровень доказательности А).
- (2) Статины применяют всем пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (уровень доказательности А).
- (3) Препараты иАПФ назначают пациентам с такими показаниями, как артериальная гипертензия, дисфункция левого желудочка, предшествующий ИМ с дисфункцией левого желудочка или сахарный диабет (уровень доказательности А).
- (4) Пероральные β-АБ рекомендованы пациентам после перенесенного ИМ или с СН (уровень доказательности А).

## Класс IIa

- (1) Препараты иАПФ назначают всем пациентам со стенокардией и доказанной коронарной болезнью сердца (уровень доказательности В).
- (2) Клопидогрель применяют как альтернативный антитромбоцитарный препарат пациентам со стабильной стенокардией, которые не могут принимать аспирин (при аллергии на аспирин) (уровень доказательности В).
- (3) Терапия высокими дозами статинов рекомендована пациентам с высоким риском (> 2% ежегодной сердечной смерти) и доказанной коронарной болезнью сердца (уровень доказательности В).

## Класс IIb

- (1) Терапию фибратами проводят у пациентов с низким уровнем фракции холестерина липопротеидов высокой плотности и высоким уровнем триглицеридов, у которых диагностирован сахарный диабет или метаболический синдром (уровень доказательности В).

**Фармакологическое симптоматическое лечение и терапия ишемии**

На симптомы стенокардии и проявления ишемии, в том числе «молчащей», могут влиять препараты, которые уменьшают потребность миокарда в кислороде и/или увеличивают приток крови к ишемизированной области. Обычно при этом используют антиангинальные препараты, такие как β-АБ, антагонисты кальция и органические нитраты.

*Нитраты короткого действия.* Быстродействующий нитроглицерин приводит к эффективному облегчению симптомов, связанных с атаками стенокардии, и может использоваться для так называемой ситуативной профилактики. Ослабление боли и антиишемическое действие связаны с дилатацией вен и снижением диастолического наполнения сердца (внутрисердечного давления), которые способствуют внекардиологической перфузии, что может приводить к коронарной вазодилатации и антагонизму спазма коронарных сосудов. Необходимо избегать толерантности к нитратам и приглушенного ответа на нитроглицерины короткого действия.

Нитроглицерин имеет побочные дозозависимые вазодилатационные эффекты, такие как головная боль и приливы. Передозировка может стать причиной позиционной гипотензии с рефlekсами сердечной симпатической активации и тахикардией, которая способствует развитию парадоксальной стенокардии. Приступы стенокардии, которые не отвечают на нитроглицерин короткого действия, могут относиться к возможному ИМ. Таким образом, пациенты должны быть тщательно проинструктированы по использованию данного препарата. Прием нитроглицерина короткого действия – это простая терапия с хорошим терапевтическим действием при совместном использовании других антиангинальных препаратов.

*Нитраты длительного действия.* При приеме нитратов длительного действия снижаются частота и степень тяжести приступов стенокардии, повышается толерантность к физическим нагрузкам. Исследования по использованию нитратов длительного действия у пациентов после ИМ не были успешны. В связи с развитием толерантности к нитратам пациенты, которые принимают их каждый день, должны делать перерыв для сбережения терапевтического эффекта. Этого можно достичь при назначении изосорбида динитрата (в средней дозировке) или изосорбида мононитрата для достижения необходимой концентрации в плазме. Продолжительное назначение нитроглицерина в виде трансдермальных пластырей неэффективно, пациенты должны снимать их в течение дня или ночи для достижения этого интервала.

*Бета-адреноблокаторы.* Эти препараты эффективны для снижения болевых симптомов и ишемии. Уменьшая частоту и силу сердечных сокращений, показатели АД, они снижают потребность миокарда в кислороде. Большинство  $\beta$ -АБ снижают ЧСС, когда человек находится в покое и при физической нагрузке, а некоторые – только при физической нагрузке. Чаще из  $\beta_1$ -адреноблокаторов используют метопролол, атенолол и бисопролол. Для того чтобы достичь эффекта в течение первых 24 часов, используют блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторов с длительным периодом полураспада (бисопролол) или препарат с длительной концентрацией в плазме крови (метопролол CR). Атенлол (период полураспада в плазме – 6-9 часов) следует назначать дважды в день, повышение дозы увеличивает длительность его действия. Рекомендуемые дозы для полного антиангинального эффекта: бисопролол – 10 мг один раз в сутки, метопролол CR – 200 мг один раз в сутки, атенолол – 100 мг/день (или по 50 мг дважды в день). Выраженность действия можно определить с помощью тестов с дозированной физической нагрузкой.

Бета-адреноблокаторы – эффективные антиангинальные препараты, которые повышают толерантность к физической нагрузке, снижают частоту проявлений и употребления нитратов короткого действия. Хотя иногда у пациентов с вазоспастической стенокардией при приеме  $\beta$ -АБ эти проявления могут увеличиваться.

К побочным эффектам  $\beta$ -АБ относятся охлаждение конечностей и симптоматическая брадикардия, связанные с угнетением сердца и усиливающие симптомы бронхиальной астмы и хронического обструктивного синдрома (реже встречаются при приеме селективных  $\beta$ -АБ). Бета-блокаторы могут вызывать чувство усталости, но только 0,4% пациентов во время исследований прекратили лечение по этой причине. Снижение сексуальной активности наблюдалось у 5 из 1 тыс. пациентов, проявления депрессии не были выявлены. Качество жизни у пациентов с АГ при приеме  $\beta$ -АБ не изменялось. У пациентов со стабильной стенокардией исследований изменения качества жизни не проводилось.

*Блокаторы кальциевых каналов.* БКК также используются как антиангинальные препараты. Это – гетерогенный класс средств, которые вызывают расширение коронарных и других артерий с помощью ингибирования потока ионов кальция через каналы L-типа. Неселективные БКК, которые снижают ЧСС (верапамил и дилтиазем), также уменьшают силу сердечных сокращений, подавляют атриовентрикулярный ритм.

Даже вазоселективный дигидропиридин (нифедипин, амлодипин и фелодипин) может вызывать угнетение сердечной деятельности, но она нейтрализуется рефлексогенной сердечной симпатической активацией с небольшим повышением ЧСС. Признаки симпатической активации могут быть определены даже через несколько месяцев после лечения дигидропиридином.

Для снижения в плазме крови колебаний концентрации препарата и сердечно-сосудистых эффектов рекомендуется назначение БКК длительного действия (амлодипин) или постоянный прием БКК короткого действия (нифедипин, фелодипин, верапамил, дилтиазем). Проявления побочных эффектов зависят от дозы, в основном в виде артериальной вазодилатации (головная боль, покраснение и отек лодыжек), прием верапамила может вызвать запор. БКК особенно эффективны у пациентов с вазоспастической стенокардией Принцметала, у некоторых больных этот препарат может усиливать ишемию.

В исследовании CAMELOT, сравнивавшем эффект амлодипина и плацебо, было установлено, что прием амлодипина значительно снижал частоту госпитализации при стенокардии и потребность в проведении реваскуляризации в течение двух лет. При назначении эналаприла такие эффекты не наблюдались. Согласно данным Холтеровского мониторирования, в исследовании CAPE (Circadian Anti-Ischemia Program in Europe) по сравнению действия амлодипина и плацебо было продемонстрировано значительное снижение ишемии после 7-недельного лечения. У пациентов значительно снижались частота сердечных приступов (70 против 44%), количество принимаемого нитроглицерина (67 против 22%) в течение 10-недельного приема амлодипина. Побочные эффекты в этих исследованиях практически не обнаружены. В исследовании ACTION,

не связанном с первичными исходами (смерть, ИМ, рефрактерная стенокардия, острая СН, инсульт и периферическая ревазуляризация), назначение нифедипина снижало потребность в проведении аортокоронарного шунтирования (ОР – 0,79;  $p = 0,002$ ).

Прием БКК дополняет антиангинальный и антиишемический эффекты  $\beta$ -АБ, но не у всех пациентов. Дигидропиридин можно назначать в комбинации с  $\beta$ -АБ, которые противодействуют рефлексогенной сердечной симпатической активации. Прием БКК, снижающих ЧСС, может вызвать нарушения ритма у предрасположенных к этому пациентов, которым были назначены  $\beta$ -АБ. Все БКК ускоряют развитие СН у предрасположенных пациентов, попытки назначения дигидропиридина (в качестве вазодилатора) не были успешны. Однако амлодипин может использоваться при лечении стенокардии и АГ у пациентов со стабильной СН, не назначая  $\beta$ -АБ и нитраты.

**Активаторы калиевых каналов.** Основной агент этого класса – никорандил – имеет двойное действие: как активатор калиевых каналов и как компонент нитратов с нитратоподобным действием. Никорандил назначается в обычной дозе 20 мг дважды в день для предотвращения приступов стенокардии. Толерантность к антиангинальному эффекту может развиваться при постоянном назначении, перекрестной толерантности с нитратами не отмечается. Кроме антиангинального эффекта, никорандил обладает кардиопротекторными свойствами. В исследовании IONA (Impact Of Nicorandil in Angina), изучавшем действие никорандила на стенокардию, отмечено снижение большинства коронарных происшествий у пациентов со стабильной стенокардией, которым назначали никорандил в добавление к основной терапии. Однако следует отметить, что назначение никорандила происходило только при внутрибольничных приступах стенокардии, снижение уровня смертности и частоты случаев острого ИМ при терапии длительностью 1,6 года было незначительным, поэтому ценность данного лечения дискутируется. Кроме того, никорандил есть в наличии на фармакологических рынках не во всех странах.

**Препараты других групп.** При толерантности к  $\beta$ -АБ в качестве альтернативного антиангинального препарата можно назначать ингибиторы синусового узла (ивабрадин), который обладает негативным хронотропным эффектом в состоянии покоя и физической нагрузки.

Метаболические активные препараты, сходные с жирными кислотами, защищают от ишемии, повышая скорость метаболизма глюкозы. И триметазидин, и ранолазин продемонстрировали свой антиангинальный эффект. Их можно использовать в комбинации с гемодинамически активными препаратами, такими как триметазидин и ранолазин, не снижающими ЧСС и АД. Триметазидин доступен не во всех странах, ранолазин не лицензирован для назначения в странах Европы, Ближнего Востока и Африки. Влияют ли эти препараты на прогноз у пациентов со стабильной стенокардией, пока не определено.

Молсидомин – вазодилатор, по действию сходный с органическими нитратами, в определенных дозах проявляет антиангинальные и антиишемические эффекты. Он также доступен не во всех странах мира.

Антиангинальное лечение должно быть подобрано индивидуально для каждого пациента. Нитраты короткого

действия назначают пациентам для немедленного купирования острых симптомов. Хотя в исследованиях были продемонстрированы разные группы препаратов с антиангинальным эффектом, их не всегда следует назначать определенным больным. Интенсивная антиангинальная терапия может вызвать определенные проблемы, поскольку при назначении трех антиангинальных препаратов иногда отсутствует симптоматическая защита. Дозировка одного препарата должна быть полностью оптимизирована до назначения другого, это рекомендуется делать до назначения режима «трех препаратов». Плохая адгезия – это тот фактор, который необходимо учитывать, если терапия не была успешной.

*Рекомендации фармакологического лечения для улучшения симптомов и/или снижения ишемии у пациентов со стабильной стенокардией*

#### Класс I

- (1) Нитроглицерин короткого действия назначается для ослабления симптомов и ситуационной профилактики с соблюдением соответствующих инструкций по использованию (уровень доказательности В).
- (2) При назначении терапии проверяется действие  $\beta_1$ -блокатора, его дозировка доводится до необходимой дозы для суточной защиты от ишемии (уровень доказательности А).
- (3) В случае толерантности к  $\beta$ -АБ или их плохой эффективности необходимо стремиться к монотерапии БКК (уровень доказательности А), нитратами пролонгированного действия (уровень доказательности С) или никорандилом (уровень доказательности С).
- (4) Если действие монотерапии  $\beta$ -АБ недостаточно, следует добавить дигидропиридин (уровень доказательности В).

#### Класс IIa

- (1) В случае непереносимости  $\beta$ -АБ возможно применение ингибитора синусового узла (уровень доказательности В).
- (2) Если монотерапия БКК или комбинированная терапия (БКК плюс  $\beta$ -АБ) недостаточна, необходимо заменить БКК на пролонгированные нитраты или никорандил. При этом необходимо проявлять осторожность, чтобы избежать толерантности к нитратам (уровень доказательности С).

#### Класс IIb

- (1) Метаболические агенты можно применять в качестве дополнительной или заместительной терапии, когда традиционные препараты не могут быть использованы (уровень доказательности В).

Лечение тремя препаратами следует применять только тогда, если терапия двумя лекарственными средствами не состоятельна, перед использованием следует проверить эффективность дополнительного препарата. Пациентам, у которых симптомы плохо контролируются двойной терапией, следует предложить проведение ревазуляризации. В каждом индивидуальном случае необходимо детально рассмотреть соотношения риска и преимуществ назначаемых препаратов и использовать медикаментозную терапию вне зависимости от показаний к ревазуляризации.

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

Эффективный. Отечественный. Доступный.

Всего  
1 раз  
в сутки!

таб. 2,5 мг/5 мг/10 мг №20  
**Бисопрол**  
Bisoprolol

*Обоснованный выбор  
при артериальной гипертензии,  
ишемической болезни сердца,  
хронической сердечной  
недостаточности*

♥  
Высокий индекс  
кардиоселективности

♥  
Быстрый эффект и контроль  
артериального давления  
в течение 24 часов

♥  
Низкая стоимость  
длительной терапии



вид. № UA/3214/01/01, № UA/3214/01/02, № UA/3214/01/03.

**Молодость Вашему сердцу!**

# Я люблю свою доньку

**Потужне зниження частоти СС подій**

**Підтвердження ефективності ЛІПРИМАРУ у пацієнтів середнього та високого ризику**

**Нефатальний ІМ**

**45%**

відносно зниження ризику, виявлене у дослідженні ASCOT-LLA<sup>1,2</sup> (p=0,0002)

**Інсульт**

**48%**

відносно зниження ризику, виявлене у дослідженні CARDS<sup>3,4</sup> (p=0,016)

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



**Ліпримар®**

аторвастатин кальцій  
таблетки

**Сила. Докази. Впевненість**

Література: 1. Data on file. Pfizer Inc, New York, NY. 2. Sever PS, Dahlof 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 JI, Bairay 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: Ліпримар 10 мг – No P.11.99/01116, Ліпримар 20 мг – UA/2377/01/01, Ліпримар 40 мг – UA/2377/01/02, Ліпримар 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-07-009

# Статины и сахарный диабет: данные доказательной медицины

**С**ахарный диабет (СД) в связи с большой распространенностью и неуклонной тенденцией к ее росту признанный неинфекционной эпидемией конца XX – начала XXI века, является важнейшей медико-социальной проблемой. По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сахарный диабет – проблема всех возрастов и народов. По прогнозам ВОЗ, к 2025 году ожидается увеличение числа больных СД до 300 млн человек [60]. Приблизительно у половины пациентов СД не диагностируется на протяжении длительного времени вследствие его бессимптомного течения.

Наряду с увеличением распространенности значительно возросла и смертность больных СД, основные причины которой, прежде всего, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт [11, 21]. Фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения у больных СД 2-го типа встречаются не менее чем в 70% случаев [48]. Риск коронарной болезни сердца при постановке диагноза СД 2-го типа возрастает в 2-4 раза. Увеличение сердечно-сосудистого риска у женщин с диабетом выше, чем у мужчин, в связи с тем, что кардиопротективное действие эстрогенов у женщин с диагнозом СД 2-го типа нивелируется [23, 32]. Шансы умереть от первого ИМ у больных СД гораздо выше, чем у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) без диабета. Это же касается и отдаленного прогноза смертности после перенесенного коронарного события. В одном из клинических исследований, посвященного тромболитической терапии, сравнительный риск смертности у больных СД 2-го типа был в 2 раза выше, чем у других больных. Данные литературы также свидетельствуют о плохом прогнозе для больных СД, перенесших транслюминальную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование (АКШ). СД является независимым фактором риска у больных с сердечной недостаточностью и бессимптомной дисфункцией левого желудочка. СД не только ассоциируется с высоким коронарным риском, но и значительно увеличивает риск цереброваскулярных событий (инсульта, транзиторной ишемической атаки). По данным Фремингемского и результатам недавно проведенного Финского исследований (Finnish Prospective Study), риск инсульта у мужчин, больных СД, возрастает в 3-4 раза, у женщин – в 5 раз [54, 58]. Именно поэтому Miles Fisher в 1998 году определил СД как «состояние высокого риска преждевременной сердечно-сосудистой смерти, ассоциированное с гипергликемией».

В отличие от СД 1-го типа, постепенное развитие СД 2-го типа означает, что у многих пациентов отмечают слабовыраженные симптомы заболевания или их полное отсутствие. Гораздо чаще больные СД 2-го типа обращаются к кардиологу или невропатологу с развившимся ИМ или инсультом, только тогда врачи этих специальностей впервые диагностируют у них СД.

Учитывая чрезвычайно тесную связь между патологией сердца, сосудов и СД, по мнению экспертов Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association – АНА), СД следует рассматривать как эквивалент сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) [7, 18, 27]. Это стало поводом для объединения усилий эндокринологов и кардиологов в изучении проблемы СД, результатами совместной работы стал первый консенсус Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) и разработка ими совместных рекомендаций «Сахарный диабет, преддиабет и сердечно-сосудистые заболевания» [39].

Необходимо уточнить, что СД эквивалентен ИБС лишь в случаях, когда он сочетается с другими факторами риска (ФР), причем не с одним, а с несколькими. Так, в недавно проведенном американском исследовании группа специалистов показала, что риск коронарных осложнений возрастает у больных СД в такой же степени, как и у больных ИБС лишь в случаях сочетания СД с семью факторами риска ССЗ и более. В большинстве случаев мы имеем дело с больными, у которых наблюдается сочетание нескольких ФР развития ИБС и относительно редко ФР являются изолированными. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Российской Федерации, среди больных СД легкой и средней степени тяжести в возрасте 40-59 лет в 90% случаев регистрируется сочетание двух ФР и более, таких как избыточная масса тела/абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), нарушения липидного обмена и т. д. [5].

Возрастанию риска ССЗ при СД способствуют такие факторы, как плохой контроль углеводного обмена, АГ, ретинопатия, курение и альбуминурия. Ведущая роль отводится диабетической дислипидемии (ДЛП), которая характерна для СД 2-го типа, именно этой проблеме в рекомендациях ESC и EASD уделено большое внимание. Диабетическая ДЛП, коррелирующая с инсулинорезистентностью, обычно проявляется умеренной гипертриглицеридемией, снижением уровня холестерина

липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и отклонением от нормы показателей постпрандиальной липидемии [25, 49].

В исследовании Botnia, включавшем 4 483 мужчин и женщин в возрасте 35-70 лет, среди которых у 1 697 пациентов был диабет, частота случаев низкого уровня ХС ЛПВП (ниже 0,9 ммоль/л, или 35 мг/дл, у мужчин и ниже 1,0 ммоль/л, или 39 мг/дл, у женщин) и/или повышенного содержания триглицеридов (ТГ) плазмы (выше 1,7 ммоль/л, или 151 мг/дл) была приблизительно в три раза выше у больных СД по сравнению с лицами, имеющими нормальную толерантность к глюкозе [26].

Уровни общего ХС (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных СД 2-го типа сравнимы с таковыми у лиц, не страдающих диабетом. Вместе с тем эти липидные показатели являются важными ФР сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты известного Британского проспективного исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), включавшего 4 209 пациентов с АГ и СД 2-го типа, показали, что повышение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (38,7 мг/дл) ассоциировалось с возрастанием частоты конечных точек ССЗ на 57%, а увеличение концентрации ХС ЛПВП на 0,1 ммоль/л (4 мг/дл) — со снижением частоты конечных точек ССЗ на 15% [55].

Если посмотреть на другие классы липопротеидов, то, как правило, повышены концентрации липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), липопротеидов промежуточной плотности (ХС ЛППП) и ремнантов хиломикрон. Что касается ХС ЛПНП, то нередко их концентрация остается в пределах нормы, однако по своему фенотипу — это липопротеиды типа В, то есть имеющие меньшие размеры и несколько большую плотность, чем ХС ЛПНП у здоровых лиц. Такие частицы более длительное время циркулируют в кровотоке, интенсивнее окисляются и захватываются макрофагами в сосудистой стенке. Необходимо отметить, что повышенной проницаемости окисленных ХС ЛПНП в сосудистую стенку способствует присущая СД хроническая гипергликемия, способствующая накоплению в крови гликированных белков [33]. Эти процессы активируют высвобождение цитокинов (интерлейкина-1 [ИЛ-1], фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), которые активируют процессы воспаления в стенке артерии [17].

В основе липидных нарушений при СД 2-го типа лежит повышенный синтез ХС ЛПОНП, которые в условиях сниженного уровня эндогенного инсулина и активности липопротеиновой липазы в меньшей степени подвергаются гидролизу — дальнейшему распаду до ХС ЛППП и ХС ЛПНП. Кроме того, при декомпенсированном СД из периферических адипоцитов идет усиленный приток свободных жирных кислот, которые являются «строительным материалом» для ХС ЛПОНП.

СД 2-го типа — наиболее частая причина вторичной гипертриглицеридемии, которая при неадекватном контроле липидных нарушений приводит к инсулинорезистентности, АГ и атеросклерозу. Хотя сведения о связи уровня ТГ с риском развития ССЗ и их осложнений весьма противоречивы, результаты метаанализа 17 проспективных исследований по изучению ТГ свидетельствуют, что повышение их концентрации в сыворотке на 1 ммоль/л увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии на 32% у мужчин и на 75% у женщин [24].

Данные другого большого метаанализа 26 исследований, проведенных в различных странах Юго-Восточной Азии и Тихоокеанского региона и включавших более 96 тыс. пациентов, показали, что у лиц с низкой концентрацией ТГ (< 0,7 ммоль/л) частота фатального и нефатального ИМ ниже на 80%, ишемического инсульта — на 50% по сравнению с группой пациентов, имевших концентрацию ТГ > 1,9 ммоль/л. Как известно, именно в этих регионах СД — наиболее распространенное заболевание. Таким образом, изолированная гипертриглицеридемия требует к себе такого же пристального внимания, как и другие липидные факторы риска.

В семилетнем наблюдении высокий уровень ТГ и низкий показатель ХС ЛПВП были достоверно связаны со всеми случаями ИБС и коронарной смерти у пациентов с СД 2-го типа [33].

Согласно рекомендациям по ведению пациентов с диабетической ДЛП и ее коррекции методом первичной и вторичной профилактики ССЗ, препаратами первого выбора являются статины [1, 2, 15]. Появление и широкое распространение этого класса гиполипидемических средств сделало возможным формулирование целевых уровней ХС ЛПНП. Изначально статины или ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы были созданы как препараты для снижения ХС ЛПНП, и их клиническое применение долгие годы было локализовано в специализированных липидных клиниках для лечения больных с наследственной гиперхолестеринемией типа 2а. В середине 80-х годов прошлого века благодаря серии клинических исследований с использованием количественной ангиографии было установлено, что снижение уровня ОХС статинами при незначительном анатомическом выигрыше в коронарном русле уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений до 30%. Ретроспективный анализ этих работ, в частности анализ результатов лечения в подгруппах больных СД (исследования 4S, CARE, LIPID, LIPS, HPS), позволил существенно расширить показания для статинов. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы стали активно назначать для вторичной профилактики атеросклероза безотносительно уровня ОХС, особенно после опубликования результатов исследования HPS (Heart Protection Study). К середине 90-х годов XX века результаты рандомизированных клинических исследований по изучению статинов позволили получить серьезные доказательства того, что эти препараты достоверно снижают не только сердечно-сосудистую, но и общую смертность. Данные крупных рандомизированных контролируемых плацебо исследований показывают, что применение статинов приносит пользу больным диабетом, по меньшей мере, в такой же степени, как и пациентам без него. Справедливости ради надо отметить, что во многие исследования по критериям включения не входили больные СД с ТГ более 4,5 ммоль/л, что не позволило оценить эффект гиполипидемической терапии у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией.

До сегодняшнего дня не проведено ни одного специального исследования с использованием статинов при вторичной профилактике в разных подгруппах пациентов с СД. Ретроспективный анализ подгрупп среди более 5 тыс. пациентов с СД, которые были включены

в основные исследования, убедительно продемонстрировал сравнимую эффективность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений как у больных СД, так и у не страдающих диабетом. Остановимся на деталях некоторых исследований.

Цель знаменитого Скандинавского исследования (4S, или The Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994) состояла в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов, перенесших ИМ и/или страдающих стенокардией напряжения с гиперхолестеринемией (5,5-8,0 ммоль/л, или 215-310 мг/дл). Это исследование оказалось наиболее эффективным из всех, проводившихся с целью лечения и вторичной профилактики у больных ИБС [41]. Было рандомизировано 4 444 больных на группы симвастатина и плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составила 5,4 года. Доза симвастатина титровалась в течение 6 месяцев до 40 мг. За период наблюдения умерли 256 (12%) пациентов в контрольной группе и 182 (8%) – в основной. Риск смерти при лечении симвастатином снизился на 30% ( $p = 0,0003$ ), риск развития основных коронарных событий (смерть, нефатальный определенный или возможный ИМ, остановка сердца с последующей успешной реанимацией) составил 34% ( $p < 0,00001$ ). Данные двух ретроспективных анализов, включавших больных СД из исследования 4S, показали следующее. В первый анализ вошли 202 больных СД с гиперхолестеринемией и относительно низким уровнем ТГ – менее 2,5 ммоль/л (220 мг/дл). Изменения липидного обмена в этой подгруппе были сходны с таковыми в общей группе больных СД. Пациенты, получавшие плацебо, имели высокий риск развития осложнений, приблизительно у половины из них в период исследования наблюдались кардиоваскулярные события. Терапия симвастатином сопровождалась снижением частоты основных коронарных событий (смерть от ИБС или нефатальный ИМ) на 55% ( $p = 0,002$ ). Отмечено также снижение общей смертности на 43%. Однако эти данные не достигали критерия достоверности, поскольку число больных СД было недостаточным для определения влияния симвастатина на указанную первичную конечную точку.

При проведении повторного анализа данных исследования 4S больные СД были сгруппированы по исходному уровню глюкозы плазмы крови. В этой подгруппе ( $n = 483$ ) отмечено достоверное снижение частоты основных коронарных событий на 42% и реваскуляризации – на 48%. Как уже упоминалось, для больных СД характерны умеренное повышение уровня ХС ЛПНП, снижение уровня ХС ЛПВП и повышение уровня ТГ. В этой связи особый интерес представляет тот факт, что в исследовании 4S наилучшие клинические результаты среди леченных симвастатином больных СД были отмечены у лиц с исходно высокими уровнями ТГ (более 7 ммоль/л, или 150 мг/дл). «Лечение симвастатином устраняло избыточный риск, связанный с повышенным уровнем триглицеридов у больных сахарным диабетом, с любым исходным уровнем триглицеридов, – отметил один из руководителей проекта доктор Terje R. Pedersen. – В то же время снижение уровня триглицеридов при лечении симвастатином не было главной причиной

улучшения прогноза у больных сахарным диабетом». Интерпретация этого наблюдения доктором Pedersen состоит в том, что повышенные уровни ТГ у больных СД сопровождаются увеличением процента мелких плотных частиц ХС ЛПНП, которые считаются особенно атерогенными. «Симвастатин снижает содержание в плазме всех типов частиц ХС ЛПНП, в том числе мелких и плотных. Это может служить объяснением того, почему в испытании 4S симвастатин принес наибольшую пользу больным с гипертриглицеридемией», – подчеркнул доктор Pedersen. Справедливость такого объяснения подтверждается тем, что изменения уровней липопротеидов под влиянием симвастатина у больных СД были очень близки к изменениям у лиц, не страдавших СД. Доктор Pedersen отметил, что лечение больных с установленной ИБС и СД чрезвычайно эффективно с экономической точки зрения, учитывая очень высокий абсолютный риск рецидивирующих осложнений ИБС у таких пациентов. Однако лечение больных СД, у которых еще нет ИБС, также оправдано, поскольку они имеют высокий риск развития осложненной ИБС. «В настоящее время необходимо дать ответ на вопрос, имеет ли смысл лечить статинами больных сахарным диабетом, у которых нет ИБС, – считает доктор Pedersen. – Сейчас мы еще не располагаем данными клинических испытаний, которые свидетельствовали бы о целесообразности такого применения симвастатина, однако результаты таких испытаний, как 4S, показывают, что более эффективный контроль уровня липидов существенно улучшает прогноз у больных сахарным диабетом, не имеющих симптоматики ИБС» [37]. Эти слова были сказаны известным кардиологом более 10 лет назад, с тех пор завершились многие крупные клинические испытания по применению статинов при СД, подтвердившие предположения ученого.

В 1996 году были опубликованы результаты вторичной профилактики коронарных событий (смерть, нефатальный ИМ, а также ряд менее строгих жестких точек) с помощью правастатина у лиц, перенесших ИМ с умеренной гиперхолестеринемией (The Cholesterol and Recurrent Events Trial – CARE) [38]. В этом рандомизированном двойном слепом проспективном 5-летнем исследовании приняли участие 4 159 больных, перенесших ИМ за 3-20 месяцев до включения в исследование, в возрасте до 75 лет. Главным критерием, отличающим исследование CARE, было включение пациентов при уровне ХС до 6,2 ммоль/л (240 мг/дл). Основную группу составили 2 078 пациентов, получавших 40 мг правастатина, контрольную – 2 081 больной, получавший плацебо. Основная конечная точка – смерть от ИБС или нефатальный ИМ – случилась у 13,2% больных контрольной и у 10,2% пациентов основной групп (снижение риска у получавших правастатин – на 24%,  $p < 0,003$ ). Подгрупповой анализ исследования CARE продемонстрировал снижение относительного риска повторных коронарных событий на 14,1% у 586 больных СД 2-го типа.

Эти данные были подтверждены результатами других исследований по вторичной профилактике, в частности в исследовании HPS – самом большом контролируемом плацебо исследовании по статинам из проводившихся в последнее время, в которое были

включены 20 536 пациентов [22]. Результаты HPS и их влияние на обычную клиническую практику неоднократно обсуждались в литературе. В HPS изучена клиническая эффективность ежедневного приема симвастатина по 40 мг/сут и антиоксидантного коктейля (витамин Е – 600 мг, витамин С – 250 мг, β-каротин – 20 мг/сут) по влиянию на общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов высокого риска осложнений атеросклероза. В этом исследовании участвовали больные в возрасте 40–80 лет с высоким риском смерти от ИБС вследствие предшествующих заболеваний: перенесенного ИМ, хронической ИБС, окклюзивных заболеваний экстракоронарных сосудов (сонных и периферических артерий), а также СД и АГ. Среднее снижение уровня ОХС в группе симвастатина в течение пятилетнего наблюдения составило 0,96 ммоль/л от исходных значений. Прием симвастатина в дозе 40 мг/сут в течение 5 лет достоверно снижал сердечно-сосудистую смертность на 17% ( $p < 0,0001$ ), частоту любого большого сердечно-сосудистого осложнения – на 24% ( $p < 0,0001$ ) и общую смертность – на 13% ( $p = 0,0003$ ).

В исследовании HPS участвовало много подгрупп пациентов с СД, атеросклерозом сонных и периферических артерий, АГ, разным исходным уровнем ХС и других липидов и т. д. Каждая из этих подгрупп представляла собой достаточное число пациентов (5–6 тыс.) и наблюдалась достаточное количество времени (более 5 лет), поэтому анализ результатов исследования HPS по подгруппам представляет особый интерес для реальной клинической практики. В 2003 году был опубликован анализ HPS у 5 963 больных СД [14]. Средний возраст больных диабетом в исследовании HPS составил 62,1 года, большинство из них – мужчины (70%). Исходные показатели липидов у пациентов были умеренно повышены: ОХС – не более 6 ммоль/л, ТГ – не более 2,3 ммоль/л, уровень ХС ЛПВП был нормальным – 1,06 ммоль/л. Лечение симвастатином в дозе 40 мг/сут в течение 5 лет способствовало достоверному снижению больших коронарных событий (первого нефатального ИМ, внезапной коронарной смерти) на 27%. На фоне этого лечения достоверно снизились сердечно-сосудистая смертность и риск нефатального ИМ (на 20 и 37% соответственно). Принадлежность к группе активной терапии симвастатином способствовала достоверному снижению первого нефатального или фатального инсульта на 25%, что сопоставимо с основными результатами HPS (снижение риска инсульта независимо от этиологии на 25%).

Снижение риска инсульта, в частности ишемической этиологии, особенно важно для больных СД 2-го типа, поскольку повышенный уровень артериального давления (АД) – независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при СД. С учетом того, что средний уровень диастолического АД в HPS как в группе больных диабетом, так и у лиц без СД был нормальным, снижение риска инсульта в этом исследовании могло происходить не только за счет лечения симвастатином, но и за счет адекватного контроля АД. Ближайший и отдаленный прогноз после АКШ у больных СД, как правило, хуже, поэтому для клинической практики представляются важными результаты исследования HPS

в подгруппе больных СД по снижению необходимости в операциях реваскуляризации миокарда коронарных артерий. В основных результатах HPS указывалось на снижение необходимости таких вмешательств на 24%, среди больных СД 2-го типа эта цифра была несколько меньше (17%), однако это снижение было достоверным.

На фоне лечения отмечено уменьшение числа пациентов с необходимостью протезирования периферических артерий ног, ангиопластики периферических сосудов, ампутации нижних конечностей или образования диабетических язв на стопе. Как и в основном исследовании, в подгруппе больных СД снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения симвастатином не зависело от возраста, пола, концентрации креатинина, индекса массы тела, степени контроля АГ. Польза от лечения симвастатином не зависела от степени контроля СД (уровень гликозилированного гемоглобина [ $HbA_{1c}$ ] менее или более 7%), а также исходного уровня липидов (ХС ЛПНП менее или более 3 ммоль/л). Переносимость симвастатина, определяемая по активности АСТ, АЛТ и по уровню креатинфосфокиназы (КФК), была хорошей.

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 пациентов в возрасте до 75 лет, перенесших ИМ или нестабильную стенокардию и имеющих умеренную гиперхолестеринемию в пределах 4,0–7,0 ммоль/л (155–270 мг/дл) [53]. После рандомизации в исследование включили 9 014 пациентов. Средний уровень ОХС составил 5,6 ммоль/л (218 мг/дл). Длительность наблюдения предполагалась в течение 5 лет до 1998 года, но уже в 1996 году комитет исследователей принял решение прекратить испытание досрочно из-за явного преимущества по основным конечным точкам у пациентов, получавших правастатин. В результате было выявлено снижение риска общей смертности на 23%, коронарной смертности – на 24%, фатальных и нефатальных ИМ – на 29%, потребности в АКШ – на 24%. Анализ лечения подгруппы пациентов с СД, принимавших статин, показал снижение риска коронарных событий на 19%.

В исследовании LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) с флувастатином участвовали 1 677 пациентов, после успешной ангиопластики которых рандомизировали на прием флувастатина по 80 мг ( $n = 844$ ) или плацебо ( $n = 833$ ) [31]. Исходный уровень ОХС у этих больных был в диапазоне 3,5–7,0 ммоль/л, ТГ – не более 4,5 ммоль/л. Терапия флувастатином в дозе 80 мг этих больных продолжалась 3,9 года. При анализе подгрупп относительное снижение риска у больных СД составило 47%, что превзошло основные данные LIPS (снижение относительного риска на 22%). Несмотря на эти результаты, согласно положениям доказательной медицины, в настоящее время флувастатин, вероятно, не может быть рекомендован в качестве первой линии монотерапии для больных с коронарным атеросклерозом и СД 2-го типа, поскольку для этого синтетического статина нет убедительных данных по снижению сердечно-сосудистой и общей смертности. По сравнению с другими препаратами этот статин обладает слабой эффективностью в отношении снижения уровня ХС ЛПНП. Выгодные свойства флувастатина – альтернативный путь

катаболизма через системы цитохрома P<sub>450</sub> 2C9. Этот статин может с успехом применяться в комбинированной терапии у пациентов с высоким уровнем ТГ и с пересаженными органами.

Результат снижения уровня ХС ЛПНП с помощью аторвастатина у больных СД был продемонстрирован в исследовании GREACE (GREEk Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation study), включавшем 1 600 пациентов, из которых у 20% установлен СД 2-го типа. Все участники были разделены на две группы: обычного лечения и регулярно получавших аторвастатин. В группе регулярного лечения аторвастатином риск первичной конечной точки (нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, реваскуляризация) снизился на 51% против группы сравнения. В подгруппе СД этот показатель был еще более выраженным по сравнению с контролем – на 58%.

В настоящее время известно, что высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) плазмы крови ассоциируется с риском сердечно-сосудистых событий [57]. Статины могут снижать уровень СРБ и тем самым уменьшать риск развития кардиоваскулярных осложнений. В проспективном двойном слепом исследовании DALI (Direct Adsorption of Lipoproteins) оценивали влияние разных доз аторвастатина (10 и 80 мг) по сравнению с плацебо на уровень СРБ плазмы крови. В исследование включили 186 больных СД 2-го типа с дислипидемией без клинических проявлений ИБС. Лечение продолжалось 30 недель. Уровень СРБ, определенный высокочувствительным методом, в группе плацебо увеличился на 6,6%, в группах аторвастатина (10 и 80 мг) – на 15 и 47% соответственно. Этот эффект не зависел от изменения уровня липидов и другого маркера воспаления – ИЛ-6. Таким образом, было продемонстрировано, что высокие дозы аторвастатина более выраженно снижают уровень СРБ плазмы крови и оказывают дополнительное кардиопротективное действие [56]. В японском многоцентровом открытом исследовании рассмотрено влияние аторвастатина на уровни СРБ, ингибитора активатора плазминогена-1, белка хемотаксиса моноцитов-1, ИЛ-6, HbA<sub>1c</sub>, ОХС и ХС ЛПНП до и через 8 и 16 недель лечения у 84 пациентов с СД 2-го типа и уровнем ХС ЛПНП менее 100 мг/дл [59].

В зависимости от эффективности аторвастатина все пациенты были разделены на две группы: респондеры (в конце лечения уровень ХС ЛПНП – менее 100 мг/дл) и нереспондеры (в конце лечения уровень ХС ЛПНП – более 100 мг/дл). Через 16 недель лечения аторвастатином при снижении уровней ОХС и ХС ЛПНП отмечено достоверное снижение уровня СРБ плазмы крови, другие показатели не изменились. После анализа результатов по выделенным группам выяснилось, что уровень СРБ плазмы снизился только у респондеров. Авторы исследования сделали вывод, что аторвастатин не только уменьшает степень выраженности дислипидемии, но и снижает уровень СРБ у больных СД.

Плейотропные эффекты аторвастатина представлены в исследовании, где оценивали влияние комбинированной терапии розиглитазоном и аторвастатином у больных СД 2-го типа на биомаркеры воспаления [10]. Пациентам с СД 2-го типа и гиперлипидемией (n = 30) назначали розиглитазон в дозе 4 мг/сут в течение 3 месяцев,

в последующие 3 месяца – аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Изучали уровни воспалительных биомаркеров: высокочувствительного СРБ, матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), растворимого лиганда СВ40, адипонектина и липидный профиль. Все показатели определяли до начала исследования, после монотерапии розиглитазоном и после комбинированной терапии розиглитазоном и аторвастатином. После монотерапии розиглитазоном уровень СРБ снизился на 26%, уровень адипонектина увеличился на 192%, уровни ММП-9, растворимого лиганда CD40 не изменились. После комбинированной терапии розиглитазоном и аторвастатином уровень СРБ снизился дополнительно на 23%, уровень адипонектина увеличился на 124%, а уровни ММП-9, CD40, ОХС, ХС ЛПНП снизились достоверно. Таким образом, комбинированная терапия аторвастатином и розиглитазоном не только улучшила липидный профиль, но и привела к достоверному снижению уровней воспалительных маркеров.

В одном из исследований изучали влияние различных доз аторвастатина на уровни эндотелина-1 и СРБ плазмы у больных СД 2-го типа [30]. Пациентам с СД 2-го типа (n = 29), разделенным на три группы, назначали аторвастатин в течение 12 недель в дозах 10, 20 и 40 мг соответственно. После лечения уровни ОХС и ХС ЛПНП достоверно снизились во всех группах. В группе аторвастатина 20 мг снижение уровня ХС ЛПНП было наибольшим, большее число пациентов достигли целевого уровня в соответствии с рекомендациями NCEP ATP III (National Cholesterol Program Adult Treatment Panel III). У всех больных до исследования был более высокий уровень эндотелина-1, чем в группе контроля. В группе аторвастатина 10 мг уровень эндотелина-1 снизился на 22% (p = 0,05), в группе аторвастатина 20 мг – на 30% (p = 0,06). В группе аторвастатина 40 мг произошло парадоксальное увеличение уровня эндотелина-1 на 2% (p < 0,05). Уровень СРБ плазмы крови достоверно снизился на 12,5% и увеличился на 18% соответственно в группах лечения 10, 20 и 40 мг. Авторы исследования сделали заключение, что оптимальной суточной дозой аторвастатина для больных СД 2-го типа с дислипидемией является 20 мг.

Одним из нередких клинических проявлений атеросклероза у больных СД 2-го типа является поражение артерий ног, существенно ухудшающее качество жизни. В проведенном исследовании подтвердилось положительное действие аторвастатина на атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей у пациентов с СД 2-го типа [44].

Больным СД 2-го типа с гиперхолестеринемией (n = 22) назначали аторвастатин в дозе от 10 мг/сут в течение 6 месяцев. До и после лечения измеряли скорость пульсовой волны (СПВ) в сердечно-брахиальном, сердечно-каротидном, сердечно-бедренном и бедренно-лодыжечном сегментах. После лечения аторвастатином в бедренно-лодыжечном сегменте выявлено достоверное снижение СПВ, а в других отмечалась тенденция к ее снижению. Авторы пришли к выводу, что лечение аторвастатином ассоциируется с уменьшением жесткости артерий нижних конечностей у больных СД 2-го типа.

Для полноты изложения можно упомянуть и другие исследования с применением статинов или их комбинаций

с фибратами у пациентов с СД 2-го типа, продемонстрировавшие благоприятные эффекты гиполлипидемической терапии: Bezafibrate and simvastatin combination therapy for diabetic dyslipidaemia efficacy and safety (148 больных рандомизированно принимали 400 мг/сут безафибрата или 20 мг/сут симвастатина или их комбинацию, 21 месяц наблюдения); 4D – Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (около 1 200 больных с лечением гемодиализом, принимавших 20 мг/сут аторвастатина или плацебо, 2,5 года наблюдения); 4522IL/0036 (216 больных рандомизированно двойным слепым контролируемым плацебо методом принимали 10 или 20 мг/сут розувастатина с последующим открытым титрованием фенофибрата, 24 недели наблюдения); LDS – Lipids in Diabetes Study (около 5 550 больных, принимавших 0,4 мг/сут церивастатина, 200 мг/сут фенофибрата или их комбинацию, 5 лет наблюдения).

Сравнительно недавно эксперты NCEP (National Cholesterol Education Program) предложили снизить целевые уровни ХС ЛПНП для больных с ИБС и ее эквивалентами до 70 мг/дл, или 1,8 ммоль/л. Основаниями для такого предложения стали результаты крупных исследований, в которых сравнивали эффективность режимов гиполлипидемической терапии, позволявших добиться различного снижения ХС ЛПНП [3, 16, 19, 45].

В испытании PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) была поставлена задача выяснить, до какой степени целесообразно снижать ХС ЛПНП, чтобы получить больший эффект [14]. Результаты этого испытания оказали существенное влияние на медицинскую практику. Наряду с результатами исследования HPS они послужили важнейшим стимулом к пересмотру целевых уровней ХС ЛПНП [9]. В PROVE-IT сравнивали эффективность стандартного лечения статинами (правастатином по 40 мг/день) и интенсивной терапии (аторвастатин в дозе 80 мг/день) у 4 162 пациентов с острым коронарным синдромом, развившимся в предшествующие 10 дней, наблюдение после лечения длилось 24 месяца. Более интенсивная терапия, при которой средний уровень ХС ЛПНП достигал 1,6 ммоль/л (62 мг/дл), ассоциировалась с достоверным снижением риска кардиоваскулярных событий на 16% по сравнению со стандартной терапией (средний уровень ХС ЛПНП – 2,5 ммоль/л, или 97 мг/дл). У 734 больных СД (18%), принимавших участие в исследовании PROVE-IT, различий в эффективности двух режимов терапии не наблюдалось.

Исследование PROVE-IT выполнено с участием больных с острыми коронарными синдромами, полученные в этом испытании результаты не могли быть распространены на пациентов со стабильным течением ИБС. Гипотеза о том, что снижение ХС ЛПНП с помощью статина существенно ниже установленного в 2003 году целевого уровня 2,6 ммоль/л позволит получить лучший клинический результат и при стабильной ИБС, проверялась и в испытании TNT (Treating to New Targets) [29].

В TNT было показано, что интенсивная липидоснижающая терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут у больных со стабильной стенокардией с уровнем ХС ЛПНП, близким к тому, который все еще считается целевым при ИБС, обеспечила значимое клиническое преимущество по сравнению с лечением аторвастатином в дозе 10 мг/сут.

В этом исследовании эффекты аторвастатина изучали и у больных СД 2-го типа [43]. В исследование был включен 1 501 пациент с СД 2-го типа и ИБС с уровнем ХС ЛПНП менее 130 мг/дл, 753 из них получали аторвастатин в дозе 10 мг и 748 – 80 мг/сут. Исследование продолжалось 4,9 года. В качестве первичной точки было выбрано время наступления первого большого сердечно-сосудистого события (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией, фатальный или нефатальный инсульт). Первое событие в группе 10 мг произошло у 135 пациентов (17,9%) и у 103 (13,8%) – в группе 80 мг ( $p = 0,026$ ). Достоверная разница в пользу 80 мг аторвастатина выявлена в отношении цереброваскулярных и других сердечно-сосудистых событий, в побочных эффектах и повышении уровней печеночных ферментов достоверной разницы между группами не обнаружено. Таким образом, у пациентов с клинически выраженной ИБС и СД 2-го типа лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сут по сравнению с дозой 10 мг/сут достоверно снизило число сердечно-сосудистых событий на 25%. Крупный специалист по гиполлипидемической терапии С. Vaughan, комментируя результаты TNT, заявил, что «данные PROVE-IT и TNT дают основание рассматривать даже так называемые нормальные уровни ХС ЛПНП как повреждающие и заслуживающие коррекции при вторичной профилактике» [36].

В силу высокого риска возникновения ССЗ у больных СД, а также их более высокой ранней смертности, первичная профилактика с целью снижения уровня липидов является важным компонентом глобальной стратегии по профилактике ССЗ у пациентов с СД 2-го типа. Приведем результаты основных испытаний по первичной профилактике с применением статинов у больных диабетом.

В исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm) были включены 10 305 пациентов с повышенным АД без проявлений ИБС, из них у 2 532 больных диагностирован СД 2-го типа. Показатели липидного обмена были следующими: ОХС – 5,3; ХС ЛПНП – 3,3; ХС ЛПВП – 1,2; ТГ – 1,9 ммоль/л. Все пациенты получали аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Исследование продолжалось 3,3 года. В группе аторвастатина отмечено 9,2% значительных сердечно-сосудистых событий, в группе плацебо – 11,9%. Снижение относительного риска общих сердечно-сосудистых событий в группе аторвастатина составило 23% ( $p = 0,036$ ) [42]. При анализе гетерогенности клинических эффектов выявлено, что больные СД отвечали на лечение сходным с другими пациентами образом. Тем не менее, данные, полученные с участием пациентов с СД, не являются статистически достоверными в связи с небольшим количеством событий в этой подгруппе ( $n = 84$ ).

Ключевым исследованием статинов при СД, включавшим только пациентов с этим заболеванием, стало испытание CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), проводившееся с целью оценки эффективности аторвастатина в дозе 10 мг/сут для первичной профилактики ССЗ у 2 838 больных СД 2-го типа с исходным уровнем ХС ЛПНП, который даже сейчас признается относительно низким (максимальный

предел для включения – 4,14 ммоль/л) [13]. Исследование продолжалось в среднем 3,9 года. У включавшихся в CARDS больных не было заболеваний коронарных, мозговых или периферических сосудов, но имелся, по крайней мере, один из следующих признаков высокого риска: АГ, ретинопатия, микро- или макроальбуминурия, курение. Основной конечной точкой был комбинированный показатель частоты развития первого неблагоприятного исхода – острое коронарное заболевание (включая ИМ, внезапную сердечную смерть от ИБС, нестабильную стенокардию, остановку кровообращения с успешной реанимацией) или инсульт. Исследование было прекращено на два года раньше запланированного срока в связи со статистически значимыми преимуществами аторвастатина по сравнению с плацебо, полученными при проведении промежуточных анализов. Содержание ХС ЛПНП во время исследования в группе аторвастатина по сравнению с группой плацебо было меньше в среднем на 40% (на 1,20 ммоль/л), уровень ТГ – на 21% (на 0,40 ммоль/л). Высокодостоверное снижение событий относительного риска на фоне приема аторвастатина по сравнению с плацебо составило 37% по комбинированному показателю частоты развития первого неблагоприятного исхода (5,8 и 9% событий соответственно), причем это уменьшение было одинаковым в подгруппах больных с исходным ХС ЛПНП выше и ниже уровня медианы – 3,06 ммоль/л. Результаты в группе аторвастатина оказались достоверно лучшими в отношении таких компонентов первичной конечной точки, как острые коронарные события и инсульты (относительный риск последних уменьшился на 48%,  $p = 0,016$ ). Судя по медианам исходного ХС ЛПНП, почти у половины пациентов, рандомизированных по аторвастатину, он был ниже на 3,0 ммоль/л. У этих больных снижение риска оказалось достоверным ( $p = 0,025$ ). Последнее важно, поскольку в ранее проведенном испытании HPS у лиц с таким исходным ХС ЛПНП положительное действие применявшегося в нем симвастатина достоверным не было. Соответственно не было и оснований считать, что статин показан больным СД с неповышенным ХС ЛПНП. Кроме того, в CARDS у 743 человек исходный ХС ЛПНП был ниже 2,6 ммоль/л. Уменьшение риска (правда, недостоверное) составило 26%. Заключение публикации результатов CARDS было следующим: «Испытание показало, что у больных СД 2-го типа с уровнями холестерина в нижней части распределения аторвастатин в дозе 10 мг/сут безопасен и высокоэффективен в отношении снижения риска первого сердечно-сосудистого события, включая инсульт... Дебаты о том, оправдано ли применение статинов у всех больных СД 2-го типа, должны теперь сфокусироваться на вопросе, существуют ли больные с достаточно низким риском, у которых можно воздержаться от этого безопасного и эффективного метода лечения?».

В этом же исследовании изучали влияние аторвастатина на аполипопротеины и концентрацию субклассов липопротеидов с помощью ядерной магнитной спектроскопии. Исследование проводили через 6 месяцев лечения аторвастатином и плацебо у 122 больных СД 2-го типа с умеренно выраженной дислипидемией (ХС ЛПНП – 3,2 ммоль/л, ТГ – 1,8 ммоль/л) и ИМ в анамнезе.

При терапии аторвастатином произошло более выраженное снижение ХС ЛПОНП средних и малых размеров, ХС ЛПНП больших и средних размеров по сравнению с плацебо. Терапия аторвастатином привела к увеличению ХС ЛПВП больших размеров, изменения уровня ХС ЛПВП малых размеров были незначительны. Таким образом, CARDS было первым крупным рандомизированным исследованием с участием больных СД 2-го типа, продемонстрировавшим эффективность применения статинов для первичной профилактики ИБС при невысоком уровне ХС ЛПНП [46].

В четырехлетнем контролируемом плацебо двойном слепом рандомизированном исследовании ASPEN (Atorvastatin as Prevention of CHD Endpoints in patients with Non-insulin dependent diabetes mellitus) оценивали влияние аторвастатина в дозе 10 мг/сут на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у 2 250 пациентов с СД 2-го типа и перенесенным ИМ в анамнезе или без него. Это испытание не продемонстрировало значимого снижения первичной комбинированной точки при сравнении эффектов аторвастатина и плацебо, однако и не опровергло представление о том, что больные диабетом имеют повышенный коронарный риск и требуют оптимальной липидокорректирующей терапии для достижения целевых уровней ХС ЛПНП [28].

Другой класс препаратов, возможности которого интенсивно изучаются в настоящее время, – это производные фиброевой кислоты – фибраты. Фибраты, как уже хорошо известно, существенно снижают уровень ТГ в крови и повышают уровень защитного ХС ЛПВП, что, в общем, очень желательно именно для больных СД 2-го типа. В 2000 году на XII конгрессе Международного общества атеросклероза представлены результаты исследования DAIS (Diabetes Atherosclerosis Regression Study), проведенного под эгидой ВОЗ в Канаде, Финляндии, Франции, Швеции. Это было многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое плацебо исследование, в котором участвовали 418 больных СД 2-го типа с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом. В качестве активной терапии назначали фенофибрат по 200 мг/сут. Коронарную ангиографию проводили исходно и спустя 38 месяцев после начала лечения. Оценивали диаметры просвета коронарных артерий в непораженной зоне и в зоне максимального стенозирования сосуда. Главный результат исследования – замедление прогрессирования коронарного атеросклероза под влиянием терапии фенофибратом в среднем на 40% ( $p = 0,029$ ). Характерно, что при этом наблюдались следующие изменения в липидном спектре исследуемых больных: ОХС снизился на 10%, ТГ – на 29%, ХС ЛПНП – на 8%, ХС ЛПВП повысился на 6%, то есть влияние на атерогенные фракции липидов было весьма умеренным. Переносимость терапии была хорошей, 96% пациентов завершили исследование. Значение результатов исследования DAIS заключается в том, что впервые в контролируемом исследовании с применением фенофибрата показана возможность замедления прогрессирования коронарного атеросклероза у больных СД [50].

Однако исследования по влиянию фибратов на конечные точки пока не столь успешны. Так, в 2006 году опубликованы результаты завершившегося исследования

FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) [51]. В этом исследовании была сделана попытка оценить влияние длительной терапии фенофибратом на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа. Участвовавшие в исследовании 9 795 больных СД в возрасте от 50 до 75 лет, не принимавших статины, рандомизировали на две равные группы: принимающие фенофибрат в дозе 200 мг/день и плацебо. Уровень ОХС колебался в пределах 3,0-6,5 ммоль/л, ТГ – 1,0-5,0 ммоль/л, соотношение ОХС/ХС ЛПВП превышало 4,0. У подавляющего большинства больных (7 664) не обнаружено клинических проявлений ССЗ, это были больные с умеренным риском их развития. Исследование продолжалось 5 лет. Лечение фенофибратом сопровождалось статистически незначимым снижением нефатальных ИМ и коронарной смерти (11%), существенным снижением (21%) случаев инвазивных вмешательств на коронарных артериях и ампутаций нижних конечностей по поводу диабетической гангрены стопы.

Больные, принимавшие фенофибрат, имели меньшую частоту прогрессирования и большую частоту регрессирования альбуминурии, им гораздо реже требовалась операция с применением лазера в связи с ретинопатией. Применение фибратов ассоциировалось с несколько более частым развитием острого панкреатита и эмболией ветвей легочной артерии (0,7 против 1,1%). В целом же результаты исследования даже у его организаторов вызвали разочарование, объяснение которого не замедлило себя ждать.

Главный исследователь FIELD А. Keech из Сиднейского университета отметил, что, хотя результаты испытания оказались не так хороши, как ожидалось, фенофибрат способен оказывать существенный положительный эффект у больных диабетом. Очевидно, не стоит назначать фибраты вместо статинов. В сочетании со статином фенофибрат может оказывать дополнительный эффект. Этот эффект Keech связал с характером гиполлипидемического действия фибратов: в отличие от статинов они преимущественно снижают уровень ТГ, повышают содержание ХС ЛПВП и увеличивают размер частиц ХС ЛПНП. Такое действие теоретически должно быть максимально полезно при СД. Он напомнил также, что в крупных исследованиях со статинами по снижению сосудистых событий не было получено данных об эффективности в отношении предупреждения микрососудистых осложнений, в исследовании FIELD фенофибрат уменьшал их число. Доктор Keech считает, что эффект фенофибрата мог быть маскирован достоверно более частым применением статинов в группе плацебо: 17 против 7% в группе фенофибрата. После исключения этого фактора из статистического анализа первичная конечная точка на 19% ( $p = 0,01$ ) реже регистрировалась в группе фенофибрата. Возможность неоднородности групп по числу пациентов, принимавших статины, предусматривалась планом FIELD.

Автор комментария к публикации FIELD в журнале *Lancet* доктор Н. Colhoun не считает, что итоги исследования указывают на целесообразность назначения фенофибрата вместе со статином у пациентов с СД 2-го типа. По ее мнению, для обоснованной рекомендации комбинированной терапии необходимы более подробные

данные, в частности о том, какие именно статины использовать. Кроме того, она указала на недостоверное повышение на 19% риска сердечной смерти. Согласно заключению Н. Colhoun, результаты FIELD не дают оснований для широкого назначения фенофибрата пациентам с СД и фибратов у больных с достигнутым целевым уровнем ХС ЛПНП [12, 52]. Положительное действие на вторичные и третичные конечные точки, к сожалению, не отразилось на смертности, а даже наоборот. На это указал выступавший с комментарием доклада результатов FIELD на сессии AAC Н. Ginsberg. Он является руководителем нового исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), специально спланированного ответить на вопрос, имеет ли преимущество комбинация симвастина с фибратом перед монотерапией статином в отношении таких конечных точек, как коронарная смерть, фатальные и нефатальные ИМ и другие сердечно-сосудистые осложнения при СД 2-го типа. В него планируется включить 5 тыс. пациентов, результаты ожидаются не ранее 2009 года [6].

Таким образом, данные исследования FIELD не дают оснований считать фибраты (фенофибрат) гиполлипидемическим средством первого выбора при СД. Соотношение эффективности и безопасности их комбинирования со статинами при этом заболевании также остается под вопросом, поскольку назначение статинов происходило в нерандомизированном порядке. Но все же результаты этого исследования, вероятно, нельзя рассматривать как окончательный «провал» фибратов в лечении СД.

В целом нужно отметить интерес, который сегодня проявляется к комбинированной терапии. Речь идет о комбинации не только статинов с фибратами, но также статинов с препаратом, влияющим на всасывание ХС в просвете тонкой кишки, с никотиновой кислотой, препаратами Омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами, ингибиторами белка, переносящего эфиры ХС. Основные преимущества комбинированной терапии заключаются прежде всего в возможности воздействовать на несколько звеньев метаболизма липидов, избегать высоких доз и, следовательно, снижать частоту побочных эффектов, встречающихся при назначении высоких доз препаратов.

На сегодняшний день применение средств, уменьшающих содержание в крови ХС ЛПНП, является одним из обязательных компонентов лечения и профилактики атеросклеротических заболеваний сосудов или их эквивалентов, к которым относится СД 2-го типа [20, 47]. Международными организациями, в частности ESC и EASD, предложены целевые уровни липидов, достижение которых считается условием эффективной терапии [4]. В то же время, по мнению профессора Н.А. Грацианского, «использование некоего порогового (целевого) уровня ХС ЛПНП как единственного арбитра о том, кто из больных СД должен получать лечение статином уже не оправдано... определяющим фактором должен быть общий сердечно-сосудистый риск». В рекомендациях ESC/EASD 2007 года по лечению больных СД с целью снижения кардиоваскулярного риска разработаны основные положения по коррекции диабетической ДЛП.

**Цель лечения при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний**

На основании данных, полученных в рандомизированных клинических испытаниях, в третьем издании Европейских клинических рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с установленными ССЗ рекомендован целевой уровень ОХС ниже 4,5 ммоль/л (174 мг/дл), ХС ЛПНП – ниже 2,5 ммоль/л (97 мг/дл). Подобные цифры приводятся и в образовательной программе по холестерину в США (Adult Treatment Panel III of the Cholesterol Education Programme). В обновленном руководстве NCEP, пересмотренном с учетом современных данных клинических испытаний, для больных с высоким кардиоваскулярным риском, к которым относятся пациенты с СД и симптомами ССЗ, предлагается целевой уровень ХС ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л (70 мг/дл).

**Рекомендации**

*Высокий уровень ХС ЛПНП и низкий показатель ХС ЛПВП – факторы риска ССЗ у больных СД (класс I, уровень доказательности A).*

*Статины являются препаратами первого выбора терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов с СД (класс I, уровень доказательности A).*

*У больных СД, страдающих ССЗ, статины следует назначать независимо от исходного уровня ХС ЛПНП, а его целевые значения должны составлять менее 1,8-2,0 ммоль/л (70-77 мг/дл) (класс I, уровень доказательности B).*

**Цель терапии при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний**

В Европейских рекомендациях по первичной профилактике у больных СД указаны такие же целевые уровни ХС – ниже 4,5 ммоль/л (174 мг/дл) и ХС ЛПНП – ниже 2,5 ммоль/л (97 мг/дл), как и у больных ССЗ. Эти рекомендации касаются также пациентов с СД 1-го типа и протеинурией. В АТР III (Adult Treatment Panel III) большинство больных СД без симптомов сердечно-сосудистой патологии считаются подверженными высокому риску ССЗ; для них предложен целевой уровень ХС ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Как было показано в исследованиях HPS и CARDS, у пациентов с СД, имеющих низкий уровень ХС ЛПНП, относительная терапевтическая эффективность статинов сравнима с таковой у больных СД с более высоким показателем ХС ЛПНП. Поэтому важным клиническим вопросом является целесообразность назначения статинотерапии у пациентов с уровнем ХС ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л (100 мг/дл). В настоящее время решение принимается исходя из клинической ситуации. Больным, у которых риск ССЗ оценивается как не очень высокий, медикаментозную терапию можно не назначать, если уровень ХС ЛПНП ниже 3,4 ммоль/л (131 мг/дл). Согласно последним рекомендациям

Американской ассоциации по изучению диабета, статины следует применять у пациентов с СД с уровнем ОХС выше 3,5 ммоль/л (135 мг/дл); целью такой терапии является снижение содержания ХС ЛПНП на 30-40% независимо от их исходного уровня.

Что касается больных СД 1-го типа с высоким риском смертности от ССЗ, на сегодняшний день отсутствует достаточное количество данных доказательной медицины, необходимых для определения роли статинотерапии в первичной профилактике.

**Рекомендации**

*Вопрос о применении статинов следует рассматривать при назначении лечения взрослым пациентам с СД 2-го типа без ССЗ в случае, если концентрация ОХС выше 3,5 ммоль/л (135 мг/дл); целью лечения является снижение уровня ХС ЛПНП на 30-40% (класс IIb, уровень доказательности B).*

*Ввиду высокого риска смертности от ССЗ при СД 1-го типа всем больным старше 40 лет показана терапия статинами. Решение о целесообразности назначения статинов пациентам в возрасте 18-39 лет, страдающим СД 1-го или 2-го типа, должно приниматься с учетом других факторов риска, таких как нефропатия, плохой гликемический контроль, ретинопатия, АГ, гиперхолестеринемия, симптомы метаболического синдрома или данные семейного анамнеза о раннем поражении сосудов (класс IIb, уровень доказательности C).*

Лечение больных СД в обычной практике кардиолога или терапевта представляет собой достаточно трудную и ответственную клиническую задачу. Это обусловлено тяжелым характером заболевания (одновременным существованием нескольких факторов риска при СД, необходимостью применения препаратов разных классов). Кроме того, больные СД в нашей стране традиционно наблюдаются у эндокринологов и недостаточно часто проводят коррекцию сердечно-сосудистой терапии. Несмотря на многолетний опыт применения статинов, количество назначений их больным СД 2-го типа врачами-диабетологами остается низким [35, 40]. В международном исследовании AUDIT было показано, что большинство врачей-диабетологов не убеждены в необходимости снижения уровня ХС и ТГ у больных СД 2-го типа для первичной профилактики ИБС [34].

Кроме того, почти 70% пациентов с СД не верят, что они относятся к группе высокого риска ССЗ. Именно поэтому Руководство, разработанное ESC совместно с EASD и суммировавшее наиболее важные рекомендации по лечению пациентов с нарушениями углеводного обмена и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, дает возможность выработать совместный подход к этой проблеме кардиологов и эндокринологов-диабетологов, что позволит улучшить качество диагностики и лечения больных, у которых отмечаются сочетанные сердечно-сосудистые и метаболические заболевания. Подобный кардиодиабетологический подход не только крайне важен для пациентов, но и открывает путь для дальнейшего прогресса в области кардиологии и диабетологии.

## Литература

1. Аронов Д.М. Симвастатин. – М.: Триада-Х, 2002. – 80 с.
2. Галевич А.С. Место статинов в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа // *Consilium Medicum*. – 2005. – Vol. 9. – P. 754-757.
3. Грацианский Н.А. Аторвастатин. Что показали результаты испытаний при невысоком исходном холестерине липопротеинов низкой плотности // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т. 1. – № 2. – С. 18-28.
4. Рекомендации ESC/EASD (2007): лечение больных сахарным диабетом с целью снижения кардиоваскулярного риска // *Рациональная фармакотерапия*. – 2007. – № 2. – С. 71-82.
5. Хадипаш Л.А., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Кластеры компонентов метаболического синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Проблемы эндокринологии*. – 2001. – Т. 47. – № 4. – С. 30-34.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial / Available from [www.accordtrial.org](http://www.accordtrial.org), accessed 25 September 2005.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006 // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 4-42.
8. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease revention: The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study // *Curr Med Res Opin*. – 2002. – Vol. 18. – P. 220-228.
9. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 350. – P. 1495-1504.
10. Chu C.S., Lee K.T., Lee M.Y. et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Am J Cardiol*. – 2006. – Vol. 97. – № 5. – P. 646-650.
11. Chun B.Y., Dobson A.J., Heller R.F. The impact of diabetes on survival among patients with first myocardial infarction // *Diabetes Care*. – 1997. – Vol. 20. – P. 704-708.
12. Colhoun H.M. After FIELD: should fibrates be used to prevent cardiovascular disease in diabetes? // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1829-1831.
13. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. 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. – Vol. 364. – P. 685-696.
14. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 2005-2016.
15. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 68-71.
16. Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J. et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 1583-1533.
17. Gotto A.M. Jr. Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorders. Second Edition, 2001.
18. Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.L. et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – № 10. – P. 1134-1146.
19. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. The Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 227-239.
20. Haffner S.M. Dyslipidemia management in adults with diabetes // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27 (Suppl. 1). – P. 68-71.
21. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N Engl J Med*. – 1998. – Vol. 339. – № 4. – P. 229-234.
22. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
23. Ho J.E., Paultre F., Mosca L. Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 2812-2816.
24. Hokanson J.E., Austin M.A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies // *J Cardiovasc Risk*. – 1996. – Vol. 3. – № 2. – P. 213-219.
25. Howard B.V. Pathogenesis of diabetic dyslipidaemia // *Diabetes Rev*. – 1995. – Vol. 3. – P. 423-432.
26. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – № 4. – P. 683-689.
27. Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T. et al. Type 2 diabetes as a «coronary heart disease equivalent»: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 2901-2907.
28. Knopp R., d'Emden M., Smilde J., Pocock S. On behalf of the ASPEN Study Group. Efficacy and Safety of Atorvastatin in the Prevention of Cardiovascular End Points in Subjects With Type 2 Diabetes The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN) // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 1478-1485.
29. La Rosa J., Grundy S.M., Waters D.D. et al. The Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *N Engl Med J*. – 2005. – Vol. 352. – P. 1425-1435.
30. Lam H.C., Chu C.H., Wei M.C. et al. The effects of different doses of atorvastatin on plasma endothelin-1 levels in type 2 diabetic patients with dyslipidemia // *Exp Biol Med (Maywood)*. – 2006. – Vol. 231. – № 6. – P. 1010-1015.

*Полный список литературы, включающий 60 пунктов, находится в редакции.*

О.Н. Лазаренко, Национальная медицинская академия  
последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

## XII Европейский конгресс по технологии экстракорпоральной циркуляции

**В** Киеве 6-9 июня состоялся XII Европейский конгресс по технологии экстракорпоральной циркуляции. С приветственным словом на нем выступили президент FECECT (The Foundation European Congress on Extracorporeal Circulation Technology) Dick S. de Jong, президент конгресса Виталий Максименко, президент Академии медицинских наук Украины Александр Возианов и министр здравоохранения Украины Юрий Гайдаев.

Научную сессию конгресса открыл Илья Емец (Киев, Украина), который доложил о современном развитии перфузионных технологий в Украине. Затем президент FECECT Dick S. de Jong рассказал о результатах интерактивного опроса по использованию экстракорпоральной технологии и технических средств, применяемых в сердечной хирургии в Европе, за 2001-2005 годы.

На конгрессе были представлены методики оперативных вмешательств, обсуждены интересные случаи из практики, а также возможные риски и их профилактика, проблемы антикоагулянтной терапии, иммунологические аспекты. Все доклады выступающих сопровождались обсуждением новой информации, активность аудитории поддерживалась интерактивным опросом, который позволял выявить моменты по-настоящему волнующие хирургов и анестезиологов-перфузиологов.

### Оптимизация методик оперативных вмешательств с использованием экстракорпорального кровообращения

J. Steinfelder-Visscher (Нижмеген, Нидерланды) предложил доступные методы для определения точки отсчета при проведении аортокоронарного шунтирования (АКШ). Он подчеркнул, что внутренние принципы, методы и объемы жидкости при проведении перфузии в разных клиниках отличаются, поэтому необходимо выработать единый алгоритм, который должен учитывать биоэлектрические свойства инфузионной среды. В проведенном им исследовании было показано, что уровень электролитов имеет существенное значение, поэтому следует учитывать и вязкость плазмы крови. В докладе Basil Henrick (Дублин, Ирландия) акцентировано внимание на универсализации протокола проведения перфузии во избежание возможных осложнений, связанных с этой процедурой.

John Diaper (Женева, Швейцария) представил вниманию аудитории алгоритм оптимальных командных действий специалистов для предупреждения негативных неврологических последствий. Эту тему продолжил

Е. Мооген (Маастрихт, Нидерланды), представив результаты исследования, демонстрирующие достоинства открытой операции шунтирования в отношении предотвращения неврологических осложнений. Это объясняется доступностью проведения экспресс-анализа крови и возможностью быстрой коррекции показаний.

Украинскую школу на конгрессе представляли сотрудники Института сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова АМН Украины Евгений Нестеренко и Владимир Попов.

Е. Нестеренко в своем выступлении отметил, что контроль физических параметров при перфузии является одним из важных факторов успешного исхода операционного вмешательства. В. Попов в докладе об использовании перфторана для защиты миокарда во время операции отметил его достоверное преимущество в снижении риска послеоперационной сердечной недостаточности.

Белорусская школа ученых представила результаты сравнения микроциркуляции крови и липидного спектра у пациентов, которым проводили АКШ с искусственной циркуляцией и без нее. Основным результатом исследования было дополнительное определение микроциркуляции и гемореологического статуса пациента. Проведение кардиопульмонального шунтирования у пациентов с ярко выраженной дислипотеинемией дает положительные результаты.

Проблема защиты церебрального кровообращения исключительно важна при искусственном кровообращении, особенно при реконструктивных вмешательствах на дуге аорты. В докладе Youssef El Dsouki (Париж, Франция) было продемонстрировано, что мониторингирование венозного давления в ходе операции может быть исключительным показателем для указания параметров центрифужному насосу, чтобы таким образом влиять на стабильность тока крови в экстракорпоральной системе. В настоящее время технические условия позволяют оптимально подавлять динамическую нестабильность во время налаживания экстракорпоральной циркуляции. Леонид Локшин (Москва, Россия) представил результаты исследования по экстракорпоральной перфузии во время операций на аорте. Использование при подобных операциях глубокого охлаждения и прекращение циркуляции при реконструкции дуги аорты гарантируют адекватную защиту мозга и внутренних органов. Применение ретроградной церебральной реперфузии и остановка кровообращения позволяют удлинить время для проведения сложных реконструктивных вмешательств и снизить период церебральной ишемии. Из доклада Vincenzo Dottori (Генуя, Италия) следовало,

что глубокое охлаждение увеличивает остановку сердечной циркуляции на 15 минут и более. Marco Totaro (Бреция, Италия) представил результаты кардиопульмонального шунтирования без охлаждения для сохранения физиологической функции щитовидной железы.

### Возможные риски при проведении экстракорпоральной циркуляции

Клиницист Pasquale Totaro (Бреция, Италия) в ходе исследования пришел к выводу, что при реконструкциях на дуге аорты любое продление времени операционного вмешательства (прекращение циркуляции, удлинение времени нагнетания низкого давления) приводит к увеличению негативных последствий.

Andrew J. Sanderson (Ашфорд, Южная Австралия) обратил внимание на проблему совместимости искусственных магистралей при перфузии. В своем докладе он рассмотрел материалы компании Tegimo и сделал выводы о том, что материалы Cobe SMARxT® 3/8" x 3/32" адсорбируют на своей внутренней поверхности пузырьки газа и не могут быть использованы для присоединения к венозным выходам коннектора резервуара.

Случаи невидимых рисков модифицированной ультрафильтрации (МУФ) в неонатальном периоде были представлены в докладе S. O'Reilly-Dougan (Дублин, Ирландия). В протоколе исследования показано, что использование МУФ во время операции детям весом менее 15 кг приносит ощутимые положительные результаты. Исследование проводили на протяжении 6 лет, которое включило 900 случаев наблюдений. Докладчик особо отметил, что только мультидисциплинарный подход к решению проблемы дает положительный результат.

Индийский профессор Vishwas K. Paul доложил о результатах использования кардиотомического резервуара с использованием предохранительного клапана для предупреждения воздушных эмболий при операциях на сердце.

Diana H. van Dijk (Маастрихт, Нидерланды) отметила: «Проведенные нами исследования показали, что предоперационное определение факторов свертывания крови может предсказать возможную потерю крови во время и в первые два часа после операции. Эта информация позволяет более качественно проводить послеоперационное ведение пациентов и избегать серьезных кровопотерь».

### Иммунологические аспекты

Татьяна Емельянова (Томск, Россия) представила данные иммунологических исследований, свидетельствующие об истощении системного воспалительного ответа у хирургических пациентов. Дополнительное использование модифицированной ультрафильтрации при экстракорпоральной циркуляции, возможно, удаляет основные провоспалительные медиаторы. Многие иммунные факторы могут быть связаны с резкими падениями выходного давления в циркулирующей системе.

Rene Daane (Бреда, Нидерланды) подчеркнула в своем докладе: «Известно, что хирургия сердца связана с послеоперационной потерей крови, которая требует аллогенных заместителей. Имеющийся риск и стоимость донорских

материалов требуют детального рассмотрения и принятия определенных мер. Одним из методов решения проблемы является забор крови пациентов перед операцией и разделение ее на составляющие».

Jiri Skorpil (Пильзень, Чешская Республика) представил доклад по использованию новой концепции минимизации перфузии во время операции на аортальном клапане, которая снижает требования для проведения трансфузии и ранний воспалительный ответ тканей. Так, уровень С-реактивного белка при минимальной петле циркулирующей системы по сравнению со стандартной системой составлял  $83,1 \pm 36,0$  и  $121,0 \pm 36,1$  мг/л соответственно ( $p = 0,04$ ).

### Использование антикоагулянтов

Peter F. Nielsen (Аархус, Дания) посвятил свое исследование гепарину и его воздействию на активирование времени тромбообразования в первые 5 минут после внутривенного введения. Доктор отметил, что существенного сдвига в активировании времени тромбообразования он не наблюдал, как и существенного влияния гепарина на клинические результаты.

Yves Fromes (Париж, Франция) подчеркнул: «Поскольку процесс коагуляции является критическим моментом во время экстракорпоральной циркуляции, в практике широко используют антикоагулянты. К сожалению, их применение приводит к осложнениям, но уже другого вида — кровотечениям. Знания о взаимодействии тканей пациентов и биоматериалов достаточно ограничены. Нанесение низких доз гепарина на поверхности систем циркуляции, улучшение взаимодействия кровь/система приводят к достоверному снижению системного использования антикоагулянтов без отрицательных эффектов».

Докладчик Vladimir Lonsky (Кралов, Чешская Республика) продолжил эту тему, отметив, что достаточно большое количество пациентов имеют гепаринорезистентность. В этих случаях чешские клиницисты предлагают использовать концентрат антитромбина III. Они не утверждают, что существует связь между низким предоперационным уровнем антитромбина III и резистентностью к гепарину, но считают необходимым использовать циркулирующие системы, покрытые гепарином, у пациентов с риском гепаринорезистентности.

Игорь Чичерин (Киров, Россия) посвятил свое выступление проблеме антикоагуляционной стратегии у пациентов с вызванной гепарином тромбоцитопенией. «В редких случаях у пациентов наблюдается выработка антител на введение гепарина, в такой ситуации мы предлагаем использовать потенциальные ингибиторы тромбоцитов», — подчеркнул он.

Sedar Gunaydin (Анкара, Турция) сравнил клинические результаты и биосовместимость экстракорпоральных систем, покрытых гепарином. В исследовании принимали участие 120 пациентов, забор крови проводили на разных этапах процедуры, определяли количество форменных элементов крови и уровень фибриногена, фракции альбумина в плазме, уровни пептида С3а и интерлейкина-2,

ОГЛЯД

соотношение CD11b/CD18 (методом проточной цитофлуориметрии). Исходя из полученных результатов, исследователи сделали вывод о безопасности снижения назначений гепарина при использовании гепаринизированных циркулирующих систем.

**Мастер-классы конгресса**

Сотрудник Института сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова Алексей Крикунов рассказал об использовании гипотермии во время шунтирования пациентов с эндокардитами.

Профессор Amit Banerjee (Дели, Индия) доложил о проведении операций на сердечных клапанах на работающем сердце или без наложения клипс на аорту. Это стало возможным благодаря новой разработке компании Medtronic. Основные инженерные решения компании направлены на упрощение системы настройки параметров перфузатора для удобства работы анестезиолога-перфузиолога. Особый интерес вызвало то, что новый прибор позволяет получать он-лайн информацию о параметрах проводимой перфузии.

Докладчик из Англии – Terry Gourlay – рассказал о новых разработках, которые ведутся для оптимизации современной системы МУФ – карбонизации мембран.

Приятно было узнать, что в этой разработке участвует наш соотечественник – профессор университета Брайтона (Англия) Сергей Михаловский. Карбонизация мембран в системе МУФ позволяет проводить дополнительное связывание на них провоспалительных молекул.

В заключительном слове президент конгресса FECECT 2007 профессор В. Максименко поблагодарил всех специалистов за работу в интерактивном опросе, который продолжался на протяжении всего конгресса. Он сказал, что полученные результаты будут полезны для составления оптимального протокола перфузии при кардиологических операциях и послужат основой в составлении научной программы следующих конгрессов.

Также от имени оргкомитета он напомнил о предстоящих съездах в рамках работы FECECT, которые будут проходить 5-6 октября 2007 года в Эйтховене, Нидерланды ([www.feret.nl](http://www.feret.nl)), а зимняя школа ISMICS 2007 28 ноября – 2 декабря 2007 года в Анталии, Турция ([www.ismics2007winterworkshop.org](http://www.ismics2007winterworkshop.org)).

*Более подробную информацию по проведению предстоящих конгрессов можно получить на сайте [www.fecect.org](http://www.fecect.org)*



ИНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ  
ТА ПУЛЬМОНОЛОГІЇ  
ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО  
АМН УКРАЇНИ

# АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес

## 9-10 жовтня 2007 року

Київ, Україна, Будинок кіно, вул. Саксаганського, 6



- Астеллас Фарма Європ
- Астра Зенек
- Борщагівський хімфармзавод
- ГлаксосмітКляйн
- Дарниця
- Дельта-Медікел
- Д-р Редді'с
- Корпорація "Артеріум"
- КРКА
- Мілі Хелскер
- Ніжфарм
- Паб'яницький фарм-завод "Польфа" АТ
- Пліва
- Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корп.
- Ранбаксі
- Сандоз
- Санофі Авертіс Фармак

### Основні напрями конгресу

Рациональне застосування антимікробної терапії в:

- акушерстві та гінекології
- анестезіології та реаніматології
- гастроентерології
- дерматології та венерології
- мікробіології та вірусології
- нейрохірургії
- нефрології
- отоларингології
- педіатрії
- пульмонології

Скринінгові випробування по вивченню резистентності до антибіотиків.

Комісія з раціонального застосування антибіотиків та противірусних препаратів.

Генеральний інформаційний спонсор



Генеральний науково-інформаційний спонсор



Генеральний партнер в галузі ліків



Головний науковий медіа-партнер



Генеральний інформаційний спонсор в співпраці з лікарями



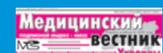
Ексклюзивний медіа-партнер



Почесний інформаційний спонсор



Інформаційний спонсор



Організатор: ДП "М.С.І."  
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](mailto:vision@expo-msi.com.ua)

# Ирбесартан в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом

## Анализ результатов лечения и обзор проспективного наблюдательного двойного исследования

**М**етаболический синдром (МС) характеризуется наличием группы сердечно-сосудистых факторов риска, включающих артериальную гипертензию (АГ), устойчивость к инсулину или толерантность к глюкозе, висцеральное ожирение и атерогенную дислипидемию, которые в комплексе и приводят к предтромбозным и провоспалительным состояниям [1, 2]. Наличие МС в 2-4 раза повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [3, 4], а сахарного диабета (СД) 2-го типа – в 5-9 раз [5, 6].

Несогласованность специалистов относительно понятия «метаболический синдром» осложняет проведение эпидемиологических исследований по его распространенности [7]. Несмотря на это, МС установлен приблизительно у 10-25% людей в индустриально развитых странах [5, 8]. Доступность высококалорийных и содержащих малое количество пищевых волокон продуктов питания, преимущественно сидячий образ жизни являются ведущими причинами в распространенности МС и в развивающихся странах [9]. По данным Немецкого исследования по изучению риска развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний (The German Metabolic and Cardiovascular Risk Study – GEMCAS), распространенность МС среди населения Германии, получавшего медицинскую помощь на первичном этапе, составила 28% (34% среди мужчин и 24% среди женщин). Эти данные в 2005 г. использовали Американская ассоциация сердца (The American Heart Association – АНА) и Национальный институт сердечных, легочных заболеваний и болезней крови (The National Heart, Lung and Blood Institute – NHLBI) [7, 10]. Данное исследование также проводилось среди вышеупомянутой категории населения.

В настоящее время нет комплексного лечения, которое предназначалось бы для всех факторов риска развития МС, их лечат каждый в отдельности. Некоторые классы гипотензивных препаратов, особенно блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), уменьшают или, по крайней мере, не увеличивают уровень впервые выявленного СД по сравнению с мочегонными средствами и  $\beta$ -блокаторами [11]. Предполагается, что гипотензивные средства могут влиять на гипергликемию у больных с МС. Кроме того, недавние

исследования показали, что ирбесартан и телмисартан действуют как частичные агонисты  $\gamma$ -рецептора активатора пролиферации пероксисом (PPAR $\gamma$ ) в концентрациях, достигаемых при пероральном приеме, и дозах, рекомендуемых для лечения АГ, что делает возможным их использование для повышения чувствительности к инсулину [12-14]. Vitale и соавт. в клиническом исследовании сравнивали два препарата из группы БАР (телмисартан и лозартан), в ходе которого было установлено, что телмисартан, в отличие от лозартана, уменьшает концентрацию свободной глюкозы крови, несвязанного инсулина и HbA<sub>1c</sub>, тем самым выявляя основные внутриклассовые различия между препаратами по потенциальному улучшению метаболических нарушений у больных с МС [15].

Цель данного исследования – тщательное изучение влияния ирбесартана на PPAR $\gamma$ , метаболических параметров в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом.

Исследование проводили как наблюдательное на первичном этапе оказания медицинской помощи, чтобы расширить спектр применения ирбесартана у пациентов в клинической практике.

Задачи исследования:

- изучение особенностей и сопутствующей структуры пациентов с МС;
- изменение артериального давления (АД) при приеме ирбесартана, включая реакцию на введение, полную и систолическую/диастолическую нормализацию АД;
- возможное сопутствующее воздействие на различные сердечно-сосудистые факторы риска (компоненты) МС.

### Материалы и методы исследования

#### Дизайн исследования

Исследование было мультицентровым открытым двойным проспективным с наблюдательным обзором, проводилось на протяжении девяти месяцев и соответствовало всем нормам, прописанным в законе о лекарственных средствах. В нем приняли участие 3 609 врачей общей практики и терапевтов из Германии; все они были зарегистрированы и получали небольшое вознаграждение за каждую форму, заполненную на пациента, что характерно для данного типа исследования. Протокол исследования не предусматривал каких-либо вмешательств, отличавшихся от стандартов лечения.

Врачам предоставлялась полная свобода выбора: каким пациентам назначать изучаемые лекарственные средства, какие диагностические измерения использовать, как контролировать курс лечения или какое дополнительное лечение предписывать. Из-за неоперативного типа исследования необходимости в одобрении комитетом по этике или согласия пациента не требовалось. Данные суммировали по ключевым переменным эффективности и неблагоприятным событиям и документировали в истории болезни. Если встречались какие-то серьезные неблагоприятные события, врачи обязаны были сообщить о них в течение 24 часов.

#### **Пациенты и управление исследованием**

Пациентов с показаниями для лечения монотерапией ирбесартаном или в комбинации с гидрохлоротиазидом отбирали, используя когортный анализ. Включали в исследование только взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет), никаких дополнительных критериев исключения относительно сопутствующего лечения или сопутствующих заболеваний не применяли. В группу пациентов с МС был отнесен 9 281 пациент, диагноз их соответствовал критериям, сформулированным Национальной образовательной программой по холестерину (The National Cholesterol Education Program Expert Panel – NCEP) в 2001 году [2]; 4 919 пациентов с неконтролируемой АГ без МС составили контрольную группу (распределение 2 : 1). Необходимо отметить, что в группе с неконтролируемой АГ пациентам назначали ежедневно прием ирбесартана (Aprovel™ 75, 150 и 300 мг) в качестве монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом по 12,5 мг (CoAprovel™ 150/12,5 или 300/12,5, Sanofi-Aventis, Deutschland GmbH, Berlin). В случае необходимости предписывали дополнительные гипотензивные средства или прекращали назначение других лекарств. Достижение каких-либо определенных цифр АД не обсуждалось, однако большинство врачей, участвовавших в исследовании, придерживались критериев, установленных Немецкой гипертонической лигой (The German Hypertension League), –  $< 140/90$  мм рт. ст. для всех пациентов, кроме имеющих СД, для которых АД должно соответствовать  $< 130/80$  мм рт. ст. [16].

Параметры, зарегистрированные в исследовании, включали данные анамнеза и общего осмотра (инициалы, возраст, пол, вес и рост, окружность бедер и талии, семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, курение), медицинские диагнозы (наличие и стаж заболевания СД, АГ, микроальбуминурия/протеинурия). Регистрировали давление как среднее из трех сфигмоманометрических измерений, частоту пульса (удары в минуту), а также должное АД для каждого пациента. Определяли следующие лабораторные параметры: глюкозу крови,  $HbA_{1c}$ , триглицериды, фракции холестерина (липопротеины высокой плотности [ЛПВП] и липопротеины низкой плотности [ЛПНП]), креатинин и белок в моче. Эти же исследования проводили на 3-м и 9-м месяце лечения после измерения АД. Кроме того, фиксировали сопутствующие заболевания: инсульт/транзиторная ишемическая

атака, невропатия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, предыдущий инфаркт миокарда (ИМ), оперативные вмешательства по поводу аортокоронарного шунтирования, ретинопатия, чрескожные транслюминальные коронароангиографии, стентирования, левожелудочковую гипертрофию, нарушения липидного спектра крови и заболевания периферических артерий.

При первом посещении пациента определяли эффективность гипотензивной терапии в течение предшествующих 12 месяцев. При повторных обследованиях регистрировали модификации гипотензивной терапии, отмечали, были ли у больных достигнуты должные цифры АД. Также описывали неблагоприятные события при их возникновении (время появления, уровень серьезности), последствия (выздоровление, выздоровление с осложнением, неопределенные состояния), причинно-следственные связи (возможны, вероятны, маловероятны, нет причинных связей).

#### **Статистические методы исследования**

Согласно плану испытания статистический анализ выполняли описательно и интерпретировали исследовательским способом. Сравнивали АД у пациентов с проявлениями МС, отмечали положительную тенденцию (если такая наблюдалась) между первичным и двумя последующими посещениями. Был проведен анализ абсолютной и относительной частоты возникновения неблагоприятных событий, эффективности лечения и толерантности к назначаемой терапии, а также проанализированы результаты лечения с учетом пола пациента, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии, продолжительности АГ, стабильности гипотензивной реакции, предыдущего и сопутствующего гипотензивного лечения. Анализ данных выполняли с помощью статистических программ SAS (версия 8.2).

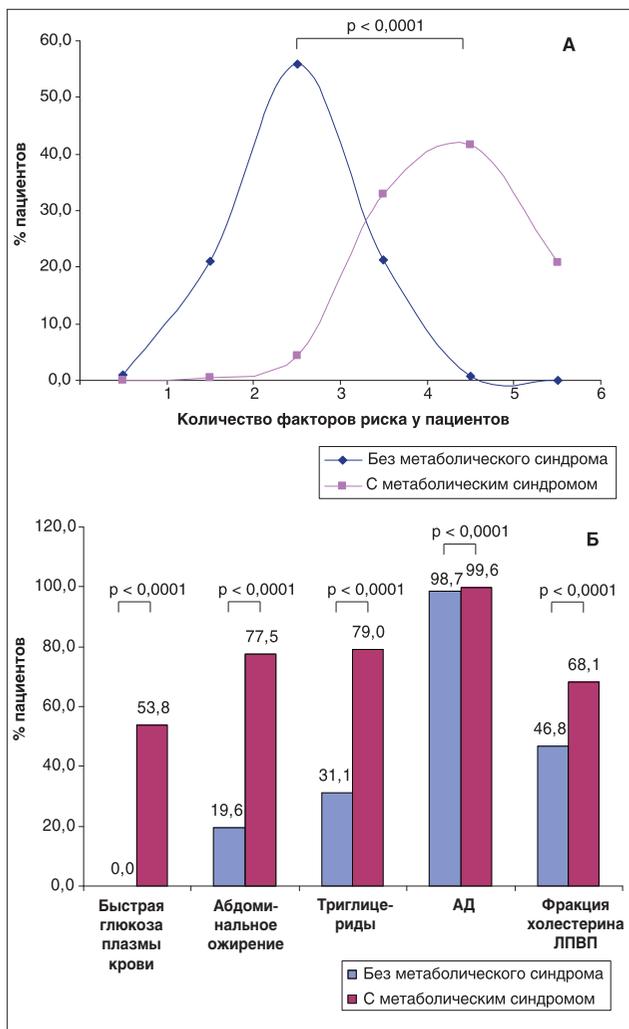
Относительно безопасности применения лекарственных средств исследование было адекватно проанализировано с целью определения редких неблагоприятных событий, которые не могли быть обнаружены в предыдущих клинических исследованиях (уровень 1 : 1000), с вероятностью более 99% и очень редкие события (уровень 1 : 10 000) с вероятностью более 75%.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

##### **Основные характеристики пациентов**

С января 2005 по июль 2006 года были зарегистрированы 14 200 пациентов, у 9 281 диагностирован МС, 4 919 обследованных составили контрольную группу. Распределение по полу было уравновешено как в основной, так и в контрольных группах: 52,4% мужчин и 46,3% женщин среди больных без МС и 51,8% и 47,9% соответственно среди больных с МС. Различий не наблюдалось и в отношении возраста:  $61,2 \pm 11,6$  лет в группе без МС и  $62,4 \pm 10,2$  – с МС. Средний ИМТ был  $26,8 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup> у пациентов без МС и  $31,2 \pm 5,0$  кг/м<sup>2</sup> – с МС. У мужчин и женщин с МС окружность талии была больше по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе: у мужчин –  $111,3 \pm 12,8$  см

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

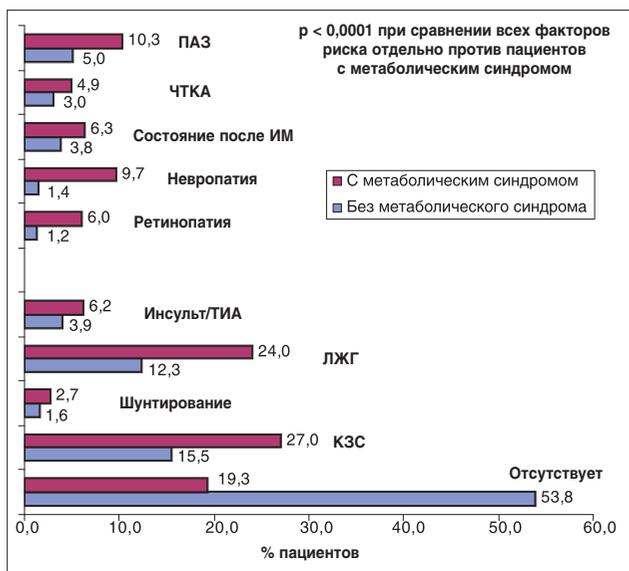


Примечание: быстрая глюкоза плазмы крови 110 мг/дл; абдоминальное ожирение > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин; триглицериды ≥ 50 мг/дл; АД ≥ 130/≥ 85 мм рт. ст.; фракция холестерина ЛПВП < 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин; статистический анализ с использованием метода хи-квадрат.

против  $96,9 \pm 10,2$  см, у женщин –  $100,7 \pm 14,6$  см против  $85,9 \pm 11,9$  см. На рисунке 1 показана структура факторов риска у пациентов с МС по сравнению с пациентами без МС. Все факторы риска (кроме повышенного АД, которое являлось фактором включения в обе группы исследования) были существенно выше у больных с МС. Так, абдоминальное ожирение (у  $77,5$  против  $19,6\%$  больных,  $p < 0,0001$ ) и гипергликемия (у  $53,8$  против  $0,0\%$ ,  $p < 0,0001$ ) имели более очевидное различие между группами.

В обеих группах проведен анализ сопутствующих заболеваний, который показал, что количество пациентов с диагнозом МС и различными сердечно-сосудистыми факторами риска смерти было значительно больше в контрольной группе –  $19,3$  против  $53,8\%$ ,  $p < 0,0001$  (рис. 2). Таким образом, распространенность сопутствующих патологий в 2 раза превышала у пациентов контрольной группы. По отдельным заболеваниям цифры были следующими: ретинопатия превышала в 5 раз в основной группе ( $6$  против  $1,2\%$ ,  $p < 0,0001$ ), невропатия – в 7 раз ( $9,7$  против  $1,4\%$ ,  $p < 0,0001$ ).

На начальном этапе лечения пациенты с МС получали больше препаратов, чтобы снизить АД, чем в контрольной группе (табл. 1). В частности, врачи предписывали на период первого посещения (до изменений в лечении,  $p < 0,0001$ ) иАПФ больше на  $11,3\%$ , мочегонных средств – на  $17,1\%$ , антагонистов кальция – на  $8,9\%$ . При назначении БАР в большинстве случаев иАПФ отменяли, у больных с МС их назначение снизилось с  $59,3$  до  $7,7\%$ , мочегонные препараты также во многих случаях исключали. Приблизительно  $80\%$  пациентов получали ирбесартан по  $300$  мг при монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом. Наиболее часто (у  $60\%$  пациентов с МС) использовали терапию ирбесартаном по  $300$  мг в сочетании с гидрохлоротиазидом по  $12,5$  мг.



Примечания: ПАЗ – периферические артериальные заболевания; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронароангиография; ИМ – инфаркт миокарда; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЛЖГ – левожелудочковая гипертрофия; КЗС – коронарные заболевания сердца; статистический анализ с использованием метода хи-квадрат.

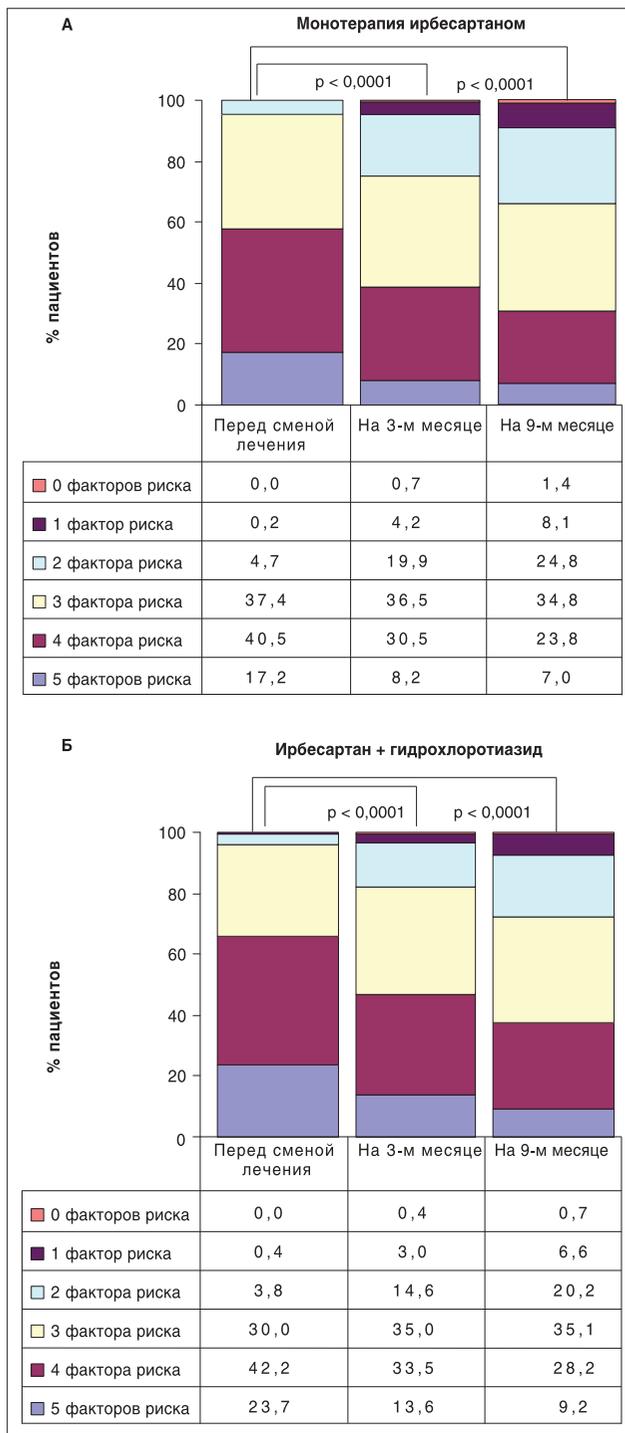
**Влияние терапии ирбесартаном на различные факторы риска и компоненты МС**

Сравнивая эффективность ирбесартана при монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом на факторы риска у больных с/без МС, были обнаружены значительные различия. В группе без МС не выявлено влияния лечения на фракцию ХС ЛПВП у женщин (снижение на  $0,3 \pm 5,8$  мг/дл,  $p = ns$ ), у мужчин отмечалось увеличение на  $0,8 \pm 6,2$  мг/дл ( $p < 0,0001$ ). В группе с МС отмечено значительное увеличение фракции ХС ЛПВП у пациентов обоих полов (на  $3,3 \pm 6,7$  мг/дл у женщин,  $p < 0,0001$  и на  $3,8 \pm 7,0$  мг/дл у мужчин,  $p < 0,0001$ ). Аналогичные результаты получены при определении глюкозы, у пациентов контрольной группы не установлено клинической выгоды (увеличение показателя на  $0,3 \pm 13,5$  мг/дл,  $p = ns$  после 3 месяцев; увеличение на  $1,1 \pm 15,0$  мг/дл,  $p < 0,05$  после 9 месяцев) по сравнению с основной группой (снижение показателя на  $9,0 \pm 25,0$  мг/дл,  $p < 0,0001$  после 9 месяцев). По другим параметрам в обеих группах показатели на фоне лечения ирбесартаном нормализовались, но у пациентов с МС эффективность его была выше (табл. 2).

## ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

У пацієнтів з МС також порівнювали застосування монотерапії ірбесартаном і його комбінації з гідрохлоротіазидом. В обох підгрупах відзначалося достовірні зміни ( $p < 0,0001$ ): зниження рівня АД, глюкози крові, висцерального ожиріння, тригліцеридів і збільшення фракції ХС ЛПВП після 9 місяців лікування (табл. 3). В підгрупі, де ірбесартан застосовували в комбінації з гідрохлоротіазидом, не виявлено тенденції до збільшення небажаних подій в порівнянні з підгрупою, де призначали монотерапію,

хоча по окремих показателям відзначалися деякі відмінності. Також скорочувалося число пацієнтів, підходящих за критеріями МС (при монотерапії – на 29,5%, і при комбінації ірбесартана з гідрохлоротіазидом – на 23,4%), незалежно від цифр АД. Таким чином, на початковому етапі дослідження МС був зареєстрований у всіх пацієнтів (розповсюдженість факторів ризику, характерних для МС, була 95,1% в підгрупі з монотерапією і 95,8% в підгрупі, де застосовували комбінацію з гідрохлоротіазидом), число хворих, у яких не було критеріїв для встановлення МС, зросло з 4,9 до 34,3% (при монотерапії) і з 4,2 до 27,5% (при комбінованому лікуванні) (рис. 3).



**Рис. 3.** Динаміка кількості факторів ризику метаболічного синдрому у пацієнтів при монотерапії ірбесартаном (А) і при комбінації ірбесартана з гідрохлоротіазидом (Б)

Примечание: при  $p < 0,0001$  в порівнянні перед сменою лікування, а також на 3-м і 9-м місяцях лікування; статистичний аналіз з використанням методу хи-квадрат.

### Побочні ефекти при терапії ірбесартаном

Число небажаних подій на фоні застосування ірбесартана було дуже низьким, 141 небажаний подія відзначено у 88 пацієнтів (що склало 0,62% від загальної кількості пацієнтів) і 65 серйозних небажаних подій – у 34 пацієнтів (0,24%). За 9 місяців дослідження зареєстровано 17 смертельних випадків (табл. 4). Рівень небажаних подій не залежав від того, застосовували ірбесартан як монотерапію або в комбінації з гідрохлоротіазидом. Слід зазначити, що в попередніх дослідженнях по вивченню ірбесартана рівень небажаних подій був трохи вище.

### Обговорення результатів дослідження

На основі викладених матеріалів були отримані наступні результати:

- у багатьох пацієнтів значно нормалізувалися метаболічні фактори ризику в результаті лікування ірбесартаном;
- не було жодних достовірних відмінностей щодо серцево-судинного профілю ризику між моно- і комбінованою терапією ірбесартана з гідрохлоротіазидом;
- відзначалося явне зниження АД як при монотерапії, так і при комбінованому лікуванні ірбесартан + гідрохлоротіазид, трохи краще була реакція АД у хворих без МС;
- зменшилося число препаратів в лікуванні більшості пацієнтів.

За 9 місяців дослідження нормалізувалися метаболічні параметри, особливо суттєві зміни були для глюкози крові, тригліцеридів і ХС ЛПВП (більш виражені у пацієнтів з МС, ніж у хворих без нього). Також відзначалося скорочення абдомінального ожиріння, хоча воно було повільним, до 3,2 см у хворих, які отримували ірбесартан в комбінації з гідрохлоротіазидом, після 9 місяців. Не можна виключити і той факт, що спостережувані ефекти могли частково виникати в результаті особливостей проведення дослідження, котре, можливо, покращило комплаєнс пацієнтів, однак декілька ланок в процесі впливу ірбесартана на метаболічний профіль пацієнтів також частково відповідальні за ці результати.

## ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

**Таблица 1. Антигипертензивная терапия до смены лечения и в течение последующих 9 месяцев**

Препараты	Перед сменой препаратов		Сразу после смены препаратов		Через 3 месяца		Через 9 месяцев	
	без МС, %	с МС, %	без МС, %	с МС, %	без МС, %	с МС, %	без МС, %	с МС, %
Отсутствовали дополнительные назначения	4,9	2,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Блокаторы ангиотензинпревращающего фермента	48,2	59,3*	3,7	7,7*	3,5	7,6*	3,5	7,0*
Альфа-блокаторы	3,2	4,1**	1,6	2,6*	1,5	2,6*	1,5	2,6*
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов	4,0	4,7	98,9	99,8*	97,6	97,7	91,9	92,0
Бета-блокаторы	44,3	49,3*	25,9	34,8*	25,3	33,7*	24,2	31,3*
Диуретики	30,7	47,8*	7,0	14,4*	6,5	13,6*	6,0	12,4*
Антагонисты кальция	27,5	36,4*	13,3	22,7*	13,4	23,0*	13,0	21,8*
Ирбесартан, 75 мг	< 0,1	0,0	0,3	0,2	0,3	0,1**	0,3	0,1**
Ирбесартан, 150 мг	0,5	0,4	11,0	5,8*	8,0	3,7*	7,5	3,2*
Ирбесартан, 300 мг	0,1	0,2	29,8	22,0*	28,2	19,8*	25,2	17,9*
Ирбесартан/гидрохлоротиазид, 150 мг/12,5 мг	< 0,1	0,1	10,8	9,1**	8,9	6,6*	8,4	6,1*
Ирбесартан/гидрохлоротиазид, 150 мг/12,5 мг	0,1	< 0,1	46,0	62,1*	50,4	66,0*	48,2	62,6*

Примечания: \* –  $p < 0,0001$  в сравнении с группой пациентов без МС; \*\* –  $p < 0,01$  в сравнении с группой пациентов без МС; статистический анализ с использованием метода хи-квадрат.

1. И телмисартан, и ирбесартан активизируют PPAR $\gamma$  и важную для трансактивации EC50. Для ирбесартана этот уровень соответствует около 27 ммоль/л [12, 14]. Однако клинических доказательств недостаточно для определения действия ирбесартана на обмен инсулина. При использовании ирбесартана у страдающих ожирением и наследственно устойчивых к инсулину крыс породы Zucker значительно уменьшился уровень сыровоточного инсулина и увеличился уровень сыровоточного адипонектина, достаточный для того, чтобы контролировать лечение животных. Быстрые уровни глюкозы в этой модели не исследовали [18, 19].

2. Учитывая, что воздействие на PPAR $\gamma$  не только улучшает чувствительность к инсулину, но и улучшает метаболизм липидов, наблюдаемое воздействие на липидный профиль вполне закономерно [20, 21]. Наблюдалось увеличение уровня сыровоточного адипонектина при назначении БАР, это проявлялось увеличением фракции ХС ЛПВП, которое было определено в данном исследовании [18, 22, 23]. Однако влияния на уровень триглицеридов и массу тела в модели СД у крыс породы Zucker не обнаружено [19].

3. Ирбесартан и другие блокаторы ренин-ангиотензиновой системы могут более существенно, чем  $\beta$ -блокаторы или мочегонные средства, влиять на динамику снижения массы тела. Как недавно предположили Sugimoto K. и совт.,

даже среди препаратов группы БАР это свойство может быть различно по своей выраженности [24]. В соответствии с этим не может быть исключено умеренное сокращение веса, и ирбесартан особенно показан для лечения у пациентов с повышенной массой тела.

Также необходимо указать на то, что в комплексной терапии тиазидный компонент не приводил к повышению уровня неблагоприятных последствий в период проведения исследования. Несмотря на то что тиазидные мочегонные средства очень эффективно контролируют АД, они могут увеличивать резистентность к инсулину и при определенных условиях вызывать неблагоприятные метаболические изменения, а также увеличивать уровень ингибитора активатора плазминогена 1 [25-27]. Следовательно, его использование у некоторых пациентов (например, с СД) довольно проблематично [28]. Напротив, препараты группы БАР, как показали исследования, благоприятно воздействуют на многократные компоненты МС, так как существует четкая связь между уровнем ангиотензина II и резистентностью к инсулину [29, 30]. Гидрохлоротиазид отменял антиатеросклеротическое действие кинаприла, связанное с торможением ренин-ангиотензиновой системы в гиперхолестеринемических моделях кролика [31]. Учитывая большое количество пациентов, у которых монотерапия малоэффективна, а мочегонные средства ценны для многих групп пациентов,

**Таблица 2. Метаболические факторы риска у пациентов с или без МС, леченных ирбесартаном**

Компоненты метаболического синдрома		Пациенты без МС				Пациенты с МС			
		Перед сменой лечения	На 3-м месяце	На 9-м месяце	Снижение	Перед сменой лечения	На 3-м месяце	На 9-м месяце	Снижение
АД, мм рт. ст.	Систолическое	159,4 $\pm$ 13,3	136,8* $\pm$ 11,3	131,9* $\pm$ 10,0	-27,5	160,7 $\pm$ 13,4	139,1* $\pm$ 11,5	133,9* $\pm$ 10,5	-26,8
	Диастолическое	93,7 $\pm$ 8,5	82,6* $\pm$ 7,5	79,9* $\pm$ 6,7	-13,8	94,3 $\pm$ 8,8	83,8* $\pm$ 7,6	80,8* $\pm$ 6,8	-13,5
Быстрая глюкоза плазмы крови, мг/дл		91,5 $\pm$ 13,6	91,8 $\pm$ 13,5	92,6** $\pm$ 15,0	1,1	120,9 $\pm$ 30,1	114,2* $\pm$ 26,3	111,9* $\pm$ 25,0	-9,0
Абдоминальное ожирение, см	Мужчины	96,6 $\pm$ 10,2	96,1* $\pm$ 10,2	95,9* $\pm$ 10,1	-0,7	111,3 $\pm$ 12,8	109,9* $\pm$ 12,4	108,6* $\pm$ 12,6	-2,7
	Женщины	85,9 $\pm$ 11,9	85,5* $\pm$ 11,7	85,8** $\pm$ 11,8	-0,1	100,7 $\pm$ 14,6	100,0* $\pm$ 14,6	99,2* $\pm$ 14,3	-1,5
Триглицериды, мг/дл		153,3 $\pm$ 42,2	151,9* $\pm$ 40,2	151,7* $\pm$ 41,1	-1,6	217,5 $\pm$ 62,5	196,6* $\pm$ 56,2	186,7* $\pm$ 53,2	-30,8
ХС ЛПВП, мг/дл	Мужчины	48,6 $\pm$ 6,2	49,2* $\pm$ 6,1	49,4* $\pm$ 6,2	0,8	41,8 $\pm$ 7,6	44,2* $\pm$ 7,1	45,6* $\pm$ 7,0	3,8
	Женщины	52,2 $\pm$ 5,6	52,2 $\pm$ 5,8	51,9 $\pm$ 5,8	-0,3	44,4 $\pm$ 7,4	46,6* $\pm$ 6,9	47,7* $\pm$ 6,7	3,3

Примечания: \* –  $p < 0,0001$ ; \*\* –  $p < 0,05$ ; статистический анализ с использованием t-теста.

Таблица 3. Метаболические факторы риска у пациентов с метаболическим синдромом, леченных только ирбесартаном или в комбинации с гидрохлоротиазидом

Компоненты метаболического синдрома		Монотерапия ирбесартаном				Терапия ирбесартаном в комбинации с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг			
		Перед сменой лечения	На 3-м месяце	На 9-м месяце	Снижение	Перед сменой лечения	На 3-м месяце	На 9-м месяце	Снижение
АД, мм рт. ст.	Систолическое	159,1 ± 12,9	137,8* ± 11,2	132,8* ± 10,1	-26,3	161,3 ± 13,2	139,0* ± 11,2	133,8* ± 10,1	-27,5
	Диастолическое	93,4 ± 8,6	82,8* ± 7,2	80,4* ± 6,6	-13,0	95,0 ± 8,6	83,8* ± 7,4	80,9* ± 6,6	-14,1
Быстрая глюкоза плазмы крови, мг/дл		118,3 ± 29,9	111,8* ± 26,0	109,9* ± 25,1	-8,4	122,9 ± 29,8	115,4* ± 26,0	112,9* ± 24,7	-10,0
Абдоминальное ожирение, см	Мужчины	109,9 ± 13,0	108,4* ± 12,2	107,5* ± 11,9	-2,4	112,0 ± 12,9	110,3* ± 12,3	108,8* ± 12,7	-3,2
	Женщины	99,3 ± 14,3	98,3* ± 14,3	98,1* ± 14,2	-1,2	101,5 ± 14,7	100,8* ± 14,7	99,8* ± 14,4	-1,7
Триглицериды, мг/дл		212,3 ± 61,2	194,2* ± 56,7	183,7* ± 52,1	-28,6	221,5 ± 63,0	198,4* ± 55,3	187,4* ± 52,6	-34,1
ХС ЛПВП, мг/дл	Мужчины	42,2 ± 7,7	44,6* ± 7,3	45,8* ± 7,2	3,6	41,4 ± 7,5	44,0* ± 7,0	45,4* ± 6,8	4,0
	Женщины	45,0 ± 7,2	47,8* ± 6,8	48,8* ± 6,5	3,8	44,2 ± 7,4	46,4* ± 6,9	47,6* ± 6,8	3,4

Примечания: \* – p < 0,0001; статистический анализ с использованием t-теста.

использование в терапии комбинации низких доз тиазидных диуретиков и БАР имеет особое значение, чтобы уравновесить неблагоприятные эффекты препаратов обеих групп. Кроме того, существуют явные доказательства, вытекающие из результатов нескольких исследований, включая исследование LIFE, что комбинация тиазидных диуретиков и препаратов группы БАР способствует эффективному сокращению сердечно-сосудистого риска и летальности у пациентов с повышенным АД [32].

Необходимо также отметить то, что в исследовании наблюдались некоторые отличия в изменениях метаболического профиля при назначении ирбесартана у пациентов с/без МС. Наиболее хорошо реагируют на включение в гипотензивную терапию ирбесартана именно пациенты с МС. Этот эффект менее выражен у пациентов без МС, еще менее – у пациентов с СД, что может послужить темой для дальнейших исследований.

Наблюдаемое снижение АД при назначении ирбесартана (табл. 2) сопоставимо с полученными результатами предыдущих исследований в Швейцарии. У 2 621 пациента, ранее леченного или с недавно диагностированным заболеванием, сокращение АД в среднем достигало 25/13 мм рт. ст. после четырех месяцев лечения ирбесартаном (с или без гидрохлоротиазида) [33]. Эти результаты несколько выше, чем в 4-й фазе немецкого исследования, проводившегося среди грузных и страдающих ожирением пациентов, где АД снижалось на 22/11 мм рт. ст. после трех месяцев лечения [34], и в 4-й фазе исследования, проведенного в США, где комбинация из 300 мг ирбесартана и 25 мг гидрохлоротиазида на 18-й неделе лечения вызывала снижение АД на 21,5/10,4 мм рт. ст. [35]. Следует отметить, что данные исследования отличались

от предыдущих более длительным наблюдением за проводимой терапией: с 3-го по 9-й месяцы лечения уровень АД снижался в среднем еще на 5 мм рт. ст. Поэтому эффект ирбесартана в снижении АД у пациентов, у которых полный контроль над факторами риска имеет определяющее значение, может быть оценен как клинически значимый при потребности в агрессивном контроле за АД.

#### Ограничения по исследованию

Существующие результаты нужно рассматривать на фоне потенциально возможных ограничений. Во-первых, исследование не было контролируемым, поэтому влияние эффектов плацебо или других гипотензивных средств неизвестно. Во-вторых, при отсутствии процедур рандомизации и возможных невыявленных влияний, например через отбор пациентов, результаты не могут быть оценены. В-третьих, сопутствующее лечение, влияющее на метаболический профиль (липидоснижающие средства и пероральные антидиабетические препараты или инсулин), не было зарегистрировано в данном исследовании, хотя у пациентов в большинстве случаев СД не установлен, и последние две группы препаратов вряд ли назначали в больших количествах. Среди преимуществ испытания было то, что имелся выбор в установочных параметрах. Подобные наблюдательные исследования, проводимые при оказании первичной медицинской помощи, которые включали типичные группы пациентов и отражали текущие подходы к лечению, полезны для дополнения результатов рандомизированных контролируемых исследований [38].

#### Выводы

Данное исследование демонстрирует на большом количестве пациентов с/без МС, что лечение, в основе которого лежит назначение ирбесартана в течение девяти месяцев, не только приводит к явному снижению АД, но и может благотворно влиять на важные метаболические параметры, такие как фракция ХС ЛПВП, триглицериды и глюкоза крови. Назначение ирбесартана в базовой терапии рационально для лечения пациентов с МС.

Список литературы находится в редакции.  
Cardiovascular Diabetology 2007; 6: 12.

Таблица 4. Частые побочные эффекты, зарегистрированные на протяжении исследований (количество случаев)

Побочные эффекты	Монотерапия ирбесартаном	Комбинация ирбесартана и гидрохлоротиазида
Кардиогенный шок	1	2
Геморрагический инсульт	1	1
Гастроинтестинальные кровотечения	1	1
Метастатическая карцинома бронхов	1	1
ИМ	2	1
Высыпания	1	1
Тахикардия	1	1
Головокружения	1	1

В.Ю. Мареев, Научно-исследовательский институт кардиологии имени А.Л. Мясникова  
ФГУ РКНПК Росздрава, г. Москва; Л.И. Ольбинская, Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова;  
А.И. Мартынов, Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава

## Перспективное многоцентровое открытое исследование эффективности и переносимости КВАдроприла у больных с Недостаточностью Кровообращения, обусловленной ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией (Исследование КВАНК)

**В**первые появившиеся в клинической практике в середине 70-х годов ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [иАПФ] (первым был каптоприл) остаются самым большим достижением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в последнюю четверть XX века. За прошедшие 30 лет они были названы и «краеугольным камнем лечения ХСН», и «золотым стандартом терапии», и даже весь последний период в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) определен как «эра иАПФ» [1, 2]. Во всех рекомендациях по диагностике и лечению ХСН последних лет первенство отдается данному классу препаратов [3-5]. Особенно это важно для России, где распространенность ХСН выше, чем в других странах, а лечение по-прежнему оставляет желать лучшего [6, 7].

Физиологический смысл применения иАПФ в том, что препараты этого класса блокируют активность АПФ и кининазы II. В итоге нарушается образование ангиотензина II (А II) и разрушение до неактивных пептидов брадикинина, то есть восстанавливается баланс вазоконстрикторных и вазодилатирующих, пролиферативных и антипролиферативных, диуретических и антидиуретических эффектов нейрогормонов (рис. 1). Ингибиторы АПФ оптимально восстанавливают нормальный баланс и равновесие различных нейрогормональных систем, играющих роль в патогенезе ХСН [1, 2]. Именно такой сбалансированный механизм действия и определяет высокую эффективность иАПФ и позволяет им более 30 лет оставаться главными средствами лечения декомпенсации.

Уникальность иАПФ состоит в том, что они имеют два уровня эффекта:

- немедленный, связанный с блокадой циркулирующих нейрогормонов, проявляющийся уменьшением одышки, увеличением диуреза и уменьшением клинических проявлений декомпенсации;
- отсроченный, связанный с постепенной блокадой локальных (тканевых) нейрогормонов, позволяющий защищать органы-мишени (прежде всего сердце) от перегрузки и блокировать процессы ремоделирования органов.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 12 иАПФ, 11 из которых имеют показания для лечения ХСН. Далеко не все из этих препаратов доказали свою эффективность в лечении декомпенсации сердечной деятельности (и тем более не все изучены в российских исследованиях). Спираприл (квадроприл, компания PLIVA) имеет несколько преимуществ перед многими конкурентами:

1. Высокая степень проникновения в ткани, позволяющая рассчитывать на органопротекторное действие [8].
2. Очень длительный период полувыведения из организма, позволяющий применять препарат один раз в сутки [8, 9].
3. Двойной путь выведения из организма (через печень и почки) [10, 11].
4. Отсутствие необходимости титровать дозу спираприла [9].

Поэтому применение этого препарата в лечении ХСН может быть перспективным [12].

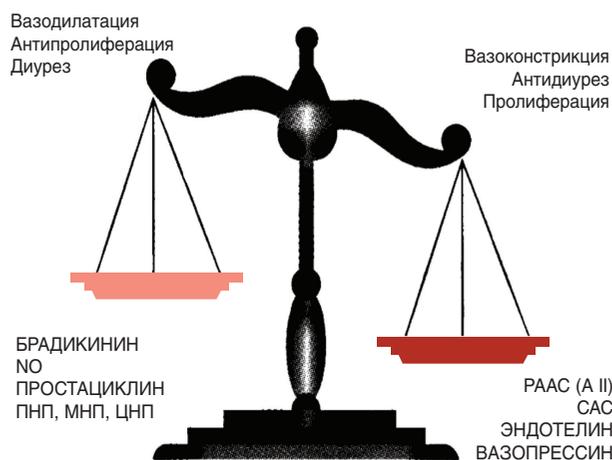


Рис. 1. Роль нейрогормонов в патогенезе АГ и ХСН

Целью настоящего исследования явилась клиническая и гемодинамическая оценка эффективности и анализ безопасности использования спираприла (квадроприла) в лечении больных с ХСН, наблюдающихся в трех московских клиниках: НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава, Московской медицинской академии и Московской медико-стоматологической академии.

### Материалы и методы исследования

Исследование организовано как многоцентровое проспективное открытое контролируемое длительностью 6 месяцев.

Его задачей было определение влияния спираприла на:

- клинические проявления ХСН;
- толерантность к физическим нагрузкам;
- гемодинамику и ремоделирование сердца;
- нарушения сердечного ритма и проводимости;
- качество жизни;
- безопасность терапии.

Всего было включено 90 больных с ХСН II-III ФК (по классификации ОССН 2002 г.). Обследованы пациенты, удовлетворявшие следующим критериям:

- мужчины и женщины в возрасте 18-75 лет;
- наличие стабильной ХСН II-III ФК при фракции выброса (ФВ) < 40% на почве ишемической болезни сердца (ИБС) или дилатационной кардиомиопатии (ДКМП);
- ИБС подтверждается наличием инфаркта миокарда в анамнезе или типичными изменениями ЭКГ, или результатов сцинтиграфии, или обнаружением стенозирующего атеросклероза коронарных артерий при коронароангиографии;
- диагноз ДКМП выставлялся на основании рекомендаций ВОЗ (Report of the 1995 WHO: Task force on the definition and classification on Cardiomyopathies);
- пациенты не должны были принимать иАПФ (или АРА) или иметь перерыв не менее пяти периодов полувыведения применявшихся ранее препаратов;
- информированное согласие больного.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2. После отбора пациента и получения информированного согласия на участие в исследовании (визит 1); через одну неделю назначался спираприл (квадроприл) в дозе 3 мг/сут однократно (визит 2). В течение 3 недель (дополнительные необязательные визиты 3-5) доза препарата могла быть увеличена до 6 мг, если по мнению исследователей в этом была необходимость (или уменьшена при чрезмерном снижении артериального давления [АД]). Далее контрольными точками исследования были визиты 6 (3 месяца терапии)

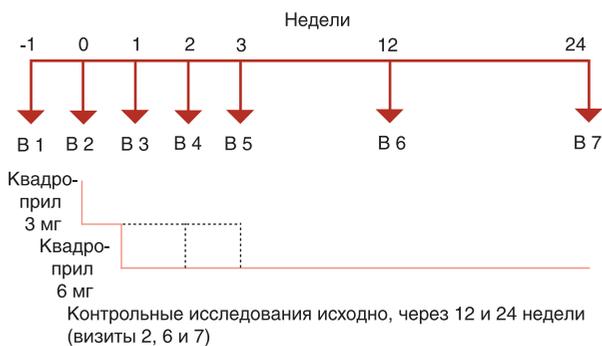


Рис. 2. Схема проведения исследования КВАНК

и 7 (6 месяцев лечения). Основные исследования проводились исходно (визит 2), через 3 (визит 6) и 6 (визит 7) месяцев лечения квадроприлом. У всех больных проводили тщательное клиническое обследование, включающее:

- оценку динамики клинического состояния (использовалась шкала оценки клинического состояния [ШОКС], специально разработанная для больных ХСН, в модификации В.Ю. Мареева) [1];
- динамику ФК ХСН (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца);
- оценку течения стенокардии и необходимости в приеме нитроглицерина у больных с ИБС;
- оценку гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) по ЭКГ;
- толерантность к физическим нагрузкам с использованием велоэргометрии (протокол с непрерывным ступенчатым возрастанием нагрузки, начиная с 20 Вт и с повышением на 20 Вт каждые 2 минуты);
- определение ФВ ЛЖ, размеров сердца и массы миокарда ЛЖ при двухмерной ЭхоКГ;
- оценка нарушений ритма сердца проводилась по результатам 24-часового Холтеровского мониторирования ЭКГ;
- при оценке качества жизни (КЖ) использовался опросник Миннесотского университета (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), разработанный специально для больных с ХСН.

### Результаты и их обсуждение

#### Исходная характеристика больных

Всего исследование завершили 89 (98,9%) больных, один пациент отказался от участия по немедицинским проблемам. Все пациенты в зависимости от этиологии ХСН были разделены на две группы: с ишемической этиологией ХСН (n = 65) и больные с ДКМП (n = 24). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты с ишемической этиологией ХСН были гораздо старше, имели большую массу тела и более длительную историю ХСН. Достоверных различий по половому составу выявлено не было, хотя ДКМП диагностировалась у мужчин чаще, чем у женщин. Клинически ХСН была выраженной в обеих группах больных, обращали на себя внимание более выраженные застойные явления по большому кругу кровообращения (большая встречаемость

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных

Показатель	Все (n = 89)	ДКМП (n = 24)	ИБС (n = 65)
Возраст, годы	58,3 ± 1,1	48,7 ± 1,9	61,9 ± 1,1
Мужчины	68 (76,4%)	21 (87,5%)	47 (72,3%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,6 ± 0,5	26,5 ± 0,9	28,1 ± 0,6
Длительность ХСН, годы	8,4 ± 0,8	4,0 ± 0,8	10,1 ± 0,9
Одышка	100%	100%	100%
Терапия диуретиками	89,9%	100%	86,2%
Застой в легких	13,5%	12,5%	13,8%
Влажные хрипы	5,6%	0	7,7%
Наличие III тона	2,2%	0	3,1%
Отеки	34,8%	0	47,7%
Увеличение печени	20,2%	4,4%	26,2%
ФВ ЛЖ < 35%	68,5%	95,8%	58,5%
КТИ > 0,55	3,4%	4,2%	3,1%
Изменение ЭКГ	95,5%	87,5%	98,5%

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; КТИ – кардиоторакальный индекс.

отеков и увеличение печени). В то же время среди больных с ДКМП выявлялся больший процент пациентов с критически сниженной ФВ ЛЖ. Большинство пациентов требовали постоянного регулярного лечения мочегонными препаратами для поддержания состояния субкомпенсации.

Характеристика основных результатов общего обследования больных с ХСН в зависимости от нозологии представлена в таблице 2. Из нее следует, что больные с ишемической этиологией ХСН имели достоверно более высокие цифры АД. И хотя эти показатели формально укладывались в нормальные пределы, с точки зрения последних Рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), эта разница могла быть значимой. С другой стороны, более существенное снижение сократимости миокарда у пациентов с ДКМП могло реализоваться достоверно большей частотой сердечных сокращений (ЧСС), разница в сравнении с группой пациентов с ИБС достигала 7 уд./мин. Достоверных различий по частоте выявления гипертрофии ЛЖ и частоте обнаружения тяжелых нарушений ритма сердца в двух группах обследованных больных с ХСН выявлено не было.

В таблице 3 представлена гемодинамическая характеристика пациентов двух групп. Различия между ними оказались не слишком велики. Пациенты с ДКМП имели достоверно более низкую ФВ ЛЖ (на 3,3%) и достоверно большую дилатацию правого желудочка (ПЖ). Конечно, имела место и большая дилатация камер ЛЖ и меньшая толщина его стенок, но эти изменения были недостоверными. Однако в данном случае более четкое подтверждение степени ремоделирования сердца может быть получено при вычислении относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ по формуле:

$$ОТС = (ЗСЛЖ + МЖП) : КДР ЛЖ,$$

где ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка, КДР – конечный диастолический размер.

Таблица 2. Результаты клинического обследования больных с ХСН различной этиологии

Показатель	Все (n = 89)	ДКМП (n = 24)	ИБС (n = 65)
САД, мм рт. ст.	129,2 ± 1,9	115,6 ± 2,8	134,2 ± 2,1
ДАД, мм рт. ст.	81,2 ± 1,1	74,9 ± 1,7	83,5 ± 1,2
ЧСС, уд./мин	74,6 ± 1,5	79,6 ± 3,4	72,7 ± 1,6
ЧСС, уд./мин (по ЭКГ)	73,2 ± 1,6	78,2 ± 3,7	71,4 ± 1,7
ГЛЖ по данным ЭКГ, %	42,7%	33,3%	46,2%
Нарушения ритма сердца (> III градации)	25,8%	33,3%	23,1%

Таблица 3. Основные параметры ЭхоКГ у больных с ХСН различной этиологии

Показатель	Все (n = 89)	ДКМП (n = 24)	ИБС (n = 65)
ЗСЛЖ, см	1,0 ± 0,02	0,96 ± 0,04	1,1 ± 0,03
МЖП, см	0,97 ± 0,03	0,9 ± 0,05	1,0 ± 0,03
ИММ ЛЖ, кг/м	177,3 ± 21,5	173,5 ± 34,7	178,7 ± 25,9
КДР ЛЖ, см	6,8 ± 0,02	7,1 ± 0,05	6,7 ± 0,04
КСР ЛЖ, см	5,7 ± 0,05	5,6 ± 0,08	6,0 ± 0,04
ОТС, ед.	0,29 ± 0,003	0,32 ± 0,008	0,26 ± 0,004
ФВ ЛЖ, %	32,3 ± 0,6	29,9 ± 0,9	33,2 ± 0,7
ЛП, см	4,5 ± 0,1	4,5 ± 0,16	4,6 ± 0,12
КДР ПЖ, см	2,6 ± 0,04	2,9 ± 0,05	2,5 ± 0,04
ДЛА, мм рт. ст.	39, ± 3,2	34,9 ± 5,4	44,2 ± 4,1

В нашем наблюдении этот показатель был равен 0,32 в группе больных с ИБС и 0,26 (p < 0,05) в группе больных с ДКМП, при том, что величина ОТС 0,30 разделяет пациентов с адаптивным и дезадаптивным ремоделированием сердца [13] и предполагает разный ответ на проводимое лечение. Таким образом, несмотря на не очень большую разницу в исходных гемодинамических показателях, пациенты с ДКМП имели более низкую ФВ ЛЖ и большую степень ремоделирования сердца. В то же время больные ИБС при более длительном развитии декомпенсации демонстрировали большие цифры давления в легочной артерии (ДЛА) и, как указывалось выше, большую выраженность застойных явлений в системе большого круга кровообращения.

### Результаты лечения

В процессе лечения 82 из 89 пациентов (92,1%) до включения в протокол КВАНК принимали иАПФ, поэтому после перерыва в применении прежнего препарата этого класса им было начато лечение квадроприлом. Это ограничение всех современных исследований с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы при лечении пациентов с ХСН, поскольку практически не удается найти больных, не получающих иАПФ. В таких условиях очень трудно рассчитывать на значительное улучшение клинического состояния или параметров гемодинамики. Даже отсутствие изменений может быть трактовано как сохранение эффективности прежней терапии. Это ярко подтвердилось в исследовании CARMEN, в котором иАПФ эналаприл уступил β-блокатору (БАБ) карведилолу по влиянию на ремоделирование сердца [14]. Более 80% больных, включенных в тот протокол, ранее принимали иАПФ и только 20% – БАБ. То есть у карведилола было гораздо больше возможностей продемонстрировать влияние на гемодинамические показатели. Поэтому, оценивая результаты применения квадроприла в исследовании КВАНК, следует помнить, что в большинстве случаев он заменил один из иАПФ, использовавшихся пациентами ранее.

Тем не менее, как следует из рисунка 3, в процессе лечения было выявлено улучшение клинического состояния больных и уменьшение ФК ХСН. Если в группе пациентов с ДКМП это улучшение не достигало статистически значимых различий по сравнению с началом лечения, то в группе пациентов с ишемической этиологией ФК ХСН достоверно снижался к 6-му месяцу терапии. На этом же рисунке представлено изменение толерантности к физическим нагрузкам у больных с ХСН, получавших квадроприл. И в этом случае прирост времени нагрузки у больных с ИБС был достоверно большим (+ 62,8 с) по сравнению с пациентами с ДКМП (+ 25,2 с). Но важно, что эффективность лечения квадроприлом лишь нарастала со временем, достигая максимума к концу шестимесячного периода. Аналогичным выглядело и изменение баллов ШОКС, подтвердившее клиническую эффективность квадроприла в терапии пациентов с ишемической этиологией ХСН (рис. 4). На данном рисунке представлено изменение КЖ больных с декомпенсацией на фоне терапии. Показано, что независимо от этиологии декомпенсации КЖ больных достоверно улучшалось в процессе

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

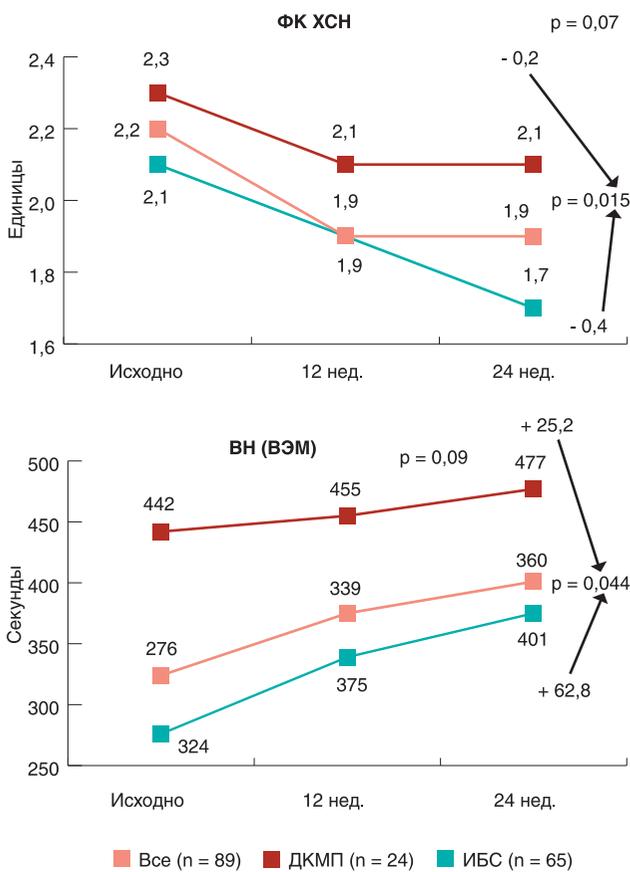


Рис. 3. Динамика клинического состояния (ФК ХСН) и толерантности к нагрузкам у больных с ХСН в зависимости от этиологии при лечении иАПФ квадроприлом

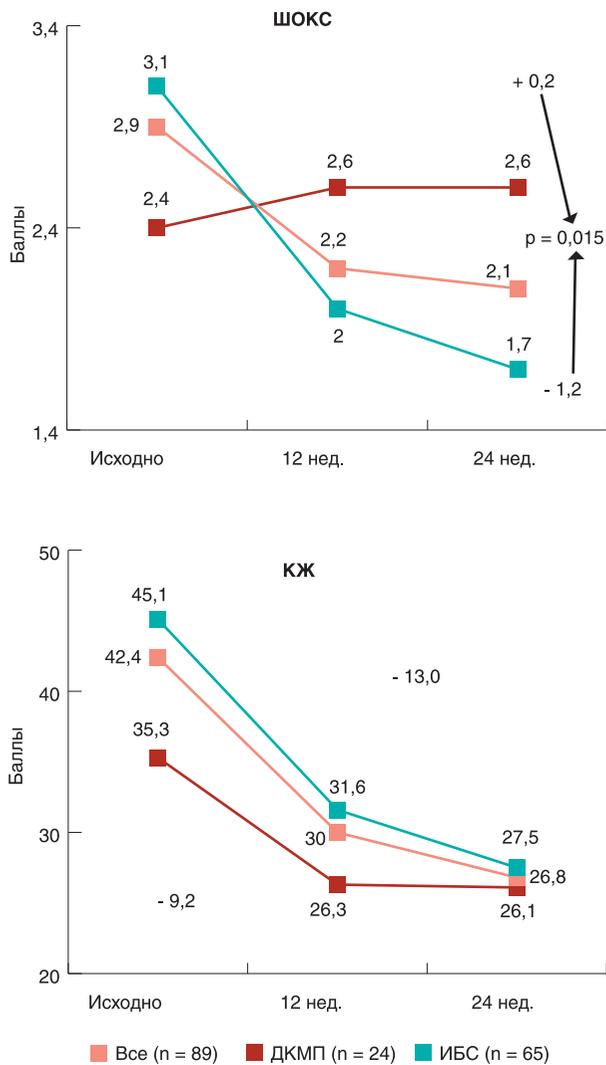


Рис. 4. Динамика клинического состояния (ШОКС) и качества жизни (КЖ) у больных с ХСН в зависимости от этиологии при лечении иАПФ квадроприлом

терапии. Через 6 месяцев лечения по этому показателю больные с ИБС и ДКМП достоверно не различались. Это косвенно подтверждает отличную переносимость лечения квадроприлом в обеих группах пациентов. Однако в количественном отношении улучшение КЖ оказалось максимальным у больных с ИБС и ХСН. Как известно, в этой сложной группе пациентов КЖ может зависеть не только от выраженности симптомов ХСН, но и от течения коронарной недостаточности. Для того чтобы оценить эту составляющую, у пациентов с ишемической этиологией ХСН оценивалось число приступов стенокардии, требовавших экстренного применения нитроглицерина. Как видно из рисунка 5, уже к 3-му месяцу лечения потребность в нитроглицерине достоверно снизилась в 6 раз и сохранялась на этом уровне и в последующие 3 месяца лечения квадроприлом. Кроме того, число больных, у которых приступ стенокардии развился во время выполнения физической нагрузки, снизилось с 39 до 16% через 3 месяца терапии и до 18% к концу шестимесячного периода лечения квадроприлом. Это еще раз позволяет рекомендовать воздержаться от применения длительно действующих нитратов в лечении больных с ХСН даже ишемической этиологии. Как правило, активная нейрогуморальная разгрузка при помощи иАПФ, и в частности квадроприла, позволяет уменьшить явления коронарной недостаточности [15], что подтвердилось и в нашем исследовании.

На рисунке 6 представлены изменения основных гемодинамических показателей при лечении иАПФ квадроприлом. Как видно из рисунка, достоверный

прирост ФВ ЛЖ отмечен в обеих группах пациентов. Причем в группе больных с ишемической этиологией ХСН увеличение ФВ в абсолютных значениях составило 4,4% ( $p < 0,01$ ). Точно такая же величина прироста ФВ ЛЖ была зафиксирована в исследовании Sartopril-Digoxin Multicenter Research Group при лечении больных с ХСН, ранее не получавших иАПФ, каптоприлом [16].

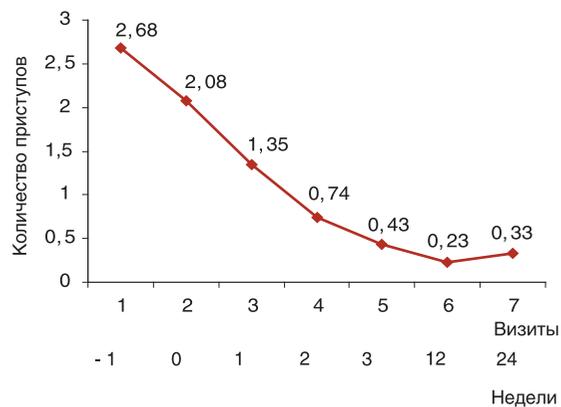


Рис. 5. Изменение числа приступов стенокардии и приемов нитроглицерина у больных с ХСН ишемической этиологии при лечении иАПФ квадроприлом

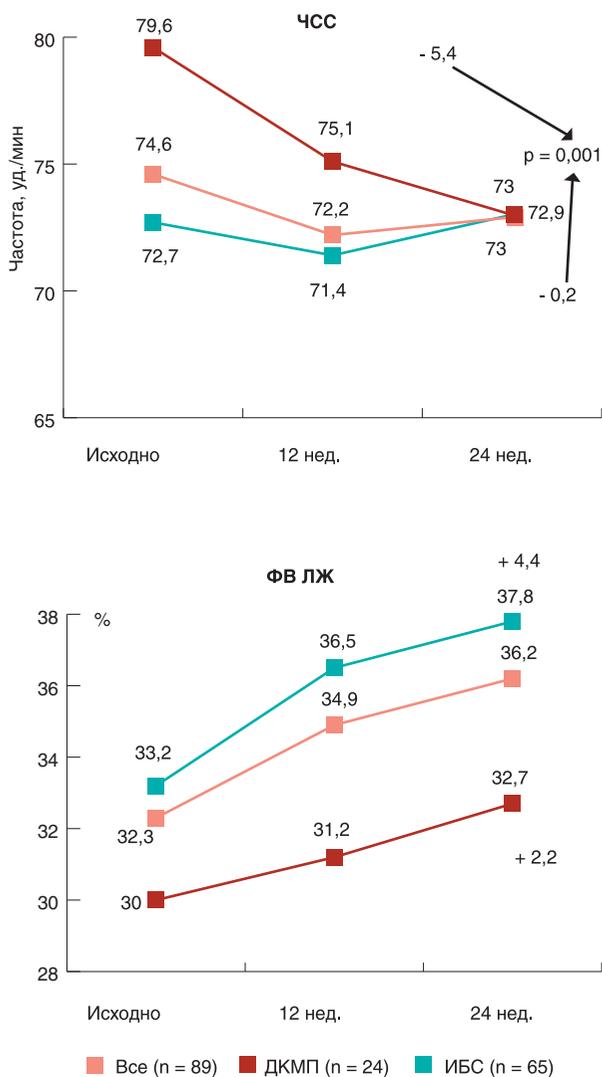


Рис. 6. Динамика основных гемодинамических показателей (ЧСС и ФВ ЛЖ) у больных с ХСН в зависимости от этиологии при лечении иАПФ квадроприлом

Поэтому гемодинамическую эффективность квадроприла можно оценить как крайне высокую. В группе более тяжелых с гемодинамической точки зрения больных с ДКМП и ХСН прирост ФВ ЛЖ был меньшим (+ 2,2%), но достоверным (p < 0,05). Параллельно росту ФВ ЛЖ и разгрузке сердца у больных с ДКМП достоверно уменьшалась ЧСС, и к концу лечения различий по этому показателю между больными с ИБС и ДКМП не выявлено. Средний прирост ФВ ЛЖ у больных ХСН в целом составил 3,9% (p < 0,02).

Динамика остальных гемодинамических показателей представлена в таблице 4. Как видно из данных, представленных в таблице, изменения коснулись практически всех исследованных параметров, но лишь по некоторым из них эти изменения носили достоверный характер. Во-первых, достоверно уменьшился размер ПЖ у пациентов с ДКМП. Для этого заболевания характерным является дилатация всех камер сердца. Именно из-за быстрой потери сократимости ПЖ у пациентов с ДКМП, как правило, не развивается легочная гипертензия, что подтвердилось и в настоящем исследовании. С другой стороны, перерастяжение правых камер сердца может сопровождаться развитием

относительной недостаточности трехстворчатого клапана и признаками застоя в большом круге кровообращения. Поэтому достоверное уменьшение дилатации правых отделов сердца у больных с ДКМП и ХСН можно считать большим успехом. Кроме того, в группе больных в целом лечение квадроприлом приводило к достоверному снижению ДЛА, что может быть как следствием улучшения функции левых отделов сердца, так и непосредственного сосудорасширяющего действия квадроприла. Изменения размеров левых отделов сердца не были статистически достоверными ни в одной из групп больных с ХСН.

Очень важными оказались изменения индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) как интегрального показателя ремоделирования сердца. У больных с ХСН этот показатель в большей степени связан с дилатацией камер сердца, чем с толщиной его стенок. В обследованной нами группе пациентов с ХСН показатель ИММ ЛЖ исходно составлял 175,4 г/м<sup>2</sup> и в процессе лечения снижался достоверно на 13,2 г/м<sup>2</sup> (p < 0,001). Причем уменьшение этого показателя отмечалось и при ишемической (- 12,8 г/м<sup>2</sup>, p = 0,005), и при неишемической (- 14,2 г/м<sup>2</sup>, p = 0,036) этиологии ХСН. Причем в группе больных с ДКМП и ХСН достоверно уменьшилось и число больных с гипертрофией ЛЖ по данным ЭКГ (- 4,9%, p = 0,007). Подобные эффекты квадроприла были описаны и при лечении больных с АГ [17]. Следует подчеркнуть регулирующее действие иАПФ на процессы ремоделирования сердца: при гипертрофии АГ они уменьшают толщину стенок желудочков, а при дилатации ХСН уменьшают растяжение камер [18].

Анализ нарушений ритма сердца по данным 24-часового Холтеровского мониторирования ЭКГ не выявил увеличения эктопической активности сердца. Более того, в группе больных с ИБС и ХСН число пациентов с III градациями и выше желудочковых нарушений ритма сердца уменьшилось на 3,3% (p = 0,017). Конечно, это не свидетельствует о собственной антиаритмической эффективности квадроприла, но подтверждает факт возможного уменьшения эктопической активности на фоне лечения иАПФ. Это достигается за счет нормализации гормонального и электролитного профиля и разгрузки сердца, так что

Таблица 4. Динамика гемодинамических показателей у больных с ХСН различной этиологии при лечении квадроприлом

Динамика гемодинамических показателей		Все (n = 89)	ДКМП (n = 24)	ИБС (n = 65)
КДР ЛЖ, см	Исходно	6,84 ± 0,09	7,12 ± 0,18	6,74 ± 0,1
	3 мес.	6,84 ± 0,09	7,08 ± 0,17	6,74 ± 0,11
	6 мес.	6,82 ± 0,09	7,1 ± 0,19	6,68 ± 0,11
КСР ЛЖ, см	Исходно	5,73 ± 0,09	6,04 ± 0,17	5,61 ± 0,1
	3 мес.	5,61 ± 0,1	5,97 ± 0,18	5,45 ± 0,11
	6 мес.	5,56 ± 0,11	5,95 ± 0,19	5,37 ± 0,3
КСР ПЖ, см	Исходно	2,67 ± 0,04	2,95 ± 0,05	2,52 ± 0,04
	3 мес.	2,62 ± 0,04	2,82 ± 0,04	2,55 ± 0,05
	6 мес.	2,578 ± 0,04	2,71 ± 0,05	2,51 ± 0,05
ЛП, см	Исходно	4,52 ± 0,07	4,45 ± 0,12	4,55 ± 0,08
	3 мес.	4,49 ± 0,07	4,34 ± 0,14	4,55 ± 0,08
	6 мес.	4,45 ± 0,07	4,34 ± 0,14	4,5 ± 0,08
Давление, мм рт. ст. в ЛА	Исходно	39,2 ± 3,16	30,94 ± 2,7	44,2 ± 5,7
	3 мес.	34,2 ± 4,47	28,4 ± 5,19	42,6 ± 7,14
	6 мес.	31,9 ± 2,88	28,5 ± 4,54	35,7 ± 3,28

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

уменьшение эктопической активности – суммарный показатель успешности применения иАПФ у пациентов с ХСН.

Переносимость лечения квадроприлом оказалась очень хорошей. У 84 из 89 больных эффективной и безопасной была стартовая доза 3 мг/сут однократно. У 3 больных дозы были увеличены до 6 мг/сут. И только у 2 (2,2%) пациентов из-за чрезмерного снижения АД дозу пришлось снижать до 1,5 мг. Впоследствии у одного из этих пациентов удалось вернуться к дозировке 3 мг, а у другого пришлось отказаться от лечения квадроприлом из-за стойкой гипотонии. Вообще влияние квадроприла на уровень АД зависело от его исходной величины и этиологической причины декомпенсации (рис. 7). У пациентов с ишемической этиологией ХСН и исходно более высокими уровнями АД оно снижалось достоверно на 4,2/2,4 мм рт. ст. В то время как у больных с ДКМП и исходно низким АД его уровень не снижался. Это еще раз позволяет считать, что исходная гипотония у больных с ХСН не является абсолютным противопоказанием для назначения иАПФ, в том числе квадроприла.

Основой действия иАПФ квадроприла по результатам проведенного исследования является мягкий нейромодулирующий эффект, позволяющий быстро достигать улучшения клинического состояния и через 3-6 месяцев терапии блокировать процессы ремоделирования сердца. При этом главным залогом успеха в лечении препаратами этого класса и квадроприлом, в частности, является их двойной нейрогормональный эффект – блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и активация калликреин-кининовой системы.

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, стимулятором пролиферации клеток и, кроме того, способствует активации других нейрогормональных систем. Поэтому иАПФ обладают вазодилатирующим, диуретическим, антиаритмическим эффектами и позволяют уменьшать пролиферацию клеток в органах-мишенях [19].

Еще в большей степени вазодилатирующий и диуретический эффекты иАПФ увеличиваются в связи с блокадой разрушения брадикинина, который стимулирует синтез вазодилатирующих и почечных простаноидов. Повышение содержания брадикинина (как в плазме крови, так и локально) в органах и тканях организма блокирует процессы ремоделирования – необратимых изменений, происходящих при ХСН в миокарде, почках и гладкой мускулатуре сосудов [20].

Возвращаясь к схеме на рисунке 1, можно констатировать, что иАПФ ослабляют нагрузку на левую чашу весов (уменьшают вазоконстрикцию, антидиурез и пролиферацию клеток за счет нарушения образования А II), усиливая давление на правую (вазодилатирующее, диуретическое и антипролиферативное действие за счет нарушения деградации брадикинина, стимулирующего синтез простаноидов и NO).

Первые эффекты иАПФ, связанные с блокадой циркулирующих нейрогормонов, наблюдаются сразу после приема первой дозы и заключаются в системной вазодилатации, диуретическом действии и слабом отрицательном хронотропном и антиаритмическом действиях. В настоящем исследовании клиническая эффективность проявлялась уже в первую неделю лечения квадроприлом: больные с ХСН отмечали быстрое уменьшение

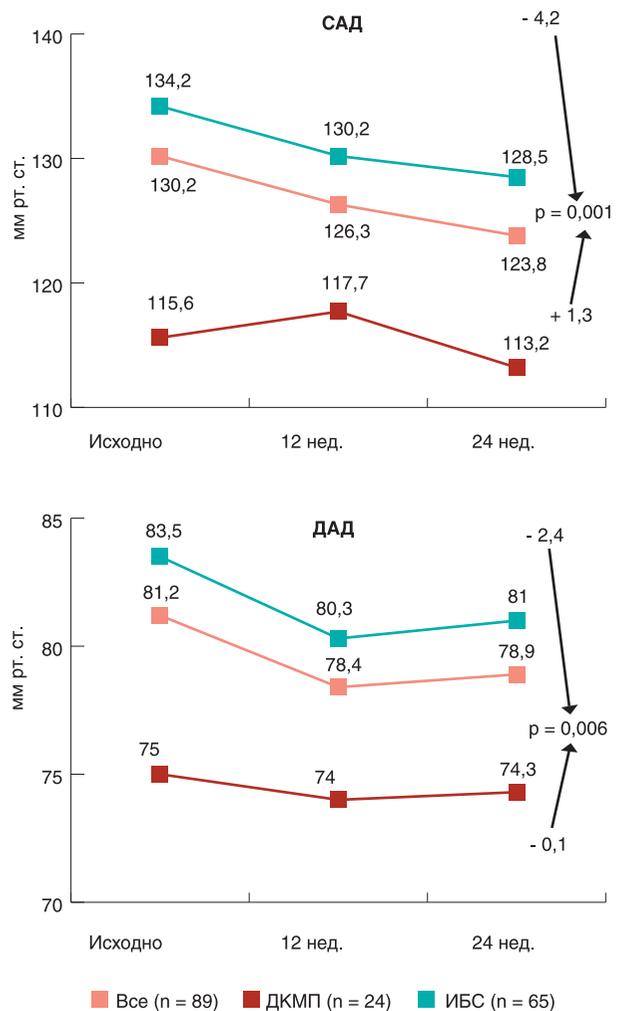


Рис. 7. Динамика основных гемодинамических показателей (ЧСС и ФВ ЛЖ) у больных с ХСН в зависимости от этиологии при лечении иАПФ квадроприлом

одышки и застойных явлений, а также уменьшение явлений коронарной недостаточности. Нередко при этом регистрируется избыточное снижение АД за счет чрезмерного влияния на циркулирующую РААС. Однако высокоспецифичный длительно действующий иАПФ квадроприл практически лишен этого недостатка, поскольку быстро начинает оказывать действие на органном уровне [8, 9, 12].

Поэтому второй (из перечисленных, но отнюдь не по значению) механизм действия иАПФ – влияние на локальные (тканевые) нейрогормоны – выражен у квадроприла максимально сильно. Именно это действие определяет особую эффективность иАПФ, позволяя им не только улучшать клиническое состояние пациентов, но и защищать органы-мишени (сердце, почки, мозг, периферические сосуды, скелетную мускулатуру) от необратимых изменений, происходящих при прогрессировании ХСН. Эти эффекты квадроприла полностью подтвердились и в исследовании КВАНК. Причем, что важно, эффективность лечения сохранялась у больных с ХСН любой этиологии, хотя клиническое улучшение было более заметным у пациентов с ИБС. Таким образом, иАПФ (и квадроприл в особенности) не только улучшают клиническое состояние больных с ХСН, но и замедляют (останавливают)

прогрессирование болезни. В итоге, как было продемонстрировано в исследовании CASSIS, применение квадроприла у больных с ХСН ассоциируется с достоверным снижением уровня смертности и улучшением прогноза [12]. Все это характеризует данный препарат как высокоэффективное средство лечения декомпенсации.

### Выводы

Как же можно оценить безопасность лечения на основании результатов исследования КВАНК? Кроме двух случаев избыточного снижения АД, еще у 1 (1,1%) пациента развился кашель. Очень важно, что ни у одного пациента не было отмечено повышения уровня креатинина выше нормы и обострения явлений почечной недостаточности. В процессе лечения не было зафиксировано серьезных изменений ни одного из исследованных биохимических показателей. Таким образом, общее число побочных реакций составило 3,4%, что позволяет оценить безопасность терапии как весьма высокую. Важную роль в возникновении малого числа побочных реакций на фоне лечения квадроприлом больных с ХСН может играть сбалансированный двойной путь выведения его из организма (через печень и почки) [9, 10]. Это позволяет считать квадроприл средством выбора как у лиц с нарушением функции почек, так и печени, которых среди больных с декомпенсацией немало.

В заключение врачи и пациенты по отдельности оценили по пятибалльной системе эффективность и безопасность проводимого лечения. Больные оценили эффективность лечения как отличную и хорошую в 64% случаев, а врачи – в 58,2%, что для больных с ХСН является очень хорошим показателем. При оценке переносимости лечения 84,4% больных и 84,9% врачей оценили ее на хорошо и отлично. В данном случае подтверждается, что в арсенале российских кардиологов и терапевтов появился еще один иАПФ, отвечающий самым строгим требованиям эффективности и безопасности. Во многих случаях выбор в пользу квадроприла поможет успешному лечению декомпенсированных больных с различной этиологией ХСН.

### Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. – М.: «Media Medica», 2001. – 266 с.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность: Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
3. Krum H. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // Eur Heart J. – 2005. – Vol. 26 (Suppl. 22). – P. 2472.
4. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) // <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/failure/update/index.pdf>.
5. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // <http://www.ossn.ru/recomendations>.

6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике – (ЭПОХА-ХСН) // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 4 (3). – С. 116-121.

7. Фомин И.И., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (данные ЭПОХА-ХСН) // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 7 (1). – С. 4-7.

8. Grass P., Gerberau C., Kutz K. Spirpril: pharmacokinetic properties and drug interactions // Blood pressure. – 1994. – № 3 (Suppl. 2). – P. 7-13.

9. Van den Broek S. A.J., van Bruggen A., de Graeff P.F. et al. The acute hemodynamic, hormonal, and pharmacokinetic properties of oral spirapril in patients with moderate to severe heart failure // J Cardiovasc Pharmacol. – 1991. – Vol. 8 (4). – P. 614-621.

10. Krahebuhl S., Grass P., Surve A. et al. Pharmacokinetics and hemodynamic effects of single oral dose of the novel ACE inhibitor spirapril in patients with chronic liver disease // Eur J Clin Pharmacol. – 1993. – Vol. 45 (3). – P. 247-53

11. Stein G., Sierakowski B., Jansa U. et al. Spirapril in chronic renal failure // Blood Press Suppl. – 1994. – № 2. – P. 54-60.

12. Widimski J., Kremer H.J., Jerie P. Uhlir O. Czech and Slovak spirapril intervention study (CASSIS): A randomized, placebo and active-controlled, double-blind multicentre trial in patients with congestive heart failure // Eur J Clin Pharmacol. – 1995. – Vol. 49 (1-2). – P. 95-102.

13. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Самко А.Н. и др. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда // Кардиология. – 1997. – Т. 37 (2). – С. 10-15.

14. Remme W.J., Riegger G., Hildebrandt P. et al. Do patients necessarily have to start with an angiotensin converting enzyme inhibitor in the treatment of the heart failure? Results of the CARMEN (Carvedilol ACE inhibitor remodeling mild CHF evaluation) study // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 41 (Suppl. A). – P. 162 A.

15. Thurmann P., Riedbrock N. Angiotensin-converting enzyme inhibition with spirapril in patients with coronary artery disease // Blood Press Suppl. – 1994. – № 2. – P. 73-76.

16. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group // JAMA. – 1988. – Vol. 259 (4). – P. 539-544.

17. Eichstadt H., Sierakowski B., Eskotter H. et al. Regression of left ventricular hypertrophy by spirapril // Blood Press Suppl. – 1994. – № 2. – P. 93-94.

18. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Регулирующее влияние терапии ингибиторами АПФ на процессы ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 1996. – № 36 (10). – С. 57-62.

19. Opie L.H. Angiotensin – converting enzyme inhibitors: the advance continues. – New York: Author's Publishing House, 1999. – 275 p.

20. Brown N.J., Ryder D., Gainer J.V. et al. Differential effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the vasodepressor and prostacyclin responses to bradykinin // J Pharmacol Exp Ther. – 1996. – Vol. 279 (2). – P. 703-712.

*Статья впервые опубликована в журнале «Сердечная недостаточность», 2007, Т. 8, №1. Печатается с разрешения редакции.*

\*\*\*



# Квадроприл®

*спираприл*

**Максимальная защита почек  
при артериальной гипертензии  
и сахарном диабете<sup>1-5</sup>**



Р.С. МЗ України № UA/2243/01/01  
от 09.12.2004 г.



**1** Дозировка  
Форма выпуска  
Таблетка в сутки  
Упаковка в месяц

1. Leonetti G., Cuspidi C. *Drugs*, 1995, 49 (4): 516-535
2. Meredith P.A. et al. *Blood Press*, 1994, 3 (Suppl. 2): 14-19
3. Norgaard K. et al. *Blood Press*, 1993, 2: 301-308
4. Haas M. et al. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, Sept. 40 (3): 458-463
5. Petersen L.G. et al. *Clin. Nephrol*, 2001, May; 55 (5): 375-383

М.Н. Долженко, С.В. Поташев, А.И. Фролов, С.В. Лизогуб,  
 Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,  
 Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско», г. Киев

## Инфекционный эндокардит: роль трансторакальной эходоплерографической диагностики

**И**нфекционный эндокардит (ИЭ) – инфекционно-воспалительное заболевание, которое поражает эндокард, сердечные клапаны, внутреннюю оболочку ближайших сосудов. Эта же инфекция может вызвать одновременно заболевание почек, печени, селезенки. До появления антибиотиков большинство больных инфекционным эндокардитом погибали от инфекции или ее осложнений, но и сегодня почти у 20% пациентов медикаментозное лечение неэффективно, у таких больных вскоре развивается сердечная недостаточность, которая практически не поддается лечению. Пациентам с инфекционным эндокардитом показано хирургическое лечение.

### Особенности клинической картины ИЭ

Клиническая симптоматика ИЭ развивается, как правило, спустя 2 недели с момента возникновения бактериемии. Одним из частых и наиболее ранних симптомов заболевания является лихорадка (в большинстве случаев неправильного типа), сопровождающаяся ознобом различной выраженности. В то же время температура тела может быть субфебрильной (и даже нормальной) у пожилых и истощенных пациентов, при застойной недостаточности кровообращения, печеночной и/или почечной недостаточности. Характерны значительная потливость, быстрая утомляемость, прогрессирующая слабость, анорексия, быстрая потеря массы тела.

Геморрагические высыпания на коже, слизистых и переходной складке конъюнктивы (симптом Лукина), узелковые плотные болезненные гиперемированные образования в подкожной клетчатке пальцев кистей или на тенаре ладоней (узелки Ослера), мелкие эритематозные высыпания на ладонях и подошвах (повреждения Джейнуэя), а также овальные с бледным центром геморрагические высыпания на глазном дне (пятна Рота), несмотря на их низкую встречаемость (5-25%), по-прежнему сохраняют диагностическую значимость и входят в состав малых клинических критериев.

Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата встречаются примерно в 40% случаев, нередко являясь начальными признаками, иногда опережая на несколько месяцев истинную картину ИЭ. Характерны распространенные миалгии и артралгии (реже моно- или олигоартрит) с преимущественным поражением плечевых, коленных и (иногда) мелких суставов кистей и стоп. Примерно в 10% случаев встречаются миозиты, тендиниты и энтезопатии. Возможно развитие септических артритов различной локализации. Наблюдается

интенсивный болевой синдром в нижнем отделе спины, обусловленный развитием метастатического бактериального дисцита или позвонкового остеомиелита.

### Ведущий клинический синдром ИЭ

Ведущий клинический синдром заболевания – эндокардит с быстрым (примерно 3 недели) формированием клапанной регургитации, преимущественно аортальной. В последнее время наблюдается учащение локализации процесса и на других клапанах сердца. Необходимо заметить, что при клиническом исследовании особое внимание нужно уделять не только однократно фиксируемой аускультативной картине, но и ее динамике. В частности, в дебюте поражения первоначально неизмененного аортального клапана может выслушиваться систолический шум по левому краю грудины, вероятно, обусловленный стенозированием устья аорты за счет вегетаций на полулунных клапанах. В дальнейшем появляется нежный протодиастолический шум над точкой Боткина-Эрба (V точка) с усилением при наклоне тела больного вперед, по мере усугубления клапанной деструкции интенсивность и продолжительность шума нарастают, отмечаются ослабление II тона на аорте и снижение диастолического артериального давления (АД). О первичном поражении митрального клапана в рамках ИЭ может свидетельствовать верхушечный систолический шум, быстро нарастающий по интенсивности и распространенности с одновременным ослаблением I тона. Нередко развивается миокардит, сопровождающийся дилатацией полостей сердца, глухостью тонов и прогрессированием недостаточности кровообращения. Примерно в 10% случаев встречается эфемерный фибринозный перикардит. В отдельных случаях при прорыве миокардиального абсцесса возможен гнойный перикардит. Следует отметить, что нарастание застойной недостаточности кровообращения у пациентов пожилого возраста может быть одним из косвенных симптомов развивающегося ИЭ.

### Изменения лабораторных данных

Основные изменения лабораторных показателей – анемия, сдвиг лейкоцитарной формулы влево при нормальном (чаще) или уменьшенном количестве лейкоцитов, тромбоцитопения, резко увеличенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), гипопротеинемия, гипергаммаглобулинемия, появление С-реактивного белка, положительный ревматоидный фактор, высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов, антинуклеарный фактор в низких титрах, протеинурия, гематурия.

Большое значение для диагностики и выбора лечения имеют данные исследования крови на гемокультуру с последующим определением чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. При соблюдении соответствующих правил взятия проб крови и применении современных методов микробиологического исследования частота выделения возбудителя, по данным зарубежных авторов, составляет 95% и более. Основными причинами получения отрицательных результатов посевов крови или неправильной их интерпретации могут быть предшествовавшая антибиотикотерапия, несоблюдение правил взятия образцов крови и их транспортировки, недостаточно качественная техника микробиологического исследования, особенности возбудителя.

### Наиболее чувствительные и специфичные методы диагностики

Из инструментальных методов исследования наиболее информативной является эхокардиография (ЭхоКГ), позволяющая выявить вегетации на клапанах и хордах, перфорации или разрывы створок клапанов и хорд, миокардиальные абсцессы, а также оценить степень и динамику клапанной регургитации. Разрешающая диагностическая способность трансторакальной двухмерной ЭхоКГ (ТТЭхоКГ) с использованием доплеровской техники при ИЭ составляет 80%. Применение чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) повышает чувствительность данного метода для диагностики ИЭ до 90-94%, поскольку при этом устраняется преграда для ультразвукового сигнала в виде ребер, подкожного жирового слоя, воздуха в легких, а также обеспечивается непосредственная близость к исследуемому участку, что дает возможность улучшить качество визуализации при использовании высокочастотных датчиков. Полипроекционная ЧПЭхоКГ, в отличие от трансторакальной, позволяет распознавать вегетации размерами 1-1,5 мм, с большей степенью достоверности диагностировать абсцессы миокарда и поражение клапанных протезов.

Следует отметить, что при развернутой клинической картине ИЭ и соответствующих данных лабораторных исследований отсутствие достоверных ЭхоКГ-признаков ИЭ (особенно у больных с приобретенными пороками сердца и клапанными протезами) не является поводом для исключения данного диагноза. В подобных ситуациях целесообразно повторить ЭхоКГ-исследование через 7-10 дней.

В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества (ESC) по профилактике, диагностике и лечению ИЭ (2004) ЭхоКГ при подозрении на ИЭ считается неотложной процедурой.

Предлагаем вниманию коллег клинический случай, когда ТТЭхоКГ была решающим методом для своевременной диагностики и выбора хирургической тактики лечения раннего поражения митрального клапана при ИЭ.

### Клинический случай

Пациент К., 1952 года рождения, 10.04.2006 года самостоятельно обратился за консультативной помощью в Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско»

в связи с ощущениями перебоев в работе сердца. При осмотре больного выявлены жалобы на выраженную общую слабость, потливость, постоянную субфебрильную температуру, повышающуюся к вечеру до фебрильных цифр, резкое прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке, сильную одышку в покое, которая усиливалась при малейшей физической нагрузке. Вышеописанные жалобы возникли вскоре после перенесенного ОРВИ и постоянно нарастали в течение месяца, антибиотикотерапия азитромицином, назначенная участковым врачом, эффекта не дала. Учитывая тяжесть состояния пациента на фоне нарушения ритма сердца, его госпитализировали в отдел аритмий сердца Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско».

Ранее пациент никогда не обследовался, подобных жалоб не предъявлял и за медицинской помощью не обращался. Из анамнеза жизни известно, что пациент около двух лет страдает мягкой артериальной гипертензией, принадлежит к социально благополучному слою населения, известных факторов риска бактериемии не имеет. Вредная привычка – курение.

Объективно квалифицировано: общее состояние пациента средней тяжести. Температура тела на момент первичного осмотра – 37,2 °С. АД – 120/70 мм рт. ст. Обращали на себя внимание бледность, потливость, непреходящая тахикардия 150-160 уд./мин, аускультивно – тоны сердца ослаблены, выслушивался грубый систолический шум с максимальной звучностью на верхушке и над точкой Боткина-Эрба. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет; живот мягкий, при пальпации безболезненный; печень у края реберной дуги, безболезненная при пальпации; симптом поколачивания безболезненный с обеих сторон; мочеиспускание свободное; отеков нижних конечностей не обнаружено; зрение, слух – сохранены.

На ЭКГ были зарегистрированы тахисистолическая форма фибрилляции предсердий с частотой 150 уд./мин, признаки перегрузки левых отделов.

В результате развернутого анализа крови выявлено анемию I степени, незначительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево и высокую СОЭ – 30 мм/ч. Биохимический анализ крови, за исключением высокой концентрации С-реактивного белка, специфических изменений не выявил.

С целью определения морфологического субстрата данных нарушений пациенту 10.04.2006 года была назначена доплеровская ЭхоКГ, с помощью которой выявлены следующие нарушения:

- умеренная концентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ – 128 г/м<sup>2</sup>;
- умеренное снижение глобальной сократимости ЛЖ, фракция выброса (ФВ) – 48-50% (исследование проводилось на фоне фибрилляции предсердий с частотой сокращений желудочков 160 уд./мин).

ФВ определяли по Симпсону в двух взаимоперпендикулярных проекциях, она не отражала истинного абсолютного снижения ударного объема сердца по причине значимой митральной регургитации. Вследствие тяжелых гемодинамических нарушений с объемной

перегрузкой левых отделов у пациента отмечался четко рестриктивный тип диастолического наполнения ЛЖ, показатель времени изоволюметрического расслабления (IVRT) составил 30 мс.

Также были диагностированы и другие не менее важные отклонения:

- тяжелая дилатация левого предсердия (ЛП); поперечный размер – 5,5 см;
- признаки объемной перегрузки правого желудочка вследствие легочной гипертензии (расчетное систолическое давление в легочном стволе – 40 мм рт. ст.) (рис. 1);
- тяжелый пролапс задней створки митрального клапана (МК) в сегменте P2, превышающий 1,1 см, патологически подвижный или «моляющийся» МК.

Во всех проекциях в пределах патологически подвижного сегмента в полости ЛП хорошо визуализировался фрагмент хорды клапана. Данные морфологические изменения привели к развитию у пациента острой тяжелой митральной регургитации, которая обусловила развитие описанных гемодинамических изменений и привела к тяжелому клиническому состоянию пациента. При цветовом доплеровском картировании (ЦДК) регургитация имела вид незначительной по площади эксцентричной, направленной противоположно пролабирующей створке струи, постоянно хаотично меняющей свое направление. Несмотря на небольшую площадь, наличие ускорения проксимального потока с большим радиусом (PISA) и большое ускорение потока при постоянно волновом доплере позволили расценить степень регургитации как тяжелую (рис. 1).

#### Клинический диагноз

Первичный ИЭ митрального клапана вирусной этиологии, активная фаза, тяжелая митральная недостаточность III степени. Постоянная фибрилляция предсердий (тахисистолическая форма). Сердечная недостаточность II A степени III функционального класса по классификации NYHA, систолический вариант.

Назначенная медикаментозная терапия – метопролола сукцинат по 50 мг/сут, дигоксин в дозе 0,0025 мг/сут – на ритм и частоту сердечных сокращений не повлияла. Больной получал антикоагулянтную и антитромбоцитарную терапию.

Учитывая активность процесса, пациент был переведен в Институт сердечно-сосудистой хирургии АМН Украины имени Н.М. Амосова для определения тактики лечения. Диагноз ИЭ был подтвержден, в связи с чем больному проводили массивную парентеральную антибиотикотерапию по схеме (цефтриаксон по 2 г/сут в/в + гентамицин по 3 мг/кг/сут в/в), что привело к немедленному

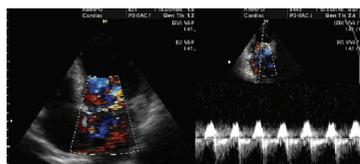


Рис. 1. Тяжелая эксцентричная митральная регургитация вследствие патологически подвижного митрального клапана



Рис. 2. Состояние клапана через 3 месяца после квадратной резекции: шов в области сегмента P2 задней створки, полное смыкание створок без пролабирования

купированию симптомов интоксикации и нормализации температуры. Это дало возможность принять решение о хирургическом вмешательстве с целью немедленного купирования острых кардиальных проявлений. Раннее начало антибиотикотерапии способствовало отрицательным результатам заборов крови на гемокультуру.

Пациент был прооперирован через 2 недели после обращения за медицинской помощью. Учитывая ранние изменения МК без признаков деструкции, больному после торакотомии в условиях искусственного кровообращения была выполнена квадратная резекция сегмента P2 задней створки с последующей пластикой створки и фиброзного кольца. Постоперационный период протекал без осложнений. Восстановление синусового ритма произошло спонтанно через 7 дней после операции. Контрольная ЭхоКГ показала полную состоятельность МК. После завершения полного курса антибиотикотерапии пациента выписали с нормальной температурой тела, СОЭ и результатом повторного забора крови на гемокультуру.

Повторная ЭхоКГ через 3 месяца (12.07.2006) выявила следующие изменения: регресс гипертрофии ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ – 90 г/м<sup>2</sup>) с сокращением его полости на 7 мм и реверсией рестриктивного типа диастолической дисфункции, сокращение полости ЛП до 4,5 см, отсутствие признаков легочной гипертензии (расчетное систолическое давление в легочном стволе – 25 мм рт. ст.). В результате пластики МК в области сегмента P2 четко визуализируется яркий эхогенный шов в области резецированного сегмента с небольшим ограничением подвижности задней створки. При этом патологических токов на МК не зафиксировано (рис. 2).

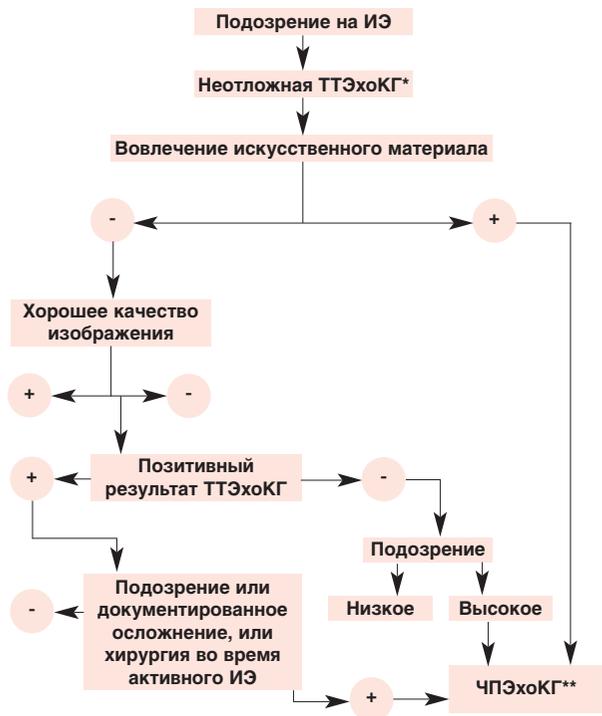
#### Обсуждение

Несмотря на то что ИЭ ответственен только за 5% случаев «чистой» митральной недостаточности, учитывая рост числа случаев ИЭ в популяции из-за увеличения количества пациентов группы риска, проблема своевременной ЭхоКГ-диагностики и тактики ведения таких больных сегодня особенно актуальна. В рекомендациях ESC по профилактике, диагностике и лечению ИЭ (2004) выделены три ключевых тезиса:

1. ИЭ должен подозреваться как можно раньше у любого пациента с лихорадкой или септициемией и сердечным шумом.
2. ЭхоКГ при подозрении на ИЭ считается неотложной процедурой.
3. При подозрении или определенном ИЭ необходимо тесное взаимодействие кардиолога, микробиолога и кардиохирурга.

В данном клиническом случае были учтены все три основных положения рекомендаций, что обеспечило раннюю диагностику и радикальное лечение пациента. Учитывая необходимость высокой клинической настороженности и важность ранней диагностики ИЭ, в настоящее время рекомендуется выделять следующие кардиологические состояния, при которых пациент нуждается в антибиотикопрофилактике при любой процедуре, способной вызвать бактериемию (за исключением катетеризации сердца, которая показанием к антибиотикопрофилактике не является).

**ПРАКТИКА**



Примечания: \* – Позитивный результат ТТЭхоКГ означает обнаружение феноменов, типичных для ИЭ (например, свежая вегетация или формирование абсцесса).  
 \*\* – Если результат ЧПЭхоКГ негативный при высоком уровне подозрения, необходимо повторить процедуру через 48 часов, но не позднее, чем через 7 дней.

**Рис. 3. Алгоритм использования ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ при подозрении на ИЭ**

Группа высокого риска:

- клапанные протезы;
- сложный врожденный «синий» порок;
- ИЭ в анамнезе;
- хирургические системные или легочные кондуиты в анамнезе.

Группа умеренного риска:

- приобретенные пороки сердца;
- пролапс МК с регургитацией или выраженное утолщение клапана;
- нецианотические врожденные пороки (за исключением вторичного дефекта межпредсердной перегородки и открытого овального окна), включая двухстворчатый аортальный клапан;
- гипертрофическая кардиомиопатия.

В связи с отсутствием вышеперечисленных факторов риска в описанном случае, с одной стороны, и конкретных анамнестических сведений о пациенте, с другой, вопрос клинической настороженности относительно ИЭ представляется особенно важным.

Как было отмечено, ЭхоКГ занимает ведущее место в диагностике ИЭ и определении конкретного морфологического субстрата клинических кардиальных проявлений заболевания и считается неотложной процедурой. Согласно рекомендациям ESC, каждому пациенту с подозрением на эндокардит нативного клапана по клиническим критериям должна быть назначена ТТЭхоКГ. В рекомендациях приведен четкий диагностический алгоритм ЭхоКГ-исследования, который необходимо использовать наряду с объективными лабораторными данными и результатами гемокультуры пациента (рис. 3).

Основными критериями ЭхоКГ-диагноза ИЭ, согласно рекомендациям ESC, являются:

- мобильная эхоплотная масса, прикрепленная к эндокарду клапана или стенки, или имплантированная в материал протеза (вегетации);
- наличие абсцессов или фистул;
- новый тип движения протеза клапана при раскрытии, особенно в позднем периоде после имплантации.

Неоднократно описаны случаи ранней диагностики ИЭ на основании ЭхоКГ-диагностики отрыва хорд МК с формированием острой митральной недостаточности и симптомов застойной сердечной недостаточности при сопутствующих клинических проявлениях высокого уровня настороженности (лихорадка в сочетании с «новым» сердечным шумом или нарушением ритма сердца) до формирования вегетаций или деструкции клапана. Подобная ситуация описана в данном случае.

Важную роль играет ЭхоКГ в дальнейшем динамическом наблюдении реконвалесцентов, относящихся к группе высокого риска повторного ИЭ, особенно перенесших хирургическое вмешательство при активном ИЭ, после пластики либо протезирования вовлеченных клапанов с целью мониторинга гемодинамики, определения функции репарированного нативного клапана или его протеза и, в последнем случае, раннего выявления его тромбоза или дисфункции.

**Литература**

1. Weinstein L., Schlesinger J.J. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlation in endocarditis // N Engl J Med. – 1974. – Vol. 291. – P. 832-836.
2. Roberts R.B. Streptococcal endocarditis: infective endocarditis / Ed. D. Kaye. – New York: Raven Press, 1992. – P. 191-208.
3. Kaye D. Changes in the spectrum, diagnosis and management of bacterial and fungal endocarditis // Med Clin North America. – 1973. – Vol. 57. – P. 941-957.
4. Pelletier L.L., Petersdorf R.G. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-1972 // Medicine. – 1977. – Vol. 56. – P. 287-313.
5. McLeod R., Remington J.S. Fungal endocarditis. Infective endocarditis / Ed. S.H. Rahimtoola. – New York: Grune&Stratton, 1978. – P. 211-290.
6. Rubinstein E., Noriga E.R. Simberkorf M.S. et al. Fungal endocarditis: analysis of 24 cases and review of the literature // Medicine. – 1975. – Vol. 54. – P. 331-334.
7. Vanlosterhaut B., Surmount J., Vandeven J. et al. Corynebacterium jeikeium (group JK diphtheroids) endocarditis: a report of five cases // Diagn Microbiol Infect Dis. – 1989. – Vol. 12. – P. 265-268.
8. Baddour L.M., Meyer J., Henry B. Polimicrobial infective endocarditis in the 1980s // Rev Infect Dis. – 1991. – Vol. 13 (Suppl. 5). – P. 963-970.
9. Man M.W., Shafran S.D. Polymicrobial endocarditis with eight pathogens in an intravenous drug abuser // Scand J Infect Dis. – 1990. – Vol. 22 (Suppl. 6). – P. 735-737.
10. Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н., Матвеев С.А. и др. Инфекционный эндокардит правых камер сердца // Клин. мед. – 1992. – № 1. – P. 37-40.
11. Everett E.D., Hirschmann J.V. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis: a review // Medicine (Baltimore). – 1977. – Vol. 56. – P. 61-77.
12. Durack D.T., Beeson P.B. Experimental bacterial endocarditis: colonization of a sterile vegetation // Br J Exp Pathol. – 1972. – Vol. 53. – P. 44-49.

*Полный список литературы, включающий 28 пунктов, находится в редакции.*

лечение  
инсульта  
деменции  
черепно-мозговой травмы

# Церебролизин®

Уникальное  
& НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ  
НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЕ действие

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

БЕЗОПАСНОСТЬ

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

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



## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ПРИ ИНСУЛЬТЕ И НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

### Всемирная коллегия по нейропротекции и нейрорегенерации (Гармиш, Германия, 2007)

#### Транспорт нейропептидов через гематоэнцефалический барьер

Гематоэнцефалический барьер обеспечивается плотным соединением клеток, что предотвращает неконтролируемое проникновение через него различных молекул. Представители медицинского центра и университета св. Луки считают, что гематоэнцефалический барьер является наиболее эффективным барьером человеческого организма, поскольку с его помощью создается градиент альбумина 100 : 1 (William A. Banks). Барьер не только предохраняет мозг от циркулирующих в крови факторов, но и выполняет нейротрофическую функцию, которая крайне необходима для поддержания нормального гомеостаза и процесса передачи информации в мозге. Нейропептиды, оказывающие влияние на когнитивные функции, не могут проникать через гематоэнцефалический барьер, но их фосфорилированные олигомеры, угнетающие образование белка-предшественника амилоида (БПА), рассматриваются в настоящее время как нейропротекторы.

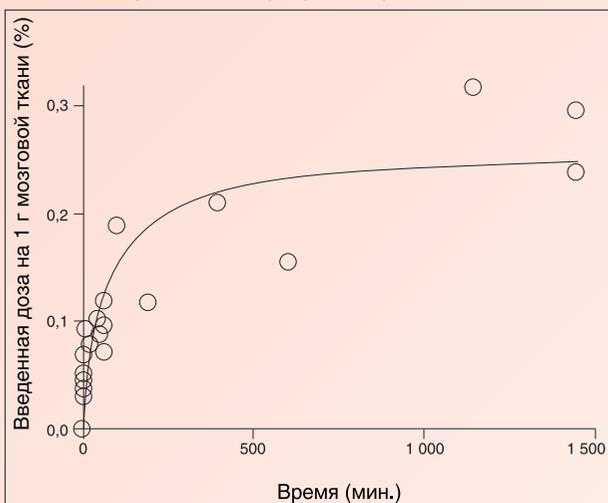


Рис. 1. Изменение в зависимости от времени процентного содержания внутривенно введенного нейропептида

На модели мышей SAMP8 получены спонтанные мутации, приводящие к возрастным нарушениям памяти и способности к обучению, при этом наблюдалось повышение концентрации БПА и  $\beta$ -амилоида, а также снижение когнитивной функции. Интрацеребровентрикулярное введение нейропептида показало на данной модели улучшение когнитивной функции с дозозависимым влиянием на поведение животных. Нейропептид вводили также в мозг нечеловекообразных приматов, что приводило к восстановлению когнитивного дефицита и улучшало память.

Соотношение концентраций нейропептида в мозге и сыворотке после внутривенного введения свидетельствует о том, что он действительно проникает через гематоэнцефалический барьер. Первоначальное достаточно быстрое выведение нейропептида из крови сменяется длительным нахождением его в плазме, что отражает медленное высвобождение нейропептида из тканей в кровь. Мозг потребляет до 0,25% введенной дозы нейропептида на 1 г мозговой ткани (рис. 1), при этом, например, для морфина

данный показатель составляет лишь 0,02%. Около 70% вещества полностью проходит через гематоэнцефалический барьер, а 30% остается в капиллярах.

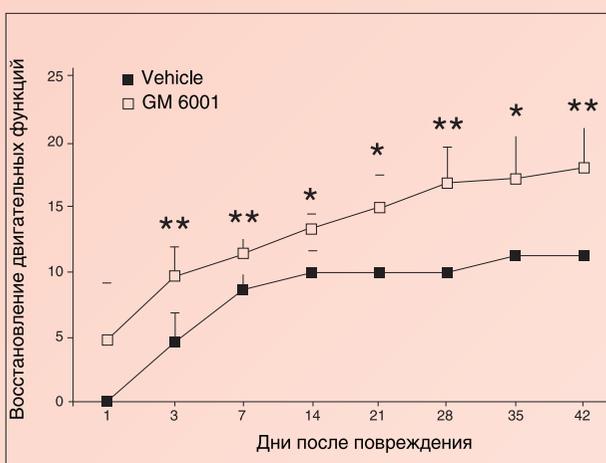
Основной мишенью является гиппокамп. Учитывая то, что соотношение плазменной к интрацеребральной концентрации составляет 100 : 1, исследователи вводили нейропептид мышам внутривенно по 6 мкг. Он проникал через гематоэнцефалический барьер и приводил к улучшению когнитивных функций. Однако было показано, что не все фракции фосфорилированных олигомеров нейропептида, проникающие через гематоэнцефалический барьер, способны положительно влиять на познавательные функции.

#### Матриксные металлопротеиназы

Матриксные металлопротеиназы (ММП) известны благодаря своей способности разрушать внеклеточный матрикс. Однако, как было показано Linda Noble-Haeusslein из Калифорнийского университета, они являются также потенциальной терапевтической мишенью при повреждениях спинного мозга (под ними чаще понимают ушибы и механические воздействия, а не непосредственную деструкцию). Ограничение распространения зоны повреждения может улучшить отдаленный прогноз. Работы на моделях животных с поражениями спинного мозга показали лишь некоторое уменьшение с течением времени симптомов паралича и дальнейшей стабилизации симптоматики (в виде плато). Основная цель лечебных стратегий при этом – достижение более высокого уровня восстановления и предотвращение перехода процесса в состояние плато.

ММП необходимы лейкоцитам для проникновения через стенки сосудов в различные органы и ткани. Повышение содержания ММП ассоциируется с провоспалительным эффектом и непосредственно нейротоксичностью, что приводит к демиелинизации нервных волокон. При остром повреждении спинного мозга активно экспрессируется ММП-9, достигая пика концентрации через 24 часа и участвуя в разрушении гематоспинального барьера и лейкоцитарной инфильтрации. Введение ингибитора ММП (GM 6001) через 3 часа после повреждения замедляет разрушение барьера, снижает лейкоцитарную инфильтрацию и уменьшает деградацию миелиновых белков. Через 42 дня после повреждения улучшались процессы миелинизации, что сопровождалось некоторым восстановлением двигательных функций (рис. 2). Таким образом, ингибиторы ММП способны улучшать показатель выздоровления, однако плато при этом все же сохраняется.

ММП-2, в отличие от ММП-9, экспрессируется только через 1-2 недели после повреждения и ассоциируется с заживлением раны и формированием глиального рубца. Интересно, что у мышей с дефицитом ММП-2 в пораженных участках спинного мозга ускорялось рубцевание глиальной ткани (более полное и распространенное) и замедлялось восстановление моторных функций. Ускорение рубцевания у мышей с дефицитом ММП-2 могло быть связано с увеличением клеточной миграции и подвижности астроцитов по сравнению с мышами контрольной группы. У подопытных мышей регуляция процессов в пораженном спинном мозге



**Рис. 2. Влияние блокады ММП с помощью GM 6001 на двигательную активность после повреждения спинного мозга**

осуществляется благодаря ММП-9, поэтому ускорение формирования глиального рубца могло быть частично обусловлено компенсаторным повышением уровня ММП-9.

### Нейропротекция при остром ишемическом инсульте

К основным терапевтическим стратегиям при остром ишемическом инсульте относятся профилактика, реперфузия и нейропротекция. По мнению Natan Bornstein (медицинский центр Sourasky, Израиль), очаг поражения состоит из клеток, умерших в течение нескольких минут или часов с момента развития инсульта, при этом полоска окружающей ткани, так называемая область пенумбры, находится в зоне повышенного риска, но может быть сохранена в случае своевременного начатого лечения. Через 30 минут после инсульта нервные клетки в зоне пенумбры еще жизнеспособны, однако через 3 часа живых клеток в ней не обнаруживается. Целью нейропротекции является предотвращение гибели нейронов в этой зоне.

Смерть клеток происходит через определенный промежуток времени. Так, процесс эксайтотоксического повреждения клеток наступает в течение минут, а воспаление и апоптоз развиваются в последующие часы и дни. В эксайтотоксический каскад вовлекаются глутамат и катион кальция, нарушается его градиент концентрации внутри и вне клетки.

Эти процессы успешно блокировались в исследованиях на моделях животных, однако клинических исследований с подтверждением подобных результатов до сих пор нет. Терапевтическим воздействиям в наибольшей степени может поддаваться воспалительный каскад, при этом потенциальными мишенями выступают адгезия лейкоцитов и активность циклооксигеназы-2. Апоптоз — более поздний процесс, поэтому модифицирующая терапия его имеет большее терапевтическое окно для интервенции. Возможной мишенью в данном случае являются каспазы.

Было оценено большое количество различных терапевтических подходов к нейропротекции, исследованию подвергалось более тысячи экспериментальных режимов лечения. При этом ни одна из молекул, применявшихся с целью нейропротекции, не прошла дальнейших клинических испытаний. В настоящее время в Израиле тестируется только одно соединение — DP-b99 (липофильный мембрано-активируемый комплекс ионов металла), во второй фазе клинического исследования которого принимают участие 120 пациентов. Этот комплекс двухвалентных ионов металла способен защищать клеточные мембраны от

повреждения, обладает новым механизмом действия, направленным на множественные пути повреждения и гибели клеток при инсульте, а также имеет достаточно широкое терапевтическое окно для использования. Есть основания надеяться, что он будет использоваться и в третьей фазе исследований.

Другим потенциальным подходом к нейропротекции является гипотермия, которая считается достаточно эффективным, но труднодостижимым методом. Представляется перспективным и новый метод, объединяющий умеренную гипотермию с различными нейропротекторными соединениями.

*Альтернативным подходом при данной патологии может быть потенцирование механизмов восстановления. Таким препаратом, способным ускорить восстановление структуры мозга, является Церебролизин. Он уменьшает объем зоны инфаркта и улучшает моторные функции, повседневную активность пациентов (индекс Barthel) и их когнитивные возможности.*

К настоящему времени влияние Церебролизина изучено более чем у 1 100 пациентов, принявших участие в исследовании CASTA (Cerebrolysin Acute Stroke Trial in Asia).

### Нейропротекция и нейропластичность

По мнению Dafin F. Muresanu из Университета медицины и фармации (Клуж-Напока, Румыния), фундаментальные процессы нейропротекции и нейропластичности, также как и нейротрофики, в нервной системе происходят постоянно. Нейропротекция включает разнообразные механизмы, направленные против факторов агрессии, в то время как нейропластичность характеризуется постоянными процессами регенерации в случаях естественных либо патологических повреждений. Нейротрофика определяет процессы пролиферации, миграции, дифференциации и выживания.

Понимание этих процессов является ключом к созданию новых стратегий лечения. Нейропротекторная терапия действует на уровне молекулярного каскада, обуславливающего дисфункцию и смерть нейронов. Смерть клеток происходит двумя путями — пассивным (процесс некроза) и активным (с помощью апоптоза). В случае некроза высвобождение клеточного содержимого оказывает мощное провоспалительное влияние. Апоптоз же играет позитивную физиологическую роль и, как правило, не активирует воспаление, однако патологические процессы апоптоза, ассоциирующиеся с инсультом, крайне негативны, поскольку связаны с эксайтотоксичностью и воспалением.

Интенсивное повреждение клеток, обычно наблюдающееся после инсульта в ишемическом ядре поражения, приводит к набуханию нейронов и их лизису (некрозу) вследствие массивной стимуляции рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA). Менее выраженная гиперактивность NMDA-рецепторов, возникающая в зоне пенумбры, при травматическом поражении головного мозга, а также при многих медленно текущих нейродегенеративных заболеваниях, является пусковым моментом образования свободных радикалов и многочисленных процессов, приводящих к апоптотическому повреждению. В отличие от пагубного влияния избыточной активации NMDA-рецепторов, физиологическая стимуляция NMDA-рецепторов в синапсах способствует выживанию нейронов, стимулируя нейротрофические и нейропластические процессы. Полное устранение активности NMDA-рецепторов *in vivo* приводит к распространенному апоптозу в центральной нервной системе, что усугубляет нейродегенерацию и блокирует возможность выживания клеток в условиях ишемии. Снижение активности NMDA-рецепторов предотвращает развитие некроза и



Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, О.И. Еремина, Институт последипломного образования ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Красноярск

# Когнитивные нарушения у гипертоников: факторы риска и клиника

**А**ртериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения России [3, 4, 6], она регистрируется у женщин в 41% случаев, у мужчин — в 39% [6]. Это — наиболее частая причина обращения пациентов к врачам поликлинического звена, с возрастом заболеваемость АГ увеличивается. Распространенность АГ в возрасте 60 лет и старше возрастает до 50-70%. Это заболевание значительно нарушает качество жизни пациентов, становится высоким фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, нефропатии, прогрессирования атеросклероза. Артериальная гипертензия — основной фактор риска развития и прогрессирования сосудистой деменции и независимый фактор риска когнитивной дисфункции во всех возрастных группах. Это связано как с высокой распространенностью АГ среди лиц преклонного возраста, так и с характером специфического поражения сосудов головного мозга. АГ и сосудистая деменция получили название мозгового континуума, который может осуществляться напрямую, без развития инсульта, или посредством инсульта [1, 2, 5]. Даже в подростковом возрасте, как показано в исследованиях последних лет, высокий уровень артериального давления (АД) сопровождается нарушением когнитивных функций, в частности математических и творческих способностей. Возраст остается одной из наиболее значимых детерминант возникновения когнитивных нарушений (КН), при этом АГ выступает как катализатор развития инсульта и других изменений в сосудах мозга, способствует снижению возрастного порога деменции. До 1996 года специалисты предполагали, что гипотония способствует развитию болезни Альцгеймера, однако в последующем было доказано, что максимальная частота этой болезни наблюдается у больных, у которых за 9-15 лет до начала заболевания имела АГ [1, 5, 6]. Существует прямая связь между уровнем АД в возрасте 50 лет и состоянием мышления в 70 лет: чем ниже АД, тем лучше когнитивная функция, однако эта позиция в последние годы остается предметом обсуждения.

Таким образом, сегодня АГ рассматривают как фактор риска деменции любой этиологии. Среди людей пожилого возраста сосудистая деменция представляет собой одну из наиболее важных причин утраты самостоятельности и основную причину госпитализации больных в специализированные учреждения. Частота деменции составляет около 5% среди лиц старше 65 лет, показатели

резко нарастают с возрастом, она наблюдается у 50% пациентов старше 95 лет. По причине старения общества в будущем ожидается драматическое увеличение количества больных, страдающих деменцией. Подсчитано, что к 2050 году в развитых странах мира оно составит около 37 млн больных. Результаты оценки мировых показателей, включающие быстро стареющее население Японии и стран Азии, свидетельствуют об огромном числе больных деменцией, которые, возможно, будут превышать 100 млн человек. При отсутствии эффективных методов терапии и профилактики, несомненно, будут резко нарастать показатели.

В развитие деменции вносят определенный вклад и сосудистые факторы, что дает надежду на разработку профилактических мероприятий в будущем. Адекватная профилактика и лечение АГ значительно снижают кардиоваскулярную смертность и летальность. Однако сегодня только 58% больных АГ получают адекватную гипотензивную терапию, а 31% — контролируют АД.

Цель настоящего исследования — изучение частоты и выраженности когнитивных нарушений у больных АГ.

## Материалы и методы исследования

Нами обследовано 147 пациентов — 97 (66%) женщин и 50 (34%) мужчин с АГ различной степени тяжести. Возраст больных варьировал от 40 до 75 лет, средний возраст —  $63,2 \pm 10,8$  лет [95% ДИ: 55-71]. Больных отбирали с помощью методики стратифицированной рандомизации с применением критериев включения и исключения.

Всем пациентам проводили стандартное терапевтическое, неврологическое, нейропсихологическое, нейровизуализационное обследования. При анализе АГ учитывали длительность заболевания, обычные средние значения АД, степень подъема и суточный профиль АД, наличие и регулярность гипотензивной терапии, систематичность контроля АД, изменение самочувствия пациентов в процессе приема гипотензивных препаратов. Всем больным проводили клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, осмотр глазного дна, ЭКГ, ЭхоКГ.

Для сравнительного анализа когнитивных функций при АГ было выделено три группы: 1-я группа (контрольная) — 19/147 (12,9%) больных с АГ I ст. (без поражения органов-мишеней, включая ЦНС); 2<sub>а</sub> группа (сопоставимая) — 42/147 (28,6%) больных с АГ II ст.; 2<sub>б</sub> группа (сопоставимая) — 86/147 (58,5%) больных с АГ III ст.

Длительность АГ варьировала от 1 до 40 лет, средняя длительность АГ составила  $10,9 \pm 9,04$  [95% ДИ: 5-15] лет. Длительность АГ была несколько больше у женщин, чем у мужчин: у мужчин –  $9,54 \pm 9,06$  [95% ДИ: 4-12] лет, у женщин –  $11,6 \pm 8,98$  [95% ДИ: 5-15] лет. Однако эти различия были статистически незначимы ( $p = 0,2009$ ), в том числе в контрольной группе –  $2,57 \pm 2,21$  [95% ДИ: 1-3] лет; в сопоставимых:  $2_A - 7,5 \pm 4,5$  [95% ДИ: 5-10] лет,  $2_B - 14,3 \pm 9,8$  [95% ДИ: 7-20] лет.

Первый зарегистрированный эпизод повышения АД более 145/90 мм рт. ст. в общей выборке был в возрасте  $52,03 \pm 12,39$  [95% ДИ: 43-60] лет, в том числе у мужчин – в возрасте  $53,82 \pm 13,4$  лет, у женщин –  $51,1 \pm 11,8$  лет ( $p > 0,05$ ). При сопоставлении возраста дебюта АГ в группах наблюдения было показано, что в контрольной группе он составил  $52,0 \pm 8,36$  [95% ДИ: 44-56] лет, в сопоставимых подгруппах:  $2_A - 53,0 \pm 12,9$  [95% ДИ: 46-62] лет;  $2_B - 51,5 \pm 12,9$  [95% ДИ: 43-61] лет.

При оценке приема гипотензивных препаратов выявлено, что регулярно и под контролем АД принимали эти препараты 89/147 (60,54%) больных АГ, нерегулярно по требованию – 4/147 (2,7%); постоянно принимали без контроля АД – 46/147 (31,29%) пациентов; не принимали – 8/147 (5,44%) больных. При этом 59/147 (40,1%) больных отмечали высокую эффективность гипотензивной терапии, в 51/147 (34,7%) случаях гипотензивная терапия была малоэффективна, в 37/147 (25,2%) – пациенты отмечали, что проводимая гипотензивная терапия неэффективна.

Больные АГ предъявляли жалобы на диффузные, чаще малой интенсивности головные боли, периодически преобладающие в затылочном отделе, которые как ассоциировались с эпизодами повышения АД, так и возникали на фоне нормального АД; на периодические несистемные головокружения по типу шаткости при ходьбе; нарушение слуха по типу снижения разборчивости речи, преимущественно в диапазоне высоких частот; периодический низко- или высокочастотный ушной шум или шум в голове с нечеткой латерализацией (как на фоне повышения уровня АД, так и на фоне его резкого снижения при несбалансированном приеме гипотензивных препаратов); КН в виде нарушений памяти, снижения умственной работоспособности, уровня внимания. При анализе структуры субъективной и объективной неврологической симптоматики у пациентов  $2_A$  и  $2_B$  групп наблюдения статистически значимых различий в структуре субъективной и объективной неврологической симптоматики КН в зависимости от пола и длительности АГ в исследуемых группах не найдено ( $p > 0,05$ ).

Отмечались статистически значимые различия у пациентов  $2_A$  и  $2_B$  групп по сравнению с группой контроля, что позволило нам диагностировать у больных АГ II и III ст. гипертоническую дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ) II и III ст. соответственно, что было подтверждено качественной оценкой данных МРТ головного мозга в виде изменений сосудистого генеза, и выявлено у 20 (47,6%) больных АГ II ст. и у 42 (48,8%) больных АГ III ст. Сосудистые изменения в виде одиночного лакунарного инсульта отмечались у 2 (4,76%) больных АГ II ст. и у 8 (9,3%) больных с АГ III ст. Значимых МРТ-изменений структуры головного мозга у больных АГ I ст. не выявлено.

Для оценки цереброваскулярных расстройств в развитии КН использовали ишемическую шкалу Хачинского, для определения когнитивных функций применяли следующие методики: краткую шкалу оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination), FAB (Frontal Assessment Battery), таблицы Шульце, шкалу Матисса, тест рисования часов, исследования слухо-речевой памяти по методике А. Лурии и зрительной памяти, заучивание и воспроизведение пяти слов. Уровень депрессии оценивали при помощи опросника Бека.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием стандартного пакета прикладных программ STATISTICA v. 6.0 [StatSoft, 1999].

## Результаты и их обсуждение

### Характеристика когнитивных функций у больных АГ

Степень тяжести когнитивных нарушений у больных АГ оценивали путем комплексной оценки суммарных показателей основных скрининговых нейропсихологических тестов (табл. 1). При анализе общей оценки по шкале Хачинского в общей выборке средний балл составил  $8,24 \pm 0,75$  [95% ДИ: 8-9]. У больных АГ I ст. средний балл составил  $8,2 \pm 0,6$ ; АГ II ст. –  $8,3 \pm 0,7$ ; АГ III ст. –  $8,4 \pm 0,8$ . Статистически значимых отличий между группами наблюдения не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Степень тяжести КН была статистически значимо выше у пациентов  $2_B$  группы (гипертоническая ДЭ III ст.) по сравнению с контрольной ( $p < 0,001$ ) и  $2_A$  сопоставимой ( $p < 0,005$ ) группами. При тщательном анализе данных проведенных тестов убедительно показано, что у больных АГ преимущественно страдали функции лобной и теменной долей. При этом выявлены статистически значимые межгрупповые отличия в виде нарушений серийного счета, памяти (вербальной и невербальной). При количественном анализе состояния когнитивных функций по шкале MMSE все пациенты с АГ II и III ст. статистически достоверно отличались от контрольной группы по результатам субтестов: счет ( $2_A$  группа –  $4,0 \pm 1,6$  [95% ДИ: 3-5] балла,  $2_B$  группа –  $2,7 \pm 1,9$  [95% ДИ: 1-5] балла); память ( $2_A$  группа –  $1,7 \pm 1,0$  [95% ДИ: 1-3] балла,  $2_B$  группа –  $1,3 \pm 1,1$  [95% ДИ: 0-2] балла); повторение фразы ( $2_A$  группа –  $0,7 \pm 0,4$  [95% ДИ: 0-1] балла,  $2_B$  группа –  $0,4 \pm 0,5$  [95% ДИ: 0-1] балла); праксис ( $2_A$  группа –  $0,9 \pm 0,1$  [95% ДИ: 1-1] балла;  $2_B$  группа –  $0,8 \pm 0,3$  [95% ДИ: 1-1] балла).

По мере прогрессирования АГ и развития гипертонической ДЭ III ст. в патологический процесс вовлекались и другие когнитивные функции, такие как праксис, беглость речи, абстрактное мышление, что сопровождалось статистически значимым прогрессированием КН, выявленных у больных АГ.

При количественном анализе состояния когнитивных функций, по данным FAB, выявлены статистически значимые различия в  $2_A$  и  $2_B$  группах наблюдения по сравнению с группой контроля, включая концептуализацию, беглость речи, конструктивный праксис и усложненную реакцию выбора.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблица 1. Общая характеристика результатов тестирования в группах наблюдения

Нейро-психологический тест	Группы (n = 147)		
	1-я (контрольная) (n <sub>1</sub> = 19)	2 <sub>A</sub> (сопоставимая) (n <sub>2</sub> = 42)	2 <sub>B</sub> (сопоставимая) (n <sub>3</sub> = 86)
MMSE	28,7 ± 0,87	27,1 ± 1,7	24,2 ± 2,9**
FAB	16,5 ± 1,0	16,0 ± 2,5	11,7 ± 3,5**
Тест рисования часов	9,5 ± 0,9	8,4 ± 1,7*	6,7 ± 2,9***
Повторение цифр	12,8 ± 2,6	10,4 ± 2,7*	8,7 ± 2,7***

Примечания: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001.

При исследовании показателей внимания и беглости речи пациенты статистически достоверно отличались от больных контрольной группы по результатам субтестов: простое повторение цифр (2<sub>A</sub> группа – 6,2 ± 1,7 балла; 2<sub>B</sub> группа – 5,2 ± 1,4 балла); повторение цифр в обратном порядке (2<sub>A</sub> группа – 4,2 ± 1,4 балла; 2<sub>B</sub> группа – 3,4 ± 1,8 балла); повторение цифр (2<sub>A</sub> группа – 10,4 ± 2,7 балла; 2<sub>B</sub> группа – 8,7 ± 2,7 балла); проба Шульце (2<sub>A</sub> группа – 43,3 ± 7,1 балла; 2<sub>B</sub> группа – 53,0 ± 6,6 балла); ассоциации (2<sub>A</sub> группа – 18,7 ± 2,1 балла; 2<sub>B</sub> группа – 12,2 ± 4,3 балла).

По мере прогрессирования заболевания статистически значимо изменялись показатели внимания и беглости речи, при этом результаты тестирования больных 2<sub>A</sub> и 2<sub>B</sub> групп наблюдения статистически достоверно отличались от контрольной группы по всем показателям субтестов (p < 0,05). Одним из ранних признаков КН сосудистого генеза является функция памяти, нарушение которой отмечалось у всех больных АГ, но наиболее выраженные мнестические расстройства выявлены в третьей стадии развития АГ на фоне прогрессирования гипертонической ДЭ (p < 0,05).

Резюмируя сказанное, следует отметить, что частота и выраженность КН у больных АГ статистически значимо нарастала в зависимости от стадии развития заболевания,

развития и прогрессирования гипертонической ДЭ. Это проявлялось достоверным отличием от контрольной группы суммарных показателей основных нейропсихологических тестов, включая нарушения регуляции произвольной деятельности, нейродинамику когнитивных процессов, динамические нарушения памяти и пространственных функций.

В результате наблюдений мы пришли к заключению, что на степень тяжести КН у больных АГ влияет не столько длительность АГ, сколько характер проводимой гипотензивной терапии, ее сбалансированность, комплаентность и динамический контроль АД. При неадекватной терапии АГ (отказе от приема гипотензивных препаратов или их приеме без контроля АД) когнитивные функции страдают в одинаковой мере (p > 0,05), в последнем случае это может быть обусловлено эпизодами гипоперфузии и поражением белого вещества головного мозга (с развитием лейкоареоза и лакунарных инсультов) у больных АГ на фоне бесконтрольного агрессивного снижения АД (рис. 1).

Проведенное нами исследование позволило сформировать определенное представление о распространенности, клинической картине, факторах риска, профилактике и терапии КН у больных АГ. Частота встречаемости когнитивных нарушений в исследуемой выборке у больных АГ II ст. составила 52,4%, в том числе: легких – 47,6%, умеренных – 4,76%. У пациентов с АГ III ст. частота КН статистически значимо нарастала по сравнению с группой контроля (p < 0,0001) и 2<sub>A</sub> сопоставимой группой наблюдения (p < 0,01) – 90,7%, в том числе: легких – 56,9%, умеренных – 25,6%, выраженных – 8,2%. Таким образом, частота встречаемости нормальных когнитивных функций (в пределах допустимой возрастной нормы) у больных АГ статистически значимо снижалась по мере прогрессирования АГ и развития гипертонической ДЭ (p ≤ 0,05) (рис. 2).

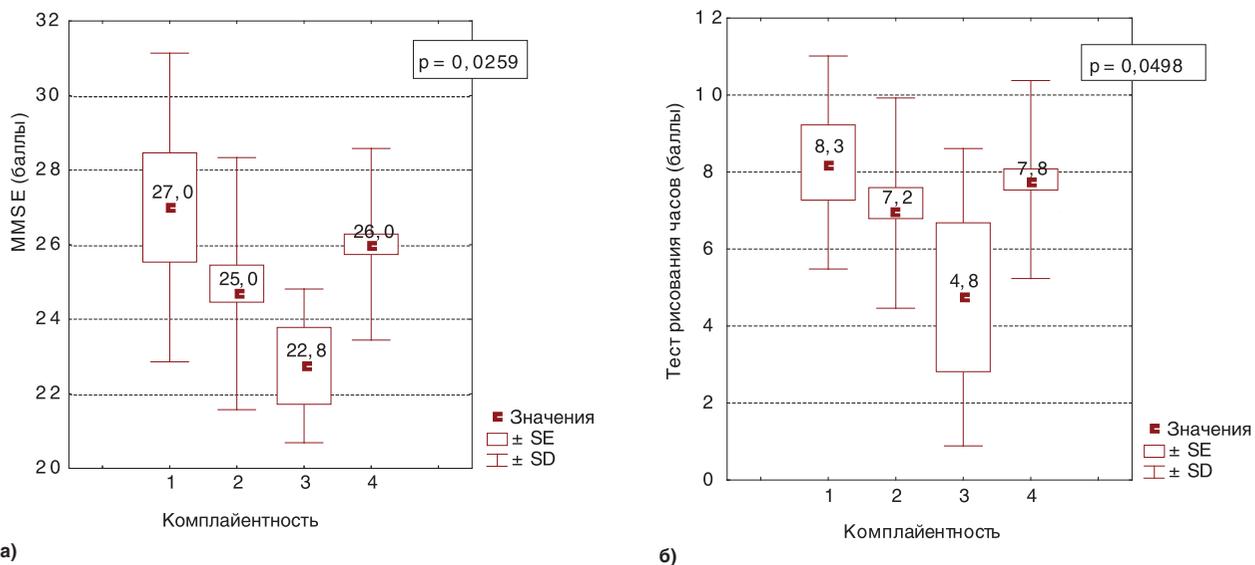


Рис. 1. Зависимость состояния когнитивных функций у больных АГ от комплаентности: а) по данным MMSE; б) по данным теста рисования часов

Примечания: 1 – регулярный прием гипотензивных препаратов под контролем АД; 2 – регулярный прием без контроля АД; 3 – отказ от приема гипотензивных препаратов; 4 – эпизодический прием под контролем АД (p < 0,05).

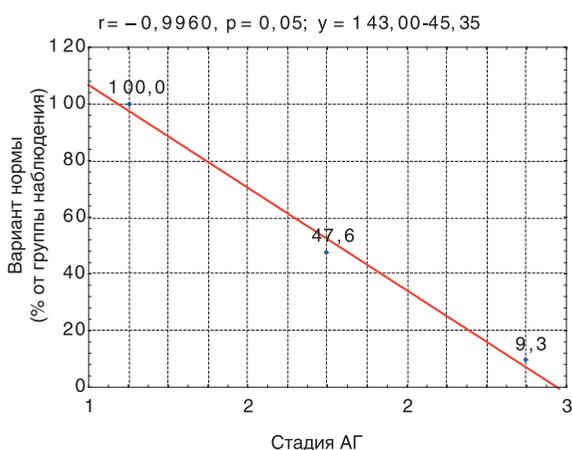


Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь между частотой нормальных когнитивных функций и стадиями АГ

**Когнитивные нарушения у больных АГ в зависимости от возраста, пола и образования**

В результате наших наблюдений показано, что статистически значимых различий состояния когнитивных функций у больных АГ мужского и женского пола нет ( $p > 0,05$ ). Выявлена статистически значимая корреляционная зависимость между уровнем образования и выраженностью КН как в общей выборке, так и в сопоставимых группах наблюдения. Значимым фактором риска ухудшения когнитивных функций у больных АГ был низкий уровень образования ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ), что согласуется с доступными литературными данными (рис. 3).

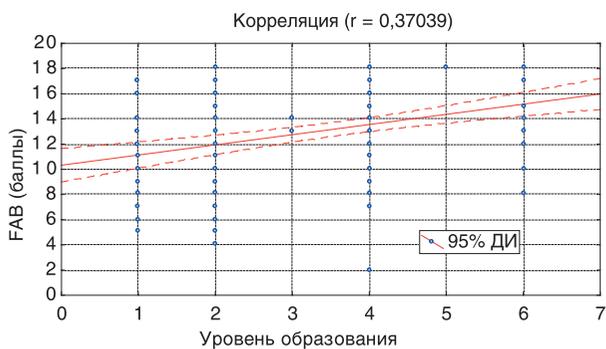


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь уровня образования у больных АГ и состояния когнитивных функций

Примечания: 1 – неполное среднее, 2 – среднее, 3 – неполное среднеспециальное, 4 – средне-специальное, 5 – неполное высшее, 6 – высшее образование ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, была показана статистически значимая корреляционная зависимость между возрастом больных АГ и выраженностью КН как в общей выборке, так и в сопоставимых группах наблюдения. Значимым фактором риска ухудшения когнитивных функций у больных АГ был пожилой возраст ( $r = -0,3$ ;  $p \leq 0,05$ ).

**Когнитивные нарушения у больных АГ в зависимости от поражения органов-мишеней**

*Когнитивные нарушения и поражения миокарда.* Было показано, что ЭКГ-критерии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у наблюдаемых больных АГ II ст. встречались в 54,7% случаев, АГ III ст. – в 100% случаев. При сравнении морфологических и функциональных показателей состояния левого желудочка нами отмечено, что средняя толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу у больных АГ II ст. составила  $1,17 \pm 0,11$  [95% ДИ: 1,1-1,3] см, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) –  $1,17 \pm 0,11$  [95% ДИ: 1,1-1,3] см. У больных АГ III ст. средняя ТМЖП в диастолу составила  $1,26 \pm 0,14$  [95% ДИ: 1,2-1,3] см, ТЗСЛЖ –  $1,24 \pm 0,12$  [95% ДИ: 1,2-1,3] см. В то время как в контрольной группе наблюдения средняя ТМЖП в диастолу составила  $0,96 \pm 0,05$  [95% ДИ: 0,9-1,0] см ( $p_1 < 0,01$ ;  $p_2 < 0,001$ ). Также наблюдалось увеличение конечного диастолического размера (КДР) до  $5,58 \pm 0,31$  [95% ДИ: 5,4-5,8] см и конечного систолического размера (КСР) левого желудочка до  $3,91 \pm 0,64$  [95% ДИ: 3,4-4,4] см у больных АГ II ст. У больных АГ III ст. КДР составил  $5,61 \pm 0,33$  [95% ДИ: 5,4-5,8] см, КСР –  $3,93 \pm 0,60$  [95% ДИ: 3,5-4,3] см. Таким образом, межгрупповые (во 2<sub>A</sub> и 2<sub>B</sub> сопоставимых группах наблюдения) различия были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ), в то же время они были выше по сравнению с контрольной группой наблюдения ( $p_1 < 0,01$ ;  $p_2 < 0,01$ ).

Показатель сократительной функции левого желудочка, или фракция выброса (ФВ), у наблюдаемых пациентов статистически значимо не отличался в контрольной и сопоставимых группах наблюдения ( $p > 0,05$ ).

В целом нами показана статистически значимая ГЛЖ в сопоставимой группе наблюдения по сравнению с группой контроля по данной суммарной оценке ЭхоЭГ, включая ТМЖП, ТЗСЛЖ, КДР, КСР ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых межгрупповых различий диаметра устья аорты (АО), размеров левого предсердия и ФВ у наблюдаемых больных выявлено не было. Показана статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость между выраженностью ГЛЖ и состоянием когнитивных функций у больных АД ( $r = -0,3$ ;  $p < 0,05$ ), что согласуется с доступными литературными данными о роли ГЛЖ как кардиального маркера снижения дилатационного потенциала церебральных сосудов и дополняет сведения о факторах риска КН у больных АГ.

*Когнитивные нарушения и липидный спектр.* Исследуя липидный спектр крови у больных АГ различной стадии, мы оценивали такие показатели, как общий холестерин плазмы крови (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ). Концентрация ОХС в общей выборке варьировала от 4,52 до 6,33 ммоль/л, средний уровень ОХС –  $5,5 \pm 1,2$  [95% ДИ: 4,52-6,33] ммоль/л. Нами установлено, что ОХС у больных АГ II ст. составил  $5,3 \pm 1,20$  ммоль/л, у лиц с АГ III ст. –  $5,69 \pm 1,25$  ммоль/л. Концентрация ХС ЛПНП в сыворотке крови в общей выборке варьировала от 2,3 до 3,4 ммоль/л, средний уровень ХС ЛПНП –  $2,8 \pm 1,2$  [95% ДИ: 2,3-3,4] ммоль/л. Уровень ХС ЛПНП при АГ I ст. составил  $1,68 \pm 0,85$  ммоль/л, при АГ II ст. –  $2,76 \pm 0,78$  ммоль/л, при АГ III ст. –  $3,12 \pm 1,28$  ммоль/л.

Концентрация ТГ в общей выборке варьировала от 2 до 2,7 ммоль/л, средний уровень ТГ –  $2,4 \pm 0,6$  [95% ДИ: 2–2,7] ммоль/л. Уровень ТГ при АГ I ст. составил  $1,96 \pm 0,47$  ммоль/л, при АГ II ст. –  $2,46 \pm 0,61$  ммоль/л, при АГ III ст. –  $2,43 \pm 0,62$  ммоль/л.

Таким образом, нами выявлено статистически значимое увеличение уровня ОХС, ХС ЛПНП и ТГ в сопоставимых  $2_A$  и  $2_B$  подгруппах по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий показателей липидного спектра у наблюдаемых больных в зависимости от пола не найдено. Обнаружена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между выраженностью дислипидемии и состоянием когнитивных функций у больных АГ ( $r = -0,3; p < 0,05$ ), что согласуется с доступными литературными данными о роли нарушений липидного обмена как фактора риска когнитивных нарушений в целом.

### Выводы

Частота и выраженность КН у больных АГ статистически значимо нарастали в зависимости от стадии развития заболевания, развития и прогрессирования гипертонической ДЭ, что выражалось в нарушении регуляции произвольной деятельности, нейродинамики когнитивных процессов, динамических нарушений памяти и пространственных функций.

Полученные результаты исследования позволили отнести к факторам риска развития КН у наблюдаемых больных АГ пожилой возраст, низкий уровень образования, АГ II и III ст., выраженность гипертонической ДЭ и ГЛЖ, высокий уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови, отсутствие контроля АД на фоне проводимой гипотензивной терапии, несбалансированность гипотензивной терапии (необоснованная полипрагмазия). Прогностически неблагоприятным было сочетание нескольких факторов риска КН у больных АГ. На степень тяжести когнитивных нарушений у больных АГ влияла не столько длительность АГ, сколько характер проводимой гипотензивной терапии, ее сбалансированность, комплаентность и динамический контроль АД.

Выявление КН у больных АГ позволяет своевременно корректировать гипотензивную терапию, назначать нейропротективную терапию и уменьшать риск развития когнитивных нарушений, что чрезвычайно важно в условиях сложившейся демографической ситуации в нашей стране.

*Список литературы, включающий 28 пунктов, находится в редакции.*

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Защищают ли статины и фибраты от периферической нейропатии?

22-26 июня 2007 года в Чикаго на 67-й научной сессии Американской ассоциации диабета Timothy Davis, профессор Западноавстралийского университета в Персе, представил результаты проведенного наблюдательного исследования. Согласно полученным данным, статины и фибраты, которые назначают для снижения уровня липидов, могут снижать риск развития периферической нейропатии (ПН), особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД).

«С помощью статинов предупреждается риск развития диабетической нейропатии и сердечно-сосудистых заболеваний, и мы верим, что нам удалось найти интересный эффект, который подтверждает положительное действие при совместном использовании статинов и фибратов для дополнительного назначения их при сердечно-сосудистых заболеваниях», – подчеркнул Timothy Davis.

Эти исследования показали, что статины могут снижать риск развития ПН у пациентов приблизительно в 3 раза, а фибраты – в 2 раза.

«Несмотря на то что ПН, которая проявляется болью, онемением, парестезией, слабостью и неспособностью определять различные текстуры, диагностируется у половины пациентов с диабетом, и только в США приводит к 96 тыс. ампутаций ежегодно, эти результаты не были приняты во внимание для предупреждения ПН», – отметил Aaron I. Vinik, директор Института проблем диабета при Восточной медицинской школе (штат Вирджиния, Норфолк).

Исследователи наблюдали за 531 пациентом в рамках другого исследования (Fremantle Diabetes Study) на протяжении пяти лет. У большинства больных был установлен СД 2-го типа, средний возраст которых составил 64 года на время начала исследования, большинство из них (около 400 участников) не имели проявлений ПН.

Пациентам назначали статины (большинству – симвастатин, остальным – правастатин и аторвастатин) и фибраты (в основном – гемфиброзил, за исключением некоторых больных,

которые принимали фенофибрат). В течение пяти лет количество пациентов, которым назначали статины, увеличилось с 6,8 до 36,5%, фибраты – с 3,5 до 10,4%. Между тем, у более двух третей пациентов, которые не имели ПН, этот диагноз был установлен.

Однако Timothy Davis допускает ограничение в методологии наблюдательного исследования, поэтому специально не отслеживали разницу между эффектами препаратов и плацебо, как это делается в других строго контролируемых исследованиях.

Timothy Davis также отмечает, что среди полученных данных обнаруживаются отдельные сведения о том, что прием статинов или фибратов при диабете увеличивает риск развития ПН, но это не подтверждается данными исследования по действию фенофибрата на диабетическую ПН, в котором принимали участие 10 тыс. пациентов, и подчеркивается микро- и макрососудистые преимущества фибратов.

В данном исследовании демонстрируется, что защита от ПН возникает независимо от причины ее возникновения (уровня гликозилированного гемоглобина, длительности течения диабета, возраста, уровня артериального давления, центрального ожирения и других факторов риска). Исследователи не обнаружили связи между эффектами снижения уровня липидов и проявлений ПН.

Как же тогда препараты снижают риск развития ПН? Davis считает, что, возможно, снижение происходит за счет уменьшения окислительного стресса и аккумуляции алкогольного сахара, которые поражают нервные стволы и органы зрения у больных СД. Но эти представления только предположительны. «Это только наша гипотеза и до сих пор неподтвержденная. Защитное действие препаратов не реализуется через их воздействие на липиды, а каким-то иным способом», – считает Timothy Davis.

<http://docnews.diabetesjournals.org>

# Медична лабораторія «ДІЛА» - завжди Ваш надійний партнер у забезпеченні високоякісних лабораторних досліджень!

Всебічне інформаційне  
забезпечення

Оперативний зворотний  
зв'язок

*Комплексне співробітництво*



*Лабораторії та лікаря-спеціаліста*

Допомога у виборі  
переліку, етапів та методів  
досліджень

Гарантія якості  
результату дослідження

Телефон консультативної  
підтримки спеціалістів:  
(044) 331-21-31

[Http://www.dila.com.ua](http://www.dila.com.ua)



№183736

Телефони інформаційної  
служби: (044) 531-94-91;  
531-94-89

E-mail: [info@dila.com.ua](mailto:info@dila.com.ua)

Ліцензія АВ № 367206 від 3.08.2007 р.

Свідоцтво про атестацію  
№ПТ-0275/06 від 28.07.2006 р.

Е.А. Прохорович, Е.Ю. Майчук, И.В. Воеводина, Н.Н. Владимірова,  
Московский государственный медико-стоматологический университет

## Нарушения обмена липидов у женщин и возможности их коррекции высокоочищенными полиненасыщенными жирными кислотами класса Омега-3

**В** развитых странах мира ишемическая болезнь сердца (ИБС) — наиболее частая причина смерти как у мужчин, так и у женщин. Сердечно-сосудистая смертность среди мужчин в последние годы уменьшается, у женщин сохраняется тенденция к ее росту. К примеру, в 1998 году в Германии было зарегистрировано 94,7 тыс. смертей от ИБС среди женщин (225,3 на 100 тыс. человек) и 84,015 тыс. среди мужчин (210,1 на 100 тыс.) [1]. Две трети женщин умирают внезапно, поэтому проблема профилактики и борьба с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний именно у женщин особенно актуальны и важны [3].

Женщины гораздо хуже информированы о факторах риска ИБС и необходимости ее профилактики. Установлено, что четыре из пяти женщин в США не знают о том, что ИБС лидирует среди причин смерти у женщин и связана с нераспознанными факторами риска, в том числе с нарушениями обмена липидов [2]. Отношение к ИБС как преимущественно «мужской болезни» привело к тому, что в клинические исследования включают главным образом мужчин. Внедрение результатов клинических исследований в терапевтическую практику позволило повысить эффективность превентивных мероприятий и достоверно улучшить прогноз среди мужской популяции. Данные, полученные при исследованиях с участием мужчин, не могут быть автоматически перенесены на женщин. Планирование и оценка результатов клинических исследований с учетом половых различий, включение женщин в клинические испытания являются неотложными проблемами сегодняшнего дня.

Большинство исследований связи гиперлипидемии с прогрессированием атеросклероза и риском коронарной смерти проведены с участием мужчин. У женщин увеличение уровня общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) сочетается с возрастанием кардиоваскулярного риска, но эта связь менее выражена и зависит от возраста. Для женщин более старших возрастных групп эта взаимосвязь ослабевает. В то же время сочетание низкого уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и увеличение ТГ считаются предиктором риска как для молодых, так и для женщин старшего возраста.

Повышение уровня ТГ, особенно в сочетании с низким уровнем ЛПВП, — независимый фактор риска коронарной смертности у женщин [4]. Комбинация низкого уровня ЛПВП и высокого коэффициента ОХС/ЛПВП лучше предсказывала смертность у женщин в Фремингемском исследовании, чем повышенное содержание ЛПНП [5].

В исследовании The Lipid Research Clinics Followup Study показано, что уровень ЛПВП ниже 50 мг/дл имеет большее прогностическое значение для женщин, чем

ОХС или ЛПНП [5]. Повышение уровня липопротеидов является независимым фактором риска у женщин независимо от возраста [6].

На состояние липидного профиля у женщин влияют многие факторы, прежде всего гормональные изменения, в частности менопаузальный статус. С менопаузой связаны значительные изменения липидного профиля, такие как повышение уровня ОХС, ЛПНП, ТГ и снижение ЛПВП. В постменопаузе значительно повышается уровень С-реактивного протеина (СРП) — маркера воспаления, находящегося в прямой корреляции с тяжестью ИБС у женщин [7].

Особого внимания заслуживают изменения, возникающие после хирургически вызванной менопаузы, влияние одномоментного выключения яичников на организм значительно отличается от постепенного снижения концентрации половых стероидов в процессе старения. Результаты проспективного когортного исследования Nurses' Health Study свидетельствуют о двукратном повышении риска ИБС у женщин, перенесших тотальную овариэктомию с гистерэктомией, по сравнению с таковым у женщин после естественной менопаузы.

В настоящее время эффекты гиполлипидемической терапии у женщин недостаточно изучены. Открытыми остаются вопросы о состоянии липидного обмена и возможности коррекции его нарушений у женщин в репродуктивном и постменопаузальном периодах. С этой целью применяют препараты, содержащие высокоочищенные полиненасыщенные жирные кислоты класса Омега-3 (ПНЖК Омега-3).

В исследованиях по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний установлено, что прием ПНЖК Омега-3 уменьшает содержание в крови фосфолипидов, ОХС, ЛПНП, активно снижает уровень ТГ, клинические симптомы ИБС, ингибирует окисление модифицированных ЛПНП, предупреждает повреждение эндотелия и тормозит атерогенез [9].

ПНЖК Омега-3 не оказывают тератогенного и эмбриотоксического действия, их применение возможно у женщин различных возрастных групп, в том числе в репродуктивном периоде.

### Материалы и методы исследования

Целью нашего исследования было изучение эффективности и безопасности высокоочищенного препарата ПНЖК Омега-3 (**витрум® кардио ОМЕГА-3**) у женщин молодого и среднего возраста с нарушениями липидного обмена.

В исследовании вошли 40 женщин с атерогенными дислипидемиями среднего и низкого коронарного риска в возрасте от 30 до 50 лет (средний возраст —  $45,3 \pm 7,2$  года).

Из них 78% женщин страдали умеренной артериальной гипертензией, 35% – стенокардией напряжения II функционального класса, 28% – ожирением II степени. Всех пациенток разделили на две группы: первая – 17 женщин, перенесшие тотальную овариэктомию и не получавшие заместительной гормональной терапии, вторая – 23 женщины с сохраненной менструальной функцией.

В задачи исследования входила оценка уровня липидов и их динамики на фоне приема высокоочищенных ПНЖК Омега-3, уровня СРП как маркера воспаления у женщин среднего и низкого коронарного риска, безопасность терапии высокоочищенными ПНЖК Омега-3.

Все пациентки в течение трех месяцев получали 1-2 капсулы в день витрум® кардио ОМЕГА-3 (Юнифарм, США) на фоне привычной диеты и базовой медикаментозной терапии. С профилактической целью препарат витрум® кардио ОМЕГА-3 назначали по 1 капсуле, с лечебной – по 2 капсулы в день (1 капсула препарата содержит 1000 мг Омега-3 ПНЖК, в том числе 300 мг ЭПК и 200 мг ДГК). Других гиполипидемических средств пациентки не принимали.

Исследование закончили 37 пациенток, 3 отказались от приема препарата в связи с развитием нежелательных явлений.

До и после лечения в обеих группах пациенток исследовали следующие показатели: ОХС, ХС ЛПВП и ЛПНП, ТГ, СРП. Исследование липидного спектра в группе женщин с сохраненной менструальной функцией проводили в фолликулиновую фазу менструального цикла. Всем пациенткам до и после лечения определяли уровень мочевины, креатинина крови, креатинфосфокиназы, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, билирубина крови.

### Результаты и их обсуждение

На фоне приема ПНЖК Омега-3 в течение трех недель пациентки отметили улучшение самочувствия: уменьшились частота и выраженность головных болей, улучшилась переносимость физических нагрузок. У пациенток с ожирением было зарегистрировано снижение массы тела на 1,2-2,6 кг.

При включении в исследование у всех женщин были выявлены нарушения липидного обмена, характеризовавшиеся повышением уровня ОХС, ТГ, ЛПНП (таблица). Более значительное повышение уровня ОХС, ТГ и ЛПНП отмечено у женщин с сохраненной менструальной функцией по сравнению с женщинами с хирургической менопаузой. Этот факт, возможно, объясняется большей частотой клинических симптомов кардиоваскулярных заболеваний у пациенток, включенных в эту группу.

Таблица. Исходные показатели липидов у женщин (M ± m)

Группы	Показатели, ммоль/л			
	ОХС	ЛПВП	ЛПНП	ТГ
Женщины с хирургической менопаузой	5,9 ± 0,9	1,55 ± 0,37	4,0 ± 1,0	1,1 ± 0,4
Женщины с сохраненной менструальной функцией	6,97 ± 0,8	1,2 ± 0,16	4,7 ± 0,7	2,0 ± 0,2

После трехмесячного курса лечения положительные изменения показателей липидов выявлены у всех женщин с сохраненной менструальной функцией и у 62% пациенток с хирургическим климаксом. В целом препарат витрум® кардио ОМЕГА-3 был эффективен у 32 из 37 пациенток (86,5%). У женщин первой группы уровень ОХС снизился на 27%, ЛПНП – на 31,65%, ТГ – на 15,4%, уровень ЛПВП достоверно не изменился. У женщин второй группы отмечено менее значительное снижение ЛПНП и ТГ, на 12,3 и 11,9% соответственно. Однако в этой группе исходно были более низкие величины этих

фракций липидов. В то же время у пациенток второй группы на 13,1% повысились содержание ЛПВП, уровень СРП – у 20% пациенток. ПНЖК Омега-3 нормализовали исходно повышенный уровень СРП, при этом начальный уровень СРП был выше у женщин с сохраненной менструальной функцией, что также может быть связано с более выраженными клиническими симптомами в этой группе пациенток.

В течение трехмесячного курса терапии у 3 (7,5%) пациенток отмечены нежелательные действия ПНЖК Омега-3: появились неприятные ощущения в эпигастрии, отрыжка и изжога. Они относятся к категории легких, однако пациентки отказались от дальнейшего приема препарата. Нежелательных лекарственных взаимодействий в результате терапии не отмечено. Содержание мочевины, креатинина крови, креатинфосфокиназы, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, билирубина крови оставалось в пределах нормы.

### Выводы

У женщин молодого и среднего возраста с факторами риска или клиническими проявлениями ИБС и у пациенток такого же возраста с хирургической менопаузой выявлены нарушения липидного обмена и повышение уровня СРП. При этом у женщин первой группы эти нарушения были более выражены, что, возможно, объясняется большей частотой клинических симптомов кардиоваскулярных заболеваний.

Прием препарата витрум® кардио ОМЕГА-3 по 1-2 капсулы в день в течение трех месяцев сопровождался снижением атерогенных фракций липидов и содержания СРП, повышением уровня ЛПВП.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, позволяющие более точно оценить состояние липидного обмена, его взаимосвязь с другими метаболическими параметрами у женщин различных возрастных групп. Такие исследования смогут расширить показания для терапии высокоочищенными ПНЖК Омега-3, оптимизировать дозы и режимы терапии.

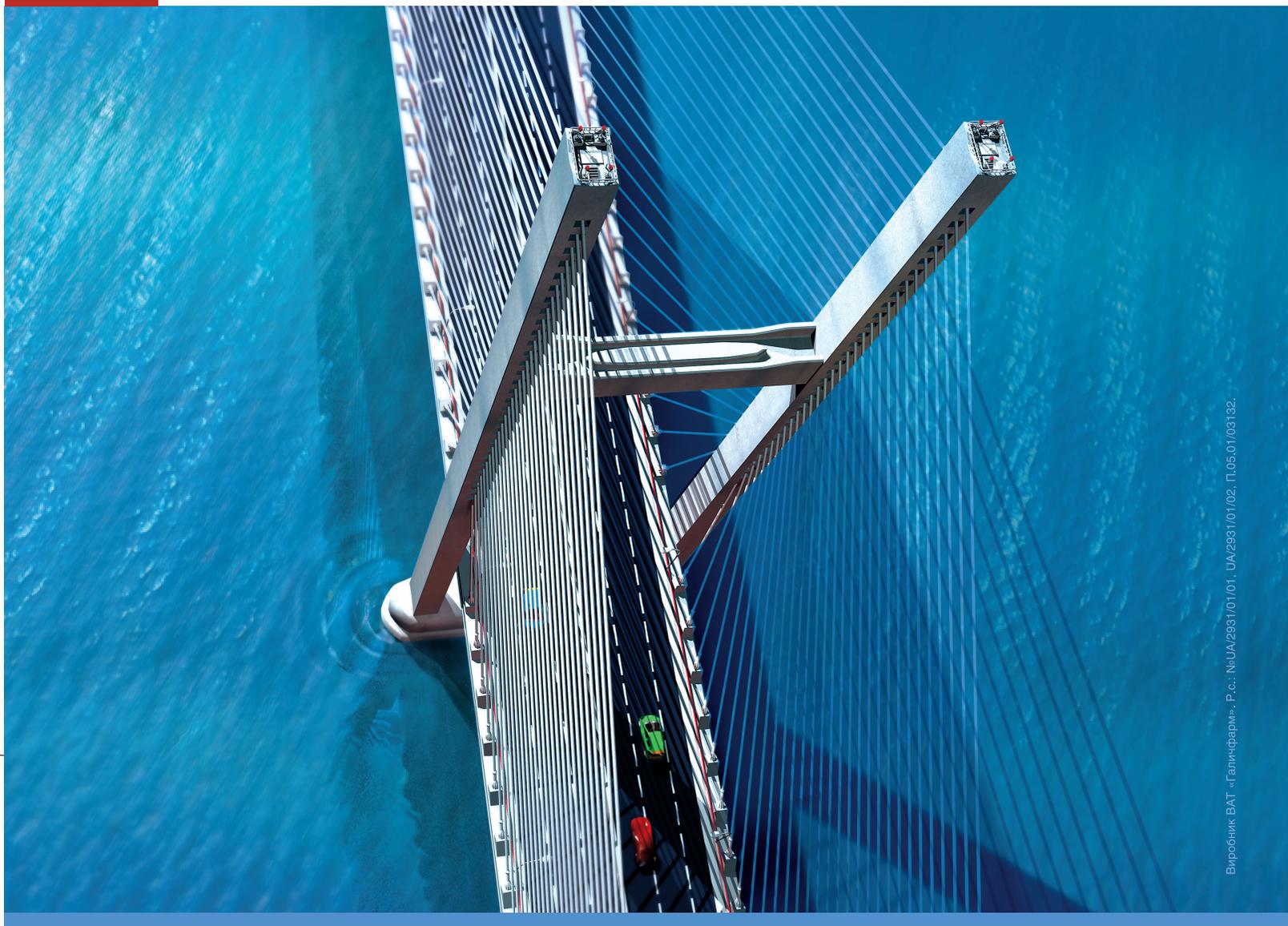
### Литература

- Jochmann N., Stangl K. et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases // Eur Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1585-1595.
- WOMEN & HEART DISEASE Editors Nanette Kass Wenger Peter Collins Second Edition Taylor & Francis Taylor & Francis Group LONDON AND NEWYORK. – 2005. – P. 53-63.
- Mosca L., Grundy S.M., Judelson D. et al. Guide to preventive cardiology for women. AHA/ACC scientific statement, consensus panel statement // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2480-2484. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2003 update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002.
- Manolio T.A., Pearson T.A., Wenger N.K. et al. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop // Ann Epidemiol. – 1992. – Vol. 2. – P. 161-76.
- Bass K.M., Newsschaffer C.J., Klag M.J., Bush T.L. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women // Arch Intern Med. – 1993. – Vol. 153. – P. 2209-2216.
- Hahmann H.W., Schatzer-Klotz D., Bunte T. et al. The significance of high levels of lipoprotein (a) compared with established risk factors in premature coronary artery disease: difference between men and women // Athero-sclerosis. – 1999. – Vol. 144. – P. 221-228.
- Tataru M.C., Heinrich J., Junker R. et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris // Eur Heart J. – 2002. – Vol. 21. – P. 1000-1008.
- Harris W.S., Dujovne C.A., Zucer M. Effects of low saturated fat, low cholesterol fish oil supplement in hypertriglyceridemic patients: a placebo-controlled trial // Ann Intern Med. – 1988. – Vol. 109. – P. 465-70.

\*\*\*

# Тіотриазолін

таблетки 0,1 г №50,  
розчин для ін'єкцій 1% 2 мл №10,  
розчин для ін'єкцій 2,5% 2 мл №10



Виробник ВАТ «Галичфарм», Р.с.: №UA293101/01, UA293101/02, П.05.01/03132.

## ПОДВІЙНА ОПОРА, ПОДВІЙНИЙ ЕФЕКТ!

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

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

ТІОТРИАЗОЛІН проявляє наступні ефекти:

- антиоксидантний
- протиішемічний
- мембраностабілізуючий
- антиангінальний.

\* дані корпорації «Артеріум»



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

\* дзвінки зі стаціонарних телефонів у межах України безкоштовні

Ближче до людей

 **ARTERIUM**

В.Ю. Лишневская, М.С. Папуга, В.А. Ельникова,  
Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев

# Метаболическая терапия в кардиологии: современные подходы к выбору препаратов

**Н**есмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), оптимизация лечения этого заболевания остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Высокая медико-социальная значимость данной проблемы связана с осложняющими течение ИБС инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и внезапной коронарной смертью, частота развития которых значительно превышает ожидаемую от внедрения современных схем медикаментозной терапии. В связи с этим не прекращается поиск способов улучшения продолжительности и качества жизни больных ИБС, и направлен он преимущественно на оптимизацию метаболических процессов в миокарде.

Достаточно длительное время антиишемическую эффективность метаболической терапии отрицали и лечение ИБС рассматривали только с точки зрения улучшения гемодинамики. Действие традиционных лекарственных средств было направлено в основном на снижение потребности миокарда в кислороде или на увеличение его поступления. Однако препараты, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны, преимущественно, когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от метаболических изменений, составляющих основу прогрессирования патологического процесса.

Как известно, в норме между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем имеется четкое соответствие, обеспечивающее нормальный метаболизм и, следовательно, функции клеток сердца. В нормальных условиях основными субстратами для выработки энергии в кардиомиоцитах служат свободные жирные кислоты (СЖК), окисление которых обеспечивает 60-80% синтеза АТФ, и глюкоза (20-40% синтеза АТФ).

Коронарный атеросклероз приводит к развитию дисбаланса между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем, возникает нарушение перфузии миокарда и его ишемия. Недостаток кислорода вызывает изменения метаболизма кардиомиоцитов. Ограниченное количество кислорода распределяется между окислением глюкозы и СЖК, причем активность обоих путей метаболизма снижается. При ишемии глюкоза расщепляется преимущественно путем анаэробного гликолиза, образующийся пируват не подвергается окислительному декарбоксилированию, а переходит в лактат, что потенцирует внутриклеточный ацидоз. Остаточный аэробный синтез АТФ осуществляется в основном за счет СЖК, происходит так называемый сдвиг от окисления глюкозы к  $\beta$ -окислению СЖК. Известно, что такой путь

образования АТФ требует больших затрат кислорода и в условиях ишемии оказывается метаболически невыгодным. Избыток СЖК и ацетил-КоА ингибирует пируват-дегидрогеназный комплекс и приводит к дальнейшему разобщению процессов гликолиза и окислительного декарбоксилирования, активации свободнорадикального окисления (СРО). Накопление СЖК – основного субстрата СРО в цитоплазме – оказывает повреждающее действие на мембрану кардиомиоцита, нарушает его функции [1, 2, 9].

Клеточный ацидоз, локальное воспаление и пероксидация, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза АТФ лежат в основе развития электрофизиологической и функциональной дисфункции миокарда. Клинические проявления заболевания в данном случае представляют собой, по сути, верхушку айсберга, в основании которого лежат возникшие из-за нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда.

В связи с этим препараты, действие которых направлено на стабилизацию метаболизма миокарда, должны являться обязательным компонентом терапии ИБС.

Можно выделить два основных направления метаболической терапии при заболеваниях миокарда:

- оптимизацию процессов образования и расхода энергии;
- нормализацию баланса между интенсивностью СРО и антиоксидантной защитой.

Первыми препаратами, призванными улучшить состояние энергообмена миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, были средства, способствующие использованию и анаболизму макроэргических соединений (АТФ). Традиционно в данную группу включают витамины группы В (особенно В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и др.), инозин (рибоксин), инозит (также считается витамином группы В). На определенном этапе развития медицинской науки эти препараты были достаточно популярны, однако опыт их клинического применения показал низкую эффективность такой терапии. В первую очередь неуспех был связан с фармакологической необоснованностью использования данного класса лекарственных средств. Очевидно, что введение АТФ извне с фармакологической точки зрения не имеет значения, так как данный макроэрг образуется в организме в несравненно больших количествах. Использование его предшественника инозина (рибоксина) также не может гарантировать увеличение пула «готового» АТФ в клетках миокарда, поскольку и доставка деривата пурина, и его проникновение в клетку в условиях ишемии достаточно затруднено. Не установлено и состояние дефицита инозита в организме. Известно, что он встречается

в целых зернах, фруктах и растениях в виде гексафосфата или фитиновой кислоты, а также в других формах (овошах, мясе), поэтому его отсутствие в организме как макроэргического соединения фосфата клинически маловероятно.

Новым этапом метаболической терапии стало создание триметазидина — препарата, блокирующего в условиях гипоксии окисление СЖК. Уменьшение скорости окисления жирных кислот посредством триметазидина положительно влияет на обмен веществ ишемизированного миокарда, поскольку усиливается производство альтернативной энергии путем окисления глюкозы, намного эффективнее использующего кислород, количество которого ограничено. Кроме того, глюкоза не метаболизируется в лактат. На обоих этих механизмах основано цитопротективное действие триметазидина на ишемизированные клетки.

На сегодняшний день препарат достаточно хорошо изучен и широко используется в клинической практике. Недавно проведенный метаанализ 12 клинических исследований по применению триметазидина показал значительное уменьшение частоты ангинозных приступов у пациентов со стабильной стенокардией. Кардиопротекторные свойства препарата подтверждены также для острого инфаркта миокарда, чрескожной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования [12, 13].

Аналогичный механизм действия имеет получивший широкое распространение в странах СНГ милдронат, способный ограничивать перенос через мембраны митохондрий одних лишь длинноцепочечных жирных кислот, сохраняя при этом способность короткоцепочечных свободно проникать в митохондрии, окисляться и освобождать энергию.

Вторым относительно новым и перспективным направлением создания препаратов метаболического действия в противовес угнетению метаболизма СЖК является активация метаболизма глюкозы. Современными представителями этого класса метаболических модуляторов являются ранолазин и этомоксир. Частичный ингибитор окисления жирных кислот ранолазин, стимулирующий метаболизм глюкозы в миокарде, показал высокую антиишемическую активность у больных со стабильной стенокардией в качестве монотерапии (исследование MARISA) и в комбинации с  $\beta$ -адреноблокатором (CARISA) [10, 13]. Однако в нашей стране эти препараты не зарегистрированы.

Опыт использования триметазидина, милдроната и ранолазина доказал не только целесообразность, но и практическую возможность достижения антиишемического эффекта при использовании препаратов метаболического действия. Однако, хотя на фоне уменьшения интенсивности  $\beta$ -окисления СЖК и происходит относительное возрастание роли аэробного гликолиза, в силу сохранения гипоксического состояния последний может быть не вполне состоятелен. Также в условиях гипоксии и накопления пула СЖК может не принести результатов активация гликолиза. Отсутствие желаемого эффекта от стимуляции альтернативных путей синтеза макроэргов в значительной степени обусловлено некомпенсированной активацией СРО — универсального механизма повреждения клеточных систем в условиях гипоперфузии.

Участие свободных радикалов в сердечно-сосудистой патологии в настоящее время не оставляет сомнений. В частности, при стенокардии активация перекисных процессов обусловлена частыми ангинозными приступами, вызывающими гиперкатехоламинемия, стимулирующую

липолиз, в результате которого увеличивается содержание СЖК, являющихся доступным субстратом для окисления. При гипоксии (ишемии) миокарда окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов нарушаются (как бы не доходят до конца), в результате чего накапливаются промежуточные метаболиты цикла Кребса, крайне легко подверженные восстановлению с образованием свободных радикалов и перекисных соединений, угнетающих систему антиоксидантной защиты. В конечном итоге создается парадоксальная ситуация — уменьшение кислорода в клетке приводит к увеличению кислородных радикалов. Развивающаяся после каждого эпизода транзиторной ишемии реперфузия миокарда также сопровождается значительной активацией (в сотни раз) свободнорадикальных процессов и выбросом липопероксидов в кровоток. Выраженная активация процессов СРО и следующая за ней реакция тканей и систем организма получили название оксидантного стресса [6, 11].

Особенно значим этот момент у пациентов пожилого возраста, у которых один из ключевых патогенетических механизмов прогрессирования ИБС и развития ее осложнений связан именно с активацией свободнорадикального окисления (преимущественная роль активации СРО в патогенезе ИБС у лиц старшего возраста обусловлена доказанной значимостью перекисных процессов в механизме старения). В связи с этим терапию метаболическими препаратами у данной категории больных целесообразно сочетать с назначением лекарственных средств, обладающих антиоксидантным эффектом.

На сегодняшний день основными группами препаратов, способными противостоять оксидантному стрессу, являются:

- антиоксидантные средства, инактивирующие свободные радикалы и препятствующие их образованию;
- препараты, участвующие в восстановлении антиоксидантов;
- препараты, обладающие опосредованной антиоксидантной активностью.

Последние непосредственно не являются антиоксидантами, но способны либо активировать антиоксидантную систему, либо повышать эффективность природных антиоксидантов, либо препятствовать окислению потенциальных субстратов.

Следует отметить, что антиоксиданты достаточно редко включаются в схему лечения больных с коронарным атеросклерозом. Недостаточная популярность и отсутствие традиций их широкого применения в практической медицине во многом обусловлена отсутствием эффективных медикаментозных средств, обладающих антиоксидантной активностью и способных быстро уменьшить последствия оксидантного стресса. Реальные лекарственные формы, к сожалению, существуют только для витаминов, среди которых на практике широко применяются С и Е. Отношение к этим препаратам у врачей весьма двусмысленное. С одной стороны, патогенетическая обусловленность применения данного класса препаратов при ИБС не вызывает сомнений, а с другой — в проведенных организованных исследованиях (в основном они касались ИБС) не удалось убедительно доказать их эффективность [6].

Одной из возможных причин отсутствия доказательств эффективности витаминов как антиоксидантов может быть та, что эти вещества представляют собой естественные метаболиты человеческого организма, для которых существует своеобразный физиологический коридор концентрации присутствия в тканях и средах.

Если концентрация такого вещества ниже нормы, его дефицит сразу проявляется возникновением какой-либо дисфункции. В условиях нормального функционирования организма симптоматика передозировки витаминами может возникать, если их концентрация превышает норму. Для предупреждения подобных ситуаций служат системы инактивации и элиминации подобных веществ. В случае же возникновения патологического отклонения в процессе, который должен контролировать данное вещество, его избыточное количество, естественно, будет способствовать более быстрому и полному восстановлению нарушенных процессов. Однако увеличение концентрации витаминов в организме, как уже упоминалось, может происходить только до определенного предела, далее оно элиминируется или инактивируется. В силу чего достижение терапевтической концентрации данного вещества становится трудноосуществимым процессом.

Таким образом, перспективным направлением фармакологического поиска новых эффективных антиишемических препаратов является создание лекарственных форм, обладающих противоишемической, метаболической и антиоксидантной активностью, при этом имеющих минимальное количество побочных эффектов.

В качестве примера такого фармакологического средства отечественная фармацевтическая промышленность может предложить тиотриазолин – препарат, обладающий как метаболическим, так и антиоксидантным эффектом.

В основе противоишемического эффекта данного лекарственного средства лежит его способность усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ, стабилизировать метаболизм кардиомиоцитов. В то же время тиотриазолин активирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных участках миокарда. Тиотриазолин активирует антирадикальные ферменты (супероксиддисмутазу и каталазу, глутатионпероксидазу), способствует экономизации расхода токоферола. Препарат тормозит образование начальных и конечных продуктов реакции перекисного окисления липидов в патологически измененных тканях, тем самым защищает структурно-функциональную целостность мембран кардиомиоцитов, а также снижает чувствительность миокарда адренергическим кардиостимулирующим воздействием катехоламинов и препятствует прогрессивному угнетению сократительной функции миокарда. Тиотриазолин повышает устойчивость кардиомиоцитов к гипоксии [8].

Эффективность данного препарата доказана значительным числом экспериментальных и клинических исследований [3-5, 8], однако опыт его применения у лиц пожилого возраста пока ограничен. В то же время изучение антиишемической активности тиотриазолина у данного контингента очень важно, поскольку, как уже было указано, лица пожилого возраста составляют основную группу риска по частоте развития и неблагоприятному прогнозу течения ИБС.

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение антиишемической эффективности тиотриазолина (производство корпорации АРТЕРИУМ, Украина) у больных ИБС пожилого возраста. В качестве препарата сравнения был использован рибоксин.

## Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 50 больных в возрасте 60-74 лет (средний возраст –  $67,5 \pm 4,5$  года) с диагнозом «ИБС: стабильная стенокардия II-III ФК СН I». Всем пациентам в исходном состоянии провели тредмил-тест и суточное мониторирование ЭКГ на аппарате CUSTO (Siemens, Германия). После первичного обследования их разделили по принципу случайной выборки на 2 подгруппы по 25 человек, первой из которых был назначен тиотриазолин 2,5% в дозе 4 мл в виде курса внутривенных инъекций (10 инъекций) с последующим переходом на таблетированный прием препарата в дозе 60 мг/сут в течение 3 месяцев. Второй группе после первичного обследования был назначен рибоксин 2% в дозе 4 мл в виде курса внутривенных инъекций (10 инъекций) с последующим переходом на таблетированный прием препарата в суточной дозе 60 мг в течение 3 месяцев.

В качестве базисной терапии все больные получали  $\beta$ -адреноблокаторы и нитропрепараты по требованию.

После курса лечения было проведено повторное обследование с оценкой антиишемической эффективности тиотриазолина и рибоксина.

Данные обработаны с использованием статистического пакета программы Excel.

## Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным данным, все больные хорошо перенесли метаболическую терапию обоими препаратами, однако выраженность антиишемического эффекта при использовании тиотриазолина и рибоксина оказалась различной.

Так, согласно результатам тредмил-теста, тиотриазолин достоверно увеличивал длительность нагрузки и максимально достижимую на пике нагрузки частоту сердечных сокращений (ЧСС), при этом уменьшая суммарный средний уровень смещения сегмента ST и уровень систолического артериального давления (АД) (табл. 1). Рибоксин, односторонне влияя на длительность нагрузки, в отличие от тиотриазолина, значительно менее выражено воздействовал на уровень суммарного смещения сегмента ST и максимальную ЧСС и практически не влиял на уровень АД на пике нагрузки (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что тиотриазолин обладает достоверным антиишемическим эффектом, и работа миокарда становится более экономной. При этом антиишемическая эффективность рибоксина оказалась ожидаемо достоверно ниже, и экономизации работы сердечной деятельности на фоне данного вида метаболической терапии не наблюдалось.

Таблица 1. Влияние тиотриазолина и рибоксина на уровень нагрузки больных ИБС пожилого возраста (по данным тредмил-теста)

Показатель	Тиотриазолин		Рибоксин	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общая продолжительность нагрузки, мин	$2,51 \pm 0,22$	$3,47 \pm 0,17^*$	$2,47 \pm 0,09$	$2,84 \pm 0,13^*$
Средняя суммарная депрессия сегмента ST, мм	$1,71 \pm 0,03$	$0,87 \pm 0,06^*$	$1,81 \pm 0,14$	$1,63 \pm 0,12^*$
Достигнутая ЧСС, % от максимальной	$73,8 \pm 3,2$	$85,6 \pm 2,1^*$	$76,9 \pm 4,7$	$81,7 \pm 3,2$
Уровень систолического АД, мм рт. ст.	$167,5 \pm 3,9$	$154,6 \pm 3,2^*$	$162,5 \pm 5,2$	$158,7 \pm 4,8$

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей до и после лечения в каждой группе.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

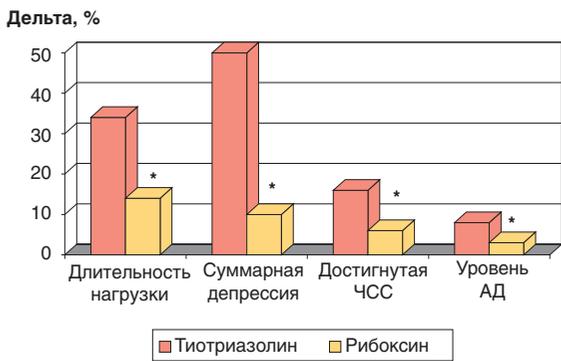


Рис. 1. Сравнительная эффективность тиотриазолина и рибоксина у больных ИБС пожилого возраста (по данным тредмил-теста)

Примечание: \* – p < 0,05 при сравнении влияния тиотриазолина и рибоксина.

Результаты нагрузочного теста были подтверждены данными суточного мониторирования ЭКГ, согласно которым на фоне приема тиотриазолина отмечалось достоверное уменьшение времени суточной ишемии миокарда и длительности отдельных эпизодов ишемии. Также заслуживает внимания уменьшение частоты желудочковых (ЖЭС) и суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ), позволяющее говорить об улучшении электрофизиологических характеристик миокарда на фоне терапии тиотриазолином.

При этом рибоксин, оказав позитивное влияние на продолжительность суточной ишемии, практически не повлиял на длительность отдельных эпизодов ишемии миокарда и не оказал достоверного влияния на частоту и характер нарушений сердечного ритма (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2. Антиишемическая и антиаритмическая активность тиотриазолина и рибоксина у больных ИБС пожилого возраста (по данным суточного мониторирования ЭКГ)

Показатель	Тиотриазолін		Рибоксин	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Длительность ишемии в сутки, мин	34,5 ± 2,2	14,6 ± 1,7*	31,6 ± 2,6	23,4 ± 2,1*
Средняя длительность эпизодов ишемии, мин	10,2 ± 0,7	4,6 ± 0,2*	9,7 ± 0,6	8,9 ± 1,1
Количество ЖЭС	384,5 ± 9,2	176,6 ± 11,7*	321,6 ± 34,6	286,5 ± 22,1
Количество СВЭ	214,6 ± 9,1	148,3 ± 11,2*	327,2 ± 16,5	298,4 ± 17,1

Примечание: \* – p < 0,05 при сравнении показателей до и после лечения в каждой группе.

**Выводы**

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сделать следующие выводы:

1. Тиотриазолін является эффективным средством метаболической терапии, обладающим антиишемической и антиаритмической активностью.
2. Антиишемическая эффективность тиотриазолина значительно превышает антиишемическую эффективность рибоксина в терапии больных ИБС пожилого возраста.
3. Учитывая хорошую переносимость, эффективность и безопасность, тиотриазолін может быть рекомендован в качестве средства метаболической терапии для лечения ИБС у лиц пожилого возраста.

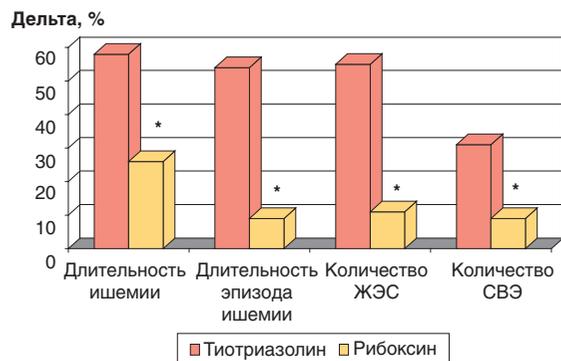


Рис. 2. Сравнительная эффективность тиотриазолина и рибоксина у больных ИБС пожилого возраста (по данным суточного мониторирования ЭКГ)

Примечание: \* – p < 0,05 при сравнении влияния тиотриазолина и рибоксина.

**Литература**

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия поврежденных миокарда, обусловленного ишемией: Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Украинский кардиологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 86-92.
2. Бобров В.О., Кулішов С.К. Адаптаційні ішемічні та реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії. – Полтава: Дивосвіт, 2004. – 240 с.
3. Боярская Л.Н., Мазур В.И., Солодова И.В. и соавт. Тиотриазолін в комплексном лечении функциональных заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей и подростков // Провизор. – 2003. – № 6. – С. 22-23.
4. Визир А.Д., Березин А.Е., Крайдашенко О.В. Влияние тиотриазолина на состояние кардиогемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с явлениями недостаточности кровообращения // Украинский кардиологический журнал. – 1996. – № 4. – С. 15-17.
5. Геруш О.В., Косуба Р.Б., Піняжко О.Р. Реальні ефекти тиотриазоліну: Методичні рекомендації. – К., 2003. – 21 с.
6. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 70-74.
7. Дунаев В.В., Белай И.М., Мазур А.И., Тишкин В.С. Оценка фармакодинамических эффектов тиотриазолина при гиперлипидемии / Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: 36. наук. статей. – Запоріжжя, 2002. – Вип. 8. – С. 70-73.
8. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименковский Б.С., Стец В.Р. Тиотриазолін: фармакологические аспекты и клиническое применение. – Запорожье, 2005. – 160 с.
9. Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // Eur Heart J. – 1999. – Vol. 1. – P. 40-48.
10. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. et al. for the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 309-316.
11. Dhalla N.S., Temsah R.M., Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular disease // J Hypertension. – 2000. – Vol. 18. – P. 655-673.
12. Di Napoli P., Taccardi A.A., Barsotti A. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P. 161-165.
13. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 634-641.

\*\*\*

# «ЧЕЛОВЕК и ЛЕКАРСТВО - Украина» национальная эндокринологическая неделя

ПОД ПАТРОНАТОМ КАБИНЕТА МИНИСТРОВ УКРАИНЫ

14 ноября 2007 г. в 11:00 в Красном зале «Дома Кино» (ул. Саксаганского, 6), ст. метро «Дворец спорта»

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- 1. Школа для практикующих врачей по специальности "Остеопороз и диабет — эпидемии XXI века"**
  - Инновационный подход к лечению постменопаузального остеопороза
  - Костные маркеры при остеопорозе
  - Профилактика и лечение первичного остеопороза
  - Диабетическая остеопения: клинические эффекты и перспективы лечения
- 2. Круглый стол "Заболевания щитовидной железы и паращитовидных желез"**
  - Клинико-морфологическая характеристика и патоморфоз заболеваний щитовидной железы
  - Тиреотоксикоз: что нового в известной проблеме
  - Гипотиреоз как фактор сердечно-сосудистого риска: есть ли доказательства
  - Новые ультразвуковые технологии в оценке заболеваний щитовидной железы
  - Достоверность биопсий узла щитовидной железы с использованием тонкой иглы
- 3. Секционное заболевание "Новые возможности в лечении сахарного диабета"**
  - Фармакотерапевтические основы эффективной инсулинотерапии
  - Гипергликемические пики и гипогликемические долины. Проблемы и пути решения
  - Осложнения сахарного диабета
  - Роль питания в комплексной терапии сахарного диабета
- 4. Научная секция "Метаболический синдром — существует ли решение проблемы"**
  - Метаболический синдром: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения
- Артериальная гипертония и метаболический синдром: целесообразно ли назначение бета-адреноблокаторов?
  - Патогенез эректильной дисфункции у больных метаболическим синдромом
  - Пути в постановке диагноза и выбор патогенетически обоснованного лечения ожирения
  - Современная терапия ожирения: решение эстетических проблем или путь к снижению смертности
- 5. Симпозиум "Современные подходы в лечении поражений нижних конечностей у больных с сахарным диабетом"**
  - Диагностика и фармакотерапия диабетической нейропатии
  - Коагуляционные нарушения и их коррекция у больных с тяжелыми формами синдрома диабетической стопы
  - Современные средства для лечения трофических язв у больных сахарным диабетом
  - Диабетическая стопа: неизбежна ли операция? Реалии и перспективы
- 6. Конференция "Рак щитовидной железы"**
  - Возможности доклинической диагностики заболевания и патогенез заболевания
  - Клинико-морфологическая характеристика и особенности течения дифференцированных форм рака щитовидной железы
  - Прогноз и терапевтическая тактика лечения
  - Место хирургии в современном лечении больных данной патологией
  - Загадки рака щитовидной железы, споры вокруг ведения этих больных

Здоров'я України  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Генеральный информационный спонсор

Therapia  
Українська медична газета

Генеральный научный партнер

НОВОСТИ  
МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Главный информационный спонсор

Українська Медична Газета  
UMN  
The Ukrainian Medical Newspaper

Главный научный медиа-партнер

Профессор  
Преображенский

Почетный научный спонсор

МІСТЕЦТВО  
ЛІКУВАННЯ  
ІСКУССТВО ЛЕЧЕНИЯ

Главный научно-информационный спонсор

COMCON Pharma Ukraine

Аналитический партнер

В.И. Черний, Е.В. Черний, И.И. Зинкович, Т.В. Островая, А.С. Герасименко,  
Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького

## Особенности биоэлектрической активности мозга в острейшем периоде восстановления после ишемического вертебробазиллярного инсульта под влиянием блокады кальциевых каналов

**П**о данным Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает третье место среди причин смерти взрослого населения планеты после болезней сердца и онкологических заболеваний. Высока степень инвалидизации больных, перенесших инсульт: лишь 20% из них возвращаются к труду, 60% — остаются инвалидами и 20% — нуждаются в постороннем уходе [2, 3, 13].

К настоящему времени доказана особая роль ионов кальция в механизмах формирования недостаточности мозгового кровообращения. Снижение мозговой перфузии, очаговая ишемизация мозга вызывают сложный каскад патобиохимических процессов, приводящих к развитию структурных повреждений нейронов и формированию инфаркта мозга [3]. Комбинация паралича потенциалзависимых (энергозависимых) ионных насосов и ацидоза обуславливает деполяризацию мембран нейронов. Одним из последствий этих нарушений является поток ионов кальция в клетку в соответствии с его концентрационным градиентом. Результаты исследования Лунда позволили ввести в клиническую практику блокатор кальциевых каналов, тропный именно к мозговым сосудам, — нимодипин [4, 15].

Современные представления о механизмах повреждающего действия острой церебральной ишемии связаны с пониманием сложных соотношений между сосудистым обеспечением и морфофункциональным состоянием тканей головного мозга [3]. Значение показателей биоэлектрической активности коры головного мозга в оценке функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) пациентов с поражениями мозга различного генеза широко известно [1, 2, 5, 6, 9]. Применение метода интегрального количественного анализа ЭЭГ позволяет разработать математические модели острого нарушения мозгового кровообращения различных локализаций и генеза, изучить их изменение в связи с применением антагонистов кальция для коррекции  $Ca^{2+}$ -индуцированной эксайтотоксичности [9, 15].

Целью данного исследования стало изучение особенностей изменений электрической активности головного мозга у пациентов в острейшем периоде восстановления после ишемического инсульта (ИИ) в вертебробазиллярном бассейне (ВББ) с помощью метода интегрального количественного анализа целостного ЭЭГ-паттерна с дальнейшей разработкой математической модели биоэлектрической активности головного мозга при ишемическом поражении и определением ее изменений в связи с применением антагонистов кальция для коррекции  $Ca^{2+}$ -индуцированной эксайтотоксичности.

### Материалы и методы исследования

Представлены результаты исследования 23 пациентов в возрасте 58-76 лет в течение 7 суток после ИИ в ВББ. Тромботический ИИ предположительно зарегистрирован у 9 больных, эмболический — у 2 и гемодинамический — у 12.

В контрольную группу (КГ) включены 12 условно соматически и неврологически здоровых добровольцев в возрасте 51-62 лет без клинических признаков цереброваскулярной патологии.

Для оценки функции ЦНС проведены клиническое и неврологическое обследование [2, 3, 9, 11, 13, 19]. Регистрация биопотенциалов мозга осуществлялась с помощью нейрофизиологического комплекса, состоящего из 8-канального электроэнцефалографа фирмы Medicor, персонального компьютера с аналогово-цифровым преобразователем и специальным программным обеспечением Brain mapping для хранения и обработки электроэнцефалограмм.

ЭЭГ-исследования выполняли за 30 минут до введения, на фоне введения и через 30 минут после введения нимодипина внутривенно капельно с помощью инфузомата со скоростью 1 мг/ч [15].

Протокол записи ЭЭГ включал регистрацию биопотенциалов головного мозга пациентов в покое с последующей ахроматической ритмической фотостимуляцией на частотах 2, 5 и 10 Гц. Изучены показатели абсолютной мощности ( $мкВ/\sqrt{Гц}$ ), относительной мощности (%) для  $\delta$ - (1-4 Гц),  $\theta$ - (5-7 Гц),  $\alpha$ - (8-12 Гц),  $\alpha_1$ - (9-11 Гц),  $\beta_1$ - (13-20 Гц) и  $\beta_2$ -частотных (20-30 Гц) диапазонов ЭЭГ. Для объективизации оценки использовали метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна. Разработанные интегральные коэффициенты (ИК) дали возможность провести оценку спектральной мощности всех частотных диапазонов и определить значимость отдельных частотных спектров в формировании целостного паттерна ЭЭГ [9, 10, 12].

Первые четыре коэффициента составлены с учетом наличия в программе Brain mapping двух  $\alpha$ - (полоса 8-12 Гц —  $\alpha$ -ритм и только часть ее — 9-11 Гц —  $\alpha_1$ -поддиапазон) и двух  $\beta$ -диапазонов (14-25 Гц —  $\beta_1$ -ритм, более 25 Гц —  $\beta_2$ -активность). При этом  $\beta_1$ -ритм рассматривался в двух коэффициентах: в 1-м  $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$  и 3-м  $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha_1 + \beta_2)$  — как патологический, а во 2-м  $(\delta + \theta)/(\alpha + \beta_1 + \beta_2)$  и 4-м ИК  $(\delta + \theta)/(\alpha + \beta_1 + \beta_2)$  — как характерный для нормы.

Семь коэффициентов отражали взаимосвязь  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -диапазонов (5-й ИК –  $\beta_1/\beta_2$ ), соотношения  $\theta$ - и  $\delta$ -ритмов (6-й ИК –  $\theta/\delta$  и 11-й ИК –  $\delta/\theta$ ) и взаимосвязь  $\theta$ - и  $\delta$ -активности с  $\alpha$ - и  $\alpha_1$ -частотными диапазонами (7-й ИК –  $\theta/\alpha$ , 8-й –  $\theta/\alpha_1$ , 9-й –  $\delta/\alpha$  и 10-й –  $\delta/\alpha_1$ ).

Три последующих коэффициента представляют собой показатели межполушарной асимметрии между левой (L) и правой (R) гемисферами: 12-й ИК –  $(\Sigma[(L-R)/L])$ , 12p (pathologic – патологический) ИК –  $(\Sigma[(\delta_L + \theta_L + \beta_{1L}) - (\delta_R + \theta_R + \beta_{1R})]/(\delta_L + \theta_L + \beta_{1L}))$  и 12n (normal – нормальный) ИК –  $(\Sigma[(\alpha_L + \beta_{2L}) - (\alpha_R + \beta_{2R})]/(\alpha_L + \beta_{2L}))$ . Причем 12p коэффициент позволяет оценить, формируется ли межполушарная асимметрия за счет так называемых патологических ритмов, а 12n – выявить степень участия в формировании межполушарной асимметрии нормальных ритмов.

Последний 14-й ИК ( $\alpha/\alpha_1$ ) характеризует соотношения спектральной мощности всего  $\alpha$ -диапазона (8-12 Гц) к более узкой его полосе  $\alpha_1$  (9-11 Гц).

Параллельно ЭЭГ-паттерны исследовали методом систематизации, классификации и кодирования электроэнцефалограмм человека (классификация Е.А. Жирмунской и В.С. Лосева) [5].

Все полученные данные обрабатывали с использованием методов математической статистики [8].

### Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты были разделены, исходя из особенностей ЭЭГ-паттерна при первом исследовании, на две подгруппы. У 11 человек (1-я подгруппа) выявлена правополушарная асимметрия ЭЭГ-мощности (12-й ИК –  $\Sigma[(L-R)/L] - \leq 0$ ), у 12 исследуемых (2-я подгруппа) – левополушарная асимметрия (12-й ИК –  $\Sigma[(L-R)/L] - > 0$ ).

При анализе ЭЭГ-паттернов у пациентов с ИИ в ВББ в 1-й подгруппе исследуемых методом систематизации, классификации и кодирования электроэнцефалограмм человека установлено, что у 11 лиц, которые находились в состоянии сопора-комы I, встречались преимущественно ЭЭГ-паттерны 11-14 групп IV типа (дезорганизованный с преобладанием  $\alpha$ -активности) [5]. Средний номер группы по классификации Е.А. Жирмунской, В.С. Лосева составил 12,2; глубина нарушения сознания по шкале комы Глазго – в среднем 9 баллов.



Рис. 1. Показатели абсолютной спектральной мощности (мкВ/√Гц) при ишемическом поражении в вертебробазилярном бассейне в 1-й подгруппе исследуемых

Во 2-й подгруппе исследуемых установлено, что у 12 человек, которые находились в состоянии комы I-II, отмечены преимущественно ЭЭГ-паттерны 13-17 групп V типа (дезорганизованный с преобладанием  $\theta$ - и  $\delta$ -активности) по классификации Е.А. Жирмунской, В.С. Лосева [5], которые мы расценивали как значительно нарушенные. Среднее арифметическое групп ЭЭГ по указанной классификации, которое было получено до начала исследования, составило 14,75; глубина нарушения сознания по шкале комы Глазго в среднем по группе – 8,62.

Для 1-й подгруппы исследуемых (рис. 1) типично отсутствие достоверных различий ( $p > 0,05$ ) с уровнями КГ-показателей абсолютной спектральной мощности (АСМ) в  $\delta$ -,  $\theta$ - и  $\beta_2$ -частотных диапазонах. Выявлено снижение ( $p < 0,05$ ) значений АСМ  $\alpha$ -диапазона относительно данных в КГ на 55,5% в левой гемисфере и на 68,1% в правой полушарии.

По сравнению с данными КГ отмечается снижение ( $p < 0,05$ ) уровней АСМ  $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -активности на 56,8 и 73,9% справа и на 28,2 и 42,4% слева соответственно (рис. 1). После введения нимодипина у пациентов данной подгруппы выявлено повышение ( $p < 0,05$ ) уровня правосторонней АСМ в  $\delta$ -волновом диапазоне на 38,1% и показателя правополушарной АСМ  $\theta$ -ритма на 30,8%

Таблица 1. Уровни интегральных коэффициентов при ишемическом поражении в вертебробазилярном бассейне до и после введения препарата (1-я подгруппа исследуемых)

Интегральные коэффициенты (kfc)	КГ справа (M ± m) (n = 12)	До введения справа (M ± m) (n = 11)	После введения справа (M ± m) (n = 11)	КГ слева (M ± m) (n = 12)	До введения слева (M ± m) (n = 11)	После введения слева (M ± m) (n = 11)
1 kfc $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$	2,01 ± 0,1 <sup>1,2</sup>	3,14 ± 0,3 <sup>1,2</sup>	3,88 ± 0,4 <sup>1,2</sup>	1,68 ± 0,1 <sup>1,2</sup>	2,46 ± 0,2 <sup>1,2,3</sup>	2,89 ± 0,2 <sup>1,2,3</sup>
2 kfc $(\delta + \theta)/(\alpha + \beta_1 + \beta_2)$	1,27 ± 0,1 <sup>1,2</sup>	1,98 ± 0,2 <sup>1,3</sup>	2,47 ± 0,2 <sup>1,2,3</sup>	1,11 ± 0,1 <sup>1,2</sup>	1,66 ± 0,2 <sup>1</sup>	1,99 ± 0,2 <sup>1,2</sup>
3 kfc $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha_1 + \beta_2)$	1,78 ± 0,1 <sup>1</sup>	2,67 ± 0,3 <sup>1,3</sup>	3,41 ± 0,3 <sup>1,3</sup>	1,78 ± 0,1 <sup>1</sup>	2,75 ± 0,3 <sup>1,3</sup>	3,47 ± 0,35 <sup>1,3</sup>
4 kfc $(\delta + \theta)/(\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2)$	1,14 ± 0,1 <sup>1</sup>	1,75 ± 0,2 <sup>1,3</sup>	2,28 ± 0,2 <sup>1,3</sup>	1,14 ± 0,1 <sup>1</sup>	1,8 ± 0,17 <sup>1,3</sup>	2,28 ± 0,22 <sup>1,3</sup>
5 kfc $\beta_1/\beta_2$	1,91 ± 0,1	1,7 ± 0,12	1,55 ± 0,12 <sup>1</sup>	1,91 ± 0,1 <sup>1</sup>	1,6 ± 0,11 <sup>1</sup>	1,7 ± 0,12
6 kfc $\theta/\delta$	0,97 ± 0,03	0,99 ± 0,1	0,92 ± 0,06	1 ± 0,04	0,92 ± 0,04	0,91 ± 0,07
7 kfc $\theta/\alpha$	1 ± 0,05 <sup>1,2</sup>	1,79 ± 0,14 <sup>1,2,3</sup>	2,24 ± 0,2 <sup>1,2,3</sup>	0,83 ± 0,05 <sup>1,2</sup>	1,29 ± 0,12 <sup>1,2</sup>	1,45 ± 0,1 <sup>1,2</sup>
8 kfc $\theta/\alpha_1$	0,88 ± 0,07 <sup>1</sup>	1,47 ± 0,17 <sup>1,3</sup>	1,85 ± 0,15 <sup>1,3</sup>	0,89 ± 0,08 <sup>1</sup>	1,5 ± 0,17 <sup>1</sup>	1,81 ± 0,16 <sup>1</sup>
9 kfc $\delta/\alpha$	1,07 ± 0,07 <sup>1,2</sup>	1,87 ± 0,19 <sup>1,2,3</sup>	2,72 ± 0,4 <sup>1,2,3</sup>	0,85 ± 0,06 <sup>1,2</sup>	1,46 ± 0,17 <sup>1,2</sup>	1,75 ± 0,2 <sup>1,2</sup>
10 kfc $\delta/\alpha_1$	0,95 ± 0,08 <sup>1</sup>	1,57 ± 0,23 <sup>1,3</sup>	2,2 ± 0,26 <sup>1,3</sup>	0,92 ± 0,08 <sup>1</sup>	1,72 ± 0,25 <sup>1</sup>	2,21 ± 0,28 <sup>1</sup>
11 kfc $\delta/\theta$	1,06 ± 0,04	1,05 ± 0,06	1,16 ± 0,07	1,04 ± 0,04	1,11 ± 0,05	1,19 ± 0,07 <sup>1</sup>
14 kfc $\alpha/\alpha_1$	0,86 ± 0,04 <sup>2</sup>	0,8 ± 0,06 <sup>2</sup>	0,86 ± 0,05	1,06 ± 0,05 <sup>2</sup>	1,15 ± 0,06 <sup>2</sup>	1,24 ± 0,08 <sup>1</sup>

Примечания: <sup>1</sup> – достоверность различий с КГ ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – достоверность различий показателей справа и слева ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> – достоверность различий значений до и после введения препарата ( $p < 0,05$ ).

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

по сравнению со значениями КГ. Уровни АСМ  $\alpha$ -диапазона справа – на 53,7%, слева – на 50,6% и  $\alpha_1$ -поддиапазона справа – на 70,9%, слева – на 80,3% были ниже ( $p < 0,05$ ), чем у добровольцев КГ.

Как и в КГ, у пациентов данной подгруппы отмечалась асимметрия ( $p < 0,05$ ) уровней АСМ  $\delta$ - и  $\beta_2$ -ритмов на 24,8 и 31,1% соответственно, правосторонние показатели выше, чем левополушарные.

Сравнивая значения показателей АСМ до и после введения препарата, следует отметить отсутствие достоверных различий между уровнями АСМ во всех исследуемых частотных диапазонах (рис. 1). Это связано с высоким уровнем вариабельности АСМ у пациентов данной подгруппы и значительными показателями дисперсии средних групповых значений.

Более показательны в данном случае изменения ИК (табл. 1).

По сравнению с показателями КГ у пациентов данной подгруппы выявлено билатеральное повышение ( $p < 0,05$ ) уровней большинства исследуемых ИК при первом исследовании (табл. 1). Показатели 1-го ( $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$ ), 2-го ( $(\delta + \theta)/(\alpha + \beta_1 + \beta_2)$ ), 3-го ( $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha_1 + \beta_2)$ ) и 4-го ( $(\delta + \theta)/(\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2)$ ) ИК увеличились на 46,4-57,9% ( $p < 0,05$ ); 7-го ( $\theta/\alpha$ ) и 8-го ( $\theta/\alpha_1$ ) – на 65,9-67,1%; 9-го ( $\delta/\alpha$ ) и 10-го ( $\delta/\alpha_1$ ) – на 72,6-73,1%.

Уровни 6-го ( $\theta/\delta$ ), 11-го ( $\delta/\theta$ ) и 14-го ( $\alpha/\alpha_1$ ) ИК не отличались от показателей в КГ. Сохранялась асимметрия ИК, свойственна КГ: справа уровень 1-го ИК на 27,6%, значения 7-го – на 38,8%, а показатель 9-го – на 28,1% выше соответствующих левополушарных показателей. Отмечалась левополушарная асимметрия ( $p < 0,05$ ) 14-го показателя ( $\alpha/\alpha_1$ ), составляющая 43,8%.

Под влиянием блокады кальциевых каналов (после введения препарата) уровни ИК 6-го ( $\theta/\delta$ ) симметричного, суммарного и правополушарного 14-го ( $\alpha/\alpha_1$ ) и левостороннего 5-го ( $\beta_1/\beta_2$ ), как отмечено в таблице 1, не имели достоверных различий с показателями КГ.

Максимально возрасли по сравнению с КГ значения ИК 8-го ( $\theta/\alpha_1$ ) – в 2 раза, 9-го ( $\delta/\alpha$ ) – в 2,3 раза и 10-го ( $\delta/\alpha_1$ ) – в 2,4 раза. Также наблюдается рост ( $p < 0,05$ ) 1-го ( $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$ ) и 2-го ( $(\delta + \theta)/(\alpha + \beta_1 + \beta_2)$ ) коэффициентов на 72-94,5% преимущественно за счет правополушарных показателей. Синхронно в обеих гемисферах повышались уровни 3-го ( $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha_1 + \beta_2)$ ) и 4-го ( $(\delta + \theta)/(\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2)$ ) ИК в 1,9-2 раза по сравнению с КГ. Значительно выше были ( $p < 0,05$ ) уровни КГ значения 7-го коэффициента ( $\theta/\alpha$ ): справа он возрстал в 2,2 раза, слева – только на 74,5%. Выявлено снижение ( $p < 0,05$ ) уровня правополушарного 5-го ИК, значение которого на 23,2% меньше, чем в КГ.

Таким образом, у пациентов 1-й подгруппы после введения препарата сохраняются тенденции асимметрии показателей ИК, типичные для КГ: правополушарные значения 1, 2, 7 и 9-го коэффициентов превышают ( $p < 0,05$ ) левосторонние на 34,3; 24,1; 54,5 и 55,4% соответственно.

При сравнении значения ИК до и после введения препарата нимодипина (табл. 1) выявлен выраженный рост ( $p < 0,05$ ) уровней ИК правой гемисферы. Значения 2-го коэффициента увеличиваются на 24,7%, 3-го – на 27,7%, 4-го – на 30,3%, 7-го – на 25,1%, 8-го – на 25,9%. Максимально возрастают ( $p < 0,05$ ) правосторонние

Таблица 2. Уровень интегральных коэффициентов асимметрии при ишемическом поражении в вертебробазилярном бассейне до и после введения препарата (1-я подгруппа исследуемых)

Интегральные коэффициенты (kfc)	КГ (M ± m) (n = 12)	До введения (M ± m) (n = 11)	После введения (M ± m) (n = 11)
12 kfc $\Sigma(L-R)/L$	- 0,12 ± 0,03	- 0,16 ± 0,03 <sup>2</sup>	- 0,23 ± 0,04 <sup>1,2</sup>
12p kfc $\Sigma((\delta_L + \theta_L + \beta_{1L}) - (\delta_R + \theta_R + \beta_{1R})) / ((\delta_L + \theta_L + \beta_{1L}) + (\delta_R + \theta_R + \beta_{1R}))$	- 0,13 ± 0,03	- 0,14 ± 0,05 <sup>2</sup>	- 0,24 ± 0,05 <sup>1,2</sup>
12n kfc $\Sigma((\alpha_L + \beta_{2L}) - (\alpha_R + \beta_{2R})) / ((\alpha_L + \beta_{2L}) + (\alpha_R + \beta_{2R}))$	0,07 ± 0,02	0,11 ± 0,04 <sup>2</sup>	0,04 ± 0,03 <sup>2</sup>

Примечания: <sup>1</sup> – достоверность различий с КГ ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – достоверность различий показателей до и после введения препарата ( $p < 0,05$ ).

показатели 9-го и 10-го ИК – на 45,5 и 40,1% соответственно. Слева выявлено увеличение ( $p < 0,05$ ) уровней 1-го (на 17,5%), 3-го (на 26,2%) и 4-го (на 26,7%) ИК после введения препарата.

Характеристики межполушарной асимметрии при ишемическом поражении в ВББ (1-я подгруппа) существенно не отличались от значений КГ (табл. 2). Установлена правосторонняя асимметрия (12-й ИК  $\Sigma(L-R)/L = - 0,16 \pm 0,02$ ), которая связана с правополушарной асимметрией значений 12p ИК ( $- 0,14 \pm 0,05$ ), что свидетельствует о генерализации медленно-волновой активности как в  $\delta$ -, так и  $\theta$ -диапазонах. Показатель 12n ИК ( $0,11 \pm 0,04$ ) свидетельствует о преобладании АСМ  $\alpha$ - и  $\beta_2$ -частотных диапазонов в левом полушарии (табл. 2). Под влиянием блокатора кальциевых каналов – нимодипина – правополушарную асимметрию ЭЭГ-активности в данной подгруппе исследуемых формируют патологические  $\delta$ - и  $\beta_1$ -ритмы. Следует отметить, что значения 12-го коэффициента превышают уровень КГ в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). Таким образом, рост правополушарной асимметрии после введения препарата следует считать значимым ЭЭГ-коррелятом фармакокоррекции ЦНС на введение блокатора кальциевых каналов – нимодипина.

Во 2-й подгруппе исследуемых при ишемическом поражении в ВББ выявлены следующие отличия ( $p < 0,05$ ) показателей АСМ от уровней КГ: правосторонние значения АСМ в  $\alpha$ -диапазоне и  $\alpha_1$ -поддиапазоне снижены ( $p < 0,05$ ) в 2 и 2,2 раза соответственно. Максимальное угнетение ЭЭГ-активности справа типично для  $\beta_1$ -диапазона, уровень АСМ которого ниже ( $p < 0,05$ ) в 2,9 раза по сравнению с КГ. Аналогичные изменения выявлены и в левом полушарии: показатели АСМ  $\alpha$ -,  $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -ритмов ниже ( $p < 0,05$ ), чем в КГ в 2,15; 2,23 раза и на 52,3% соответственно. Отмечается также рост ( $p < 0,05$ ) левополушарного уровня АСМ  $\delta$ -активности по сравнению с КГ на 32,9%.

Под влиянием блокады кальциевых каналов у данной категории пациентов выявлено отсутствие достоверных различий с правополушарными уровнями АСМ в КГ всех исследуемых диапазонов (рис. 2). В левом полушарии повышаются ( $p < 0,05$ ) показатели АСМ  $\delta$ - (на 81,9%) и  $\theta$ -ритмов (в 2,03 раза) по сравнению с КГ. Следует отметить высокий уровень вариабельности показателей АСМ во всех диапазонах у пациентов данной подгруппы.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При сравнении значений ЭЭГ-показателей во 2-й подгруппе исследуемых до и после введения препарата выявлены следующие изменения. В обоих полушариях головного мозга увеличивались ( $p < 0,05$ ) уровни АСМ в  $\theta$ - (справа – на 67,2%, слева – на 83,9%),  $\alpha$ - (справа – в 2,6 раза, слева – в 2,3 раза),  $\beta_1$ -частотных (справа – на 86,6%, слева – в 2,2 раза) диапазонах. В  $\alpha_1$ -поддиапазоне значения АСМ справа возросли ( $p < 0,05$ ) в 2,2 раза, слева – в 2,6 раза.

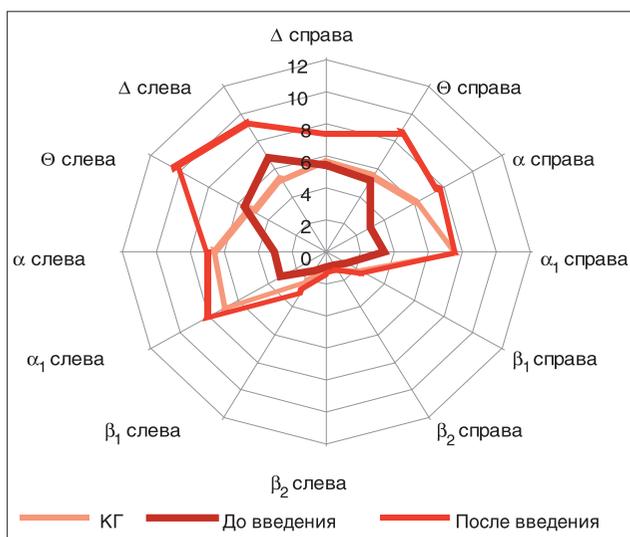


Рис. 2. Значения показателей абсолютной спектр-мощности (мкВ/Гц) при ишемическом поражении в вертебробазилярном бассейне во 2-й подгруппе исследуемых

У исследуемых 2-й подгруппы более выраженные отличия исходных значений ИК от показателей КГ отмечались в левом полушарии, в 2-2,6 раза увеличены ( $p < 0,05$ ) значения левосторонних 1, 2, 4, 7, 8, 9 и 10-го коэффициентов, правостороннего 3-го ИК (табл. 3). Выявлены умеренное снижение ( $p < 0,05$ ) слева уровней 5-го ( $\beta_1/\beta_2$ ) – на 21,5% и 6-го ИК ( $\theta/\delta$ ) – на 16,04% и тенденция к росту ( $p > 0,05$ ) уровня 11-го ИК – на 19,2% слева. Под влиянием ингибиторов кальциевых каналов правосторонние значения 5, 6, 11 и 14-го ИК не имеют достоверных различий ( $p > 0,05$ ) с КГ (табл. 3). Отмечался рост уровней ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями КГ 1-го (на 32,3% справа и на 81,5% слева) 2-го (на 35,4% справа и на 81,1% слева), 3-го (на 48,9% справа и на 66,9% слева), 4-го (на 50,9% справа и на 72,8% слева), 7-го (на 47% справа и на 95,2% слева),

8-го (на 65,9% справа и на 76,4% слева), 9-го (на 47% справа и в 2,1 раза слева) и 10-го ИК (на 51,6% справа и на 97,8% слева). То есть по сравнению с данными КГ максимально возрастают ( $p < 0,05$ ) значения 1, 2, 7, 9 и 10-го коэффициентов в левой гемисфере.

Изменения ИК при их сравнении до и после воздействия нимодипина преимущественно носили характер тенденции к снижению (табл. 3). Выявлен рост ( $p < 0,05$ ) на 29,3% левостороннего показателя 5-го ИК. Это обусловлено преобладанием в  $\beta$ -диапазоне ЭЭГ низкочастотного ритма у пациентов данной подгруппы после применения нимодипина. Отмечалось снижение ( $p < 0,05$ ) значений 9-го ИК ( $\delta/\alpha$ ) билатерально на 20,9-29,9% за счет роста  $\alpha$ -активности при стабильности показателей спектр-мощности  $\delta$ -диапазона в правом и левом полушариях.

Следует отметить отсутствие асимметрии показателей ИК у пациентов данной подгруппы до введения препарата. Однако, в отличие от 1-й подгруппы, где установлена правополушарная асимметрия, во 2-й наблюдалась тенденция к левополушарной асимметрии (12-й ИК  $\Sigma(L-R)/L = 0,09 \pm 0,03$ ), которая связана с левосторонней асимметрией значений 12-го ИК ( $0,11 \pm 0,04$ ), что свидетельствует о генерализации медленноволновой активности как в  $\delta$ -, так и  $\theta$ -диапазонах (табл. 4). Под влиянием блокатора кальциевых каналов тенденция сменялась достоверной левополушарной асимметрией за счет патологических ритмов. Отсутствие значимой асимметрии нормальной активности  $\alpha$ - и  $\beta_2$ -диапазонов сохранялась у исследуемых данной подгруппы, что свидетельствует о равномерности распределения этих мощностей в правом и левом полушариях.

При сравнении начальных (исходных) ЭЭГ в 1-й и 2-й подгруппах исследуемых при ИИ в ВББ выявлены отсутствие достоверных различий АСМ во всех исследуемых диапазонах и выраженная вариабельность данных показателей как в правом, так и в левом полушариях (рис. 1, 2). Достоверных отличий правосторонних ИК у пациентов обеих подгрупп не наблюдалось (табл. 1, 3). Для 2-й подгруппы типично повышение ( $p < 0,05$ ) левополушарных значений 1-го (на 36,9%), 2-го (на 37,9%), 4-го (на 30%), 7-го (на 37,2%) и 9-го (на 51,4%) ИК по сравнению с данными 1-й подгруппы (табл. 1, 3).

Таблица 3. Значения интегральных коэффициентов при ишемическом поражении в вертебробазилярном бассейне во 2-й подгруппе исследуемых до и после введения препарата

Интегральные коэффициенты (kfc)	КГ справа (M ± m) (n = 12)	До введения справа (M ± m) (n = 12)	После введения справа (M ± m) (n = 12)	КГ слева (M ± m) (n = 12)	До введения слева (M ± m) (n = 12)	После введения слева (M ± m) (n = 12)
1 kfc $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$	2,01 ± 0,09 <sup>1,2</sup>	3,23 ± 0,4 <sup>1</sup>	2,66 ± 0,26 <sup>1</sup>	1,68 ± 0,09 <sup>1,2</sup>	3,37 ± 0,32 <sup>1</sup>	3,05 ± 0,23 <sup>1</sup>
2 kfc $(\delta + \theta)/(\alpha + \beta_1 + \beta_2)$	1,27 ± 0,05 <sup>1,2</sup>	2,09 ± 0,25 <sup>1</sup>	1,72 ± 0,16 <sup>1</sup>	1,11 ± 0,05 <sup>1,2</sup>	2,29 ± 0,2 <sup>1</sup>	2,01 ± 0,18 <sup>1</sup>
3 kfc $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha_1 + \beta_2)$	1,78 ± 0,12 <sup>1</sup>	2,91 ± 0,36 <sup>1</sup>	2,65 ± 0,27 <sup>1</sup>	1,78 ± 0,13 <sup>1</sup>	3,49 ± 0,41 <sup>1</sup>	2,97 ± 0,3 <sup>1</sup>
4 kfc $(\delta + \theta)/(\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2)$	1,14 ± 0,06 <sup>1</sup>	1,94 ± 0,24 <sup>1</sup>	1,72 ± 0,17 <sup>1</sup>	1,14 ± 0,07 <sup>1</sup>	2,34 ± 0,24 <sup>1</sup>	1,97 ± 0,21 <sup>1</sup>
5 kfc $\beta_1/\beta_2$	1,91 ± 0,08	1,75 ± 0,27	2,08 ± 0,18	1,91 ± 0,06 <sup>1</sup>	1,5 ± 0,19 <sup>1,3</sup>	1,94 ± 0,18 <sup>3</sup>
6 kfc $\theta/\delta$	0,97 ± 0,03	0,97 ± 0,06	1,14 ± 0,09	1 ± 0,04 <sup>1</sup>	0,84 ± 0,06 <sup>1</sup>	1,01 ± 0,09
7 kfc $\theta/\alpha$	1 ± 0,05 <sup>1,2</sup>	1,78 ± 0,17 <sup>1</sup>	1,47 ± 0,14 <sup>1</sup>	0,83 ± 0,05 <sup>1,2</sup>	1,77 ± 0,12 <sup>1</sup>	1,62 ± 0,11 <sup>1</sup>
8 kfc $\theta/\alpha_1$	0,88 ± 0,07 <sup>1</sup>	1,55 ± 0,17 <sup>1</sup>	1,46 ± 0,16 <sup>1</sup>	0,89 ± 0,08 <sup>1</sup>	1,83 ± 0,18 <sup>1</sup>	1,57 ± 0,14 <sup>1</sup>
9 kfc $\delta/\alpha$	1,07 ± 0,07 <sup>1,2</sup>	1,91 ± 0,23 <sup>1,3</sup>	1,47 ± 0,21 <sup>1,3</sup>	0,85 ± 0,06 <sup>1,2</sup>	2,21 ± 0,24 <sup>1,3</sup>	1,82 ± 0,21 <sup>3</sup>
10 kfc $\delta/\alpha_1$	0,95 ± 0,08 <sup>1</sup>	1,65 ± 0,21 <sup>1</sup>	1,44 ± 0,21 <sup>1</sup>	0,92 ± 0,08 <sup>1</sup>	2,3 ± 0,3 <sup>1</sup>	1,82 ± 0,28 <sup>1</sup>
11 kfc $\delta/\theta$	1,06 ± 0,04	1,07 ± 0,08	0,97 ± 0,07	1,04 ± 0,04 <sup>1</sup>	1,24 ± 0,09 <sup>1</sup>	1,08 ± 0,09
14 kfc $\alpha/\alpha_1$	0,86 ± 0,04 <sup>2</sup>	0,87 ± 0,07	0,99 ± 0,04	1,06 ± 0,05 <sup>2</sup>	1,03 ± 0,06	0,96 ± 0,04

Примечания: <sup>1</sup> – достоверность различий с КГ ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup> – достоверность различий показателей справа и слева ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup> – достоверность различий значений до и после введения препарата ( $p < 0,05$ ).

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Таблиця 4. Уровень интегральных коэффициентов асимметрии при ишемическом поражении в вертебробазилярном бассейне до и после введения препарата (2-я подгруппа исследуемых)**

Интегральные коэффициенты (kfc)	КГ (M ± m) (n = 12)	До введения (M ± m) (n = 11)	После введения (M ± m) (n = 11)
12 kfc $\Sigma(L-R)/L$	- 0,12 ± 0,03	0,09 ± 0,03 <sup>1</sup>	0,12 ± 0,016 <sup>1</sup>
12p kfc $\Sigma((\delta_L + \theta_L + \beta_{1L}) - (\delta_R + \theta_R + \beta_{1R})) / ((\delta_L + \theta_L + \beta_{1L}) + (\delta_R + \theta_R + \beta_{1R}))$	- 0,13 ± 0,03	0,11 ± 0,04 <sup>1</sup>	0,15 ± 0,019 <sup>1</sup>
12n kfc $\Sigma((\alpha_L + \beta_{2L}) - (\alpha_R + \beta_{2R})) / ((\alpha_L + \beta_{2L}) + (\alpha_R + \beta_{2R}))$	0,07 ± 0,02	0,05 ± 0,05	- 0,003 ± 0,03

Примечания: <sup>1</sup> – достоверность различий с КГ до и после введения препарата (p < 0,05).

Сравнивая ЭЭГ-показатели у исследуемых 1-й и 2-й подгрупп на фоне блокады кальциевых каналов, следует отметить, что в обеих подгруппах отмечался рост АСМ всех исследуемых диапазонов как справа, так и слева (рис. 1, 2). Однако уровни левополушарной АСМ в  $\theta$ -,  $\alpha_1$ - ,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -частотных диапазонах у пациентов 2-й подгруппы на 72, 210, 86,2 и 45,6% выше (p < 0,05) соответственно, чем значения 1-й подгруппы. Выявлены достоверные различия уровней ИК только в правой гемисфере (табл. 1, 2). Для 1-й подгруппы типичны более высокие значения (p < 0,05) 1-4-го (на 28,7-45,7%), 7-10-го (на 26,7-85%) коэффициентов, а для 2-й – повышенные (p < 0,05) значения 5-го (на 34,2%) и 6-го (на 23,9%) ИК.

Особенность десинхронизации ЭЭГ-паттерна при ишемическом поражении в ВББ в 1-й и 2-й подгруппах исследуемых заключается в практически равномерном снижении уровней АСМ  $\alpha$ -,  $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -диапазонов, в то время как уровни медленноволновой активности не отличаются от показателей КГ. Характерно билатеральное повышение уровней большинства исследуемых ИК, а значения 6-го ( $\theta/\delta$ ), 11-го ( $\delta/\theta$ ) и 14-го ( $\alpha/\alpha_1$ ) интегральных коэффициентов не отличаются от показателей в КГ.

Разработанная математическая модель биоэлектрической активности головного мозга при ишемическом поражении в ВББ (1-я подгруппа) может быть использована для определения степени нарушения электроэнцефалограмм при мониторинге ЭЭГ-активности у больных с инсультом:

[S] 1 kfc  $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2) = 2,46 \pm 0,2$ ; 5 kfc  $(\beta_1/\beta_2) = 1,6 \pm 0,11$ ; 6 kfc  $(\theta/\delta) = 0,92 \pm 0,04$ ; 7 kfc  $(\theta/\alpha) = 1,29 \pm 0,12$ ; 9 kfc  $(\delta/\alpha) = 1,46 \pm 0,17$ ; 14 kfc  $(\alpha/\alpha_1) = 1,15 \pm 0,06$ .

[D] 1 kfc  $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2) = 3,14 \pm 0,3$ ; 5 kfc  $(\beta_1/\beta_2) = 1,7 \pm 0,12$ ; 6 kfc  $(\theta/\delta) = 0,99 \pm 0,1$ ; 7 kfc  $(\theta/\alpha) = 1,79 \pm 0,14$ ; 9 kfc  $(\delta/\alpha) = 1,87 \pm 0,19$ ; 14 kfc  $(\alpha/\alpha_1) = 0,8 \pm 0,06$ .

[S] : [D] 12 kfc (S)  $[\Sigma(L-R)/L] = -0,16 \pm 0,03$ ; 12 kfc (N)  $[\Sigma(L-R)/L] = 0,11 \pm 0,04$ ; 12 kfc (P)  $[\Sigma(L-R)/L] = -0,14 \pm 0,05$ .

Математическая модель биоэлектрической активности головного мозга при ишемическом поражении в ВББ (2-я подгруппа) следующая:

[S] 1 kfc  $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2) = 3,37 \pm 0,32$ ; 5 kfc  $(\beta_1/\beta_2) = 1,5 \pm 0,19$ ; 6 kfc  $(\theta/\delta) = 0,84 \pm 0,06$ ; 7 kfc  $(\theta/\alpha) = 1,77 \pm 0,12$ ; 9 kfc  $(\delta/\alpha) = 2,21 \pm 0,24$ ; 14 kfc  $(\alpha/\alpha_1) = 1,03 \pm 0,06$ .

[D] 1 kfc  $(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2) = 3,23 \pm 0,4$ ; 5 kfc  $(\beta_1/\beta_2) = 1,75 \pm 0,27$ ; 6 kfc  $(\theta/\delta) = 0,97 \pm 0,06$ ; 7 kfc  $(\theta/\alpha) = 1,78 \pm 0,17$ ; 9 kfc  $(\delta/\alpha) = 1,91 \pm 0,23$ ; 14 kfc  $(\alpha/\alpha_1) = 0,87 \pm 0,07$ .

[S] : [D] 12 kfc (S)  $[\Sigma(L-R)/L] = 0,09 \pm 0,03$ ; 12 kfc (N)  $[\Sigma(L-R)/L] = 0,05 \pm 0,05$ ; 12 kfc (P)  $[\Sigma(L-R)/L] = 0,11 \pm 0,04$ .

Сравнение 1-й и 2-й подгрупп исследуемых с ишемическим поражением в ВББ, отличающихся различной степенью дезорганизации ЭЭГ-паттернов, показало более высокий уровень суммарной правополушарной АСМ в 1-й группе. Во 2-й группе, в отличие от 1-й, установлены тенденции к левополушарной асимметрии ЭЭГ-активности, которая формируется преимущественно за счет медленноволновой активности.

Под влиянием блокатора кальциевых каналов – нимодипина – в 1-й и 2-й подгруппах выявлены достоверные различия уровней ИК только в правой гемисфере (табл. 1, 3). Для 1-й подгруппы типичны более высокие значения (p < 0,05) 1-4-го (на 28,7-45,7%), 7-10-го (на 26,7-85%) коэффициентов, для 2-й – повышенные (p < 0,05) значения 5-го (на 34,2%) и 6-го (на 23,9%) ИК.

Несмотря на меньшую степень дезорганизации ЭЭГ-паттерна у больных 1-й подгруппы исходное наличие правополушарной асимметрии, обусловленной активацией патологических ритмов, предопределило тип реакции мозга на введение нимодипина, приводящее к активации только патологических ритмов.

Наличие исходной левополушарной асимметрии ЭЭГ-паттерна у больных 2-й подгруппы способствовало активации практически всех частотных диапазонов на введение нимодипина, поэтому применение данного блокатора кальциевых каналов при ИИ в ВББ должно проводиться под нейрофизиологическим контролем и быть дифференцированным. Одновременно необходимо использовать актовегин для восстановления энергетического дефицита нервной ткани за счет повышения обмена высокоэнергетических фосфатов (АТФ), что способствует более эффективному восстановлению гомеостаза аноксически деполаризованной клетки [2, 3]. При отсутствии положительной динамики на ЭЭГ-паттернах (увеличении дезорганизации электроэнцефалограммы) при введении нимодипина необходимо усилить аналгоседацию и уменьшить дозу внутривенного капельного введения нимодипина со скорости 1 мг/ч до 0,5 мг/ч и меньше.

**Выводы**

1. Особенностью десинхронизации ЭЭГ-паттерна при ишемическом поражении в ВББ является практически равномерное снижение уровней АСМ  $\alpha$ -,  $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ -диапазонов и соответственно суммарной ЭЭГ-мощности в обеих гемисферах.

2. С помощью метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна выявлены достоверные различия степени дезорганизации электроэнцефалограмм пациентов обеих исследуемых подгрупп.

3. У больных 1-й подгруппы установлена правосторонняя ЭЭГ-асимметрия (12-й ИК –  $\Sigma(L-R)/L = -0,16 \pm 0,02$ ), связанная с правополушарной асимметрией значений 12р ИК ( $-0,14 \pm 0,05$ ), что свидетельствует о локализации медленноволновой  $\delta$ - и  $\theta$ -активности преимущественно в правом полушарии, которая усиливается после введения нимодипина.

4. У пациентов 2-й подгруппы выявлено отсутствие значимой ЭЭГ-асимметрии, тенденция к левополушарной ЭЭГ-асимметрии (12-й ИК –  $\Sigma(L-R)/L = 0,09 \pm 0,03$ ) связана с уровнем 12р ИК ( $0,11 \pm 0,04$ ), что свидетельствует о генерализации патологической активности

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

в  $\delta$ - и  $\theta$ -диапазонах в обеих гемисферах. Под влиянием блокатора кальциевых каналов тенденция сменяется достоверной левополушарной асимметрией за счет патологических ритмов, что свидетельствует об их локализации в пределах левого полушария.

5. Рост уровня право- или левополушарной асимметрии после введения препарата следует считать значимым ЭЭГ-коррелятом фармакологической реакции ЦНС на введение блокатора кальциевых каналов. Применение нимодипина при ИИ в ВББ должно проводиться под нейрофизиологическим контролем и быть дифференцированным.

6. Математические модели биоэлектрической активности головного мозга при ишемическом поражении в ВББ, разработанные на основе данного исследования, могут быть использованы для определения степени нарушения электроэнцефалограммы при мониторинге ЭЭГ-активности у больных геморрагическим инсультом.

## Литература

1. Анохин П.К. Нейрофизиологические основы электрической активности коры головного мозга / В кн.: Основные вопросы электрофизиологии центральной нервной системы. — К., Изд-во АН УССР, 1962. — С. 132-163.
2. Віничук С.М. Мозковий інсульт: Навчальний посібник. — К., 1998. — 50 с.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
4. Дзяк Л.А., Зорин Н.А., Голик В.А. Опыт применения нимодипина при лечении больных со спонтанным церебральным кровоизлиянием // Корпоративна інформація. — 2001. — № 5. — С. 133-138.
5. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека. — М.: Наука, 1984. — 79 с.

6. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 384-433.

7. Курнова Е.С., Шкловский В.М. Применение нимотопа в нейрореабилитации больных с цереброваскулярной патологией // Клиническая фармакология и терапия. — 1996. — № 4. — С. 83-88.

8. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. — Донецк, 2006. — 214 с.

9. Острова Т.В., Черний В.И., Шевченко А.И. Алгоритм диагностики реактивности ЦНС методами штучного интеллекта. — Донецк: Наука і освіта, 2004. — 180 с.

10. Островая Т.В., Черний Е.В. Влияние блокаторов кальциевых каналов на патогенез острых нарушений мозгового кровообращения / Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. — Донецьк, 2005. — Вип. 9, Т. 2. — С. 259-264.

11. Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. — М.: Медицина, 1986. — 247 с.

12. Черний В.И., Островая Т.В., Черний Е.В., Андропова И.А. Патологическое обоснование применения блокаторов кальциевых каналов и нейротрофических средств при остром нарушении кровообращения различного генеза // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаява. — 2005. — Т. 6. — №1 (д). — С. 110-113.

13. Черний В.И., Островая Т.В., Черний Е.В. Патологическое обоснование применения нимодипина при острой церебральной недостаточности // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаява. — 2004. — Т. 5. — №2. — С. 85-89.

14. Черний В.И., Островая Т.В., Черний Е.В., Андропова И.А., Торпан Е.Ю. Использование метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна для оценки эффективности применения нимодипина в лечении мозгового инсульта // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2004. — Т. 5. — № 3. — С. 413-415.

Полный список литературы находится в редакции.

## 22-24 НОЯБРЯ 2007 МОРВОКЗАЛ

ШЕСТОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ

## ОДЕССА МЕДИКА



### СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ЭКСПОЗИЦИИ:

- МЕДИЦИНСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ
- ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИБОРЫ И ОБОРУДОВАНИЕ
- СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА
- ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
- ФАРМАЦИЯ

**✓ В РАМКАХ ВЫСТАВКИ:**  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА "МЕДИЦИНА 2007"

## СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА ОДЕССА ДЕНТА



### РАЗДЕЛЫ:

- Стоматологическое оборудование
- Стоматологические материалы и инструменты
- Зуботехническое оборудование и материалы
- Рентгеновское оборудование и материалы
- Оборудование и материалы для имплантации
- Стерилизационная техника
- Средства гигиены полости рта
- Мебель для кабинетов и лабораторий

**ПРОГРАММА ВЫСТАВКИ:**

- ✓ Современные проблемы стоматологии (актуальные проблемы практической стоматологии)
- ✓ Мастер классы для стоматологов

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:



ГЕНЕРАЛЬНЫЕ  
ИНФОРМАЦИОННЫЕ СПОНСОРЫ



ОРГАНИЗАТОР



ЦЕНТР ВЫСТАВОЧНЫХ  
ТЕХНОЛОГИЙ  
Тел.: (048) 786 05 90,  
(048) 37 29 36  
e-mail: medexpo@odessa.com

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ:



# Влияние метеорологических факторов на риск развития сосудистых событий: возможности профилактики

Современные темпы урбанизации стимулируют решение вопросов о взаимосвязи человека с окружающей средой. В связи с ростом городского населения изучение состояния здоровья людей представляется достаточно сложной проблемой, которая заключается в исследовании социальных и биологических аспектов (Л.Е. Обухова, 1977).

Крупные города с комплексами промышленных и жилых сооружений изменяют природные условия и активно воздействуют на климат. Определяющую роль в формировании погодно-климатических условий города играют специфические свойства пограничного слоя городского воздуха, для которого характерно наличие значительных концентраций газовых примесей, аэрозолей и пыли, существенно влияющих на радиационный режим и его теплофизические и влажностные характеристики. Климат города значительно отличается от естественного. Температура воздуха в городе выше, чем за городом, влажность ниже, ветер слабее, туманы, дожди и грозы значительно чаще, сезонные и суточные контрасты температуры меньше, начало и конец всех сезонов года сдвинуты.

Изучая сезонные колебания артериального давления (АД) у 2 тыс. лиц молодого возраста в различных климатических зонах, было выявлено статистически достоверное снижение максимального АД в весенне-летний период по сравнению с осенне-зимним. У здоровых людей в условиях ультраконтинентального климата отмечалось увеличение как систолического, так и диастолического АД весной и осенью, что позволяет думать о существовании эндогенного сезонного ритма АД (с подъемом в осенне-зимний период), на который могут оказывать влияние метеорологические и климатические факторы. Взаимодействие экзо- и эндогенных факторов в формировании сезонных ритмов рассматривается в работах В.Р. Дольник (2004), Е. Gwinner (1974), М. Sakamoto-Momiya (2000).

Исходя из того, что гипертонический криз (ГК) является наиболее яркой манифестацией обострения гипертонической болезни, имеющей большое значение в патогенезе развития инсульта (Н.В. Верещагин и соавт., 2005), особый интерес представляло изучение сезонных ритмов развития инсульта в сопоставлении с сезонными ритмами ГК.

Высокая распространенность сосудистых заболеваний головного мозга, их связь с метеорологическими факторами способствовали изучению препаратов, предупреждающих развитие сосудистой патологии головного мозга при прохождении атмосферного фронта.

## Материалы и методы исследования

Исследование проводили в два этапа. При первом выполняли ретроспективный анализ данных о частоте выездов неврологических бригад скорой медицинской помощи г. Днепропетровск за 2003-2005 гг., выявляли связь сердечно-сосудистых событий с сезонными климатическими изменениями. В этот период неврологические бригады обслужили 18 591 вызов, из которых 6 527 (35,15%) были по поводу инсультов и ГК. Возраст больных варьировал от 16 до 89 лет. С целью выяснения влияния различных метеорологических факторов было проведено углубленное изучение частоты вызовов скорой помощи в крупном промышленном центре по поводу инсультов в зависимости от воздействия 143 основных погодообразующих факторов.

Учитывая, что на организм человека оказывает влияние не только установившаяся погода, но и сам процесс погодообразования (Н.М. Воронин, 1972), были проанализированы данные годичных наблюдений за период с 1 января до 31 декабря 2005 года: число первичных вызовов скорой помощи; максимальная и минимальная температура воздуха (°C); колебания температуры воздуха (°C); средняя относительная и минимальная относительная влажность воздуха (%); продолжительность солнечного сияния (ч/сут); облачность общая и нижняя (баллы); максимальная скорость ветра (м/с); осадки (мм/сут); изменение вертикальной составляющей магнитного поля (Тл); атмосферное давление (гПа); перепад атмосферного давления в течение суток (гПа).

Зависимость показателей, проявление которых варьирует в силу взаимодействия многих факторов, может быть определена с помощью корреляционного анализа. Для надежности суждения о процессе, в котором взаимодействуют 15 параметров, достаточно подвергнуть математическому анализу 320-350 случаев, в которых задействованы эти параметры (A.S.C. Ehrenberg, 2005).

На втором этапе исследования изучали профилактическое действие на метеорологические реакции препарата антифронт (АО «Береш Фарма», Венгрия), представляющего собой комбинацию фитотерапевтических составляющих: сухие экстракты корней имбиря, солодки, куркумы, экстракты листьев Melissa и чая мате. Были обследованы 180 человек: 96 больных, страдающих гипертонической энцефалопатией, и 84 здоровых добровольца в возрасте 40-52 лет, принимавших препарат антифронт в течение 6 недель. Все участники были разделены на восемь групп:

- I – 29 мужчин, страдающих гипертонической энцефалопатией и принимавших антифронт;
- II – 15 практически здоровых мужчин контрольной группы, принимавших антифронт;

- III – 22 мужчины, страдающие гипертонической энцефалопатией, не принимавшие антифронт;
- IV – 19 практически здоровых мужчин контрольной группы, не принимавших антифронт;
- V – 26 женщин, страдающих гипертонической энцефалопатией, принимавших антифронт;
- VI – 26 практически здоровых женщин контрольной группы, принимавших антифронт;
- VII – 22 женщины, страдающие гипертонической энцефалопатией, не принимавшие антифронт;
- VIII – 21 практически здоровая женщина контрольной группы, не принимавшая антифронт.

Всем пациентам проводили тщательные инструментальное и лабораторное обследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов мозга, магнитно-резонансную (МРТ) или компьютерную томографию (КТ) головного мозга, нейропсихологическое исследование уровня тревожности и внимания, реоэнцефалографическое (РЕГ), электрокардиографическое (ЭКГ), электроэнцефалографическое (ЭЭГ), офтальмологическое обследования и контроль АД.

При обработке данных использовали статистические методы и программное обеспечение.

### Результаты и их обсуждение

Количество вызовов по поводу инсультов составило 3 320 (17,86%), из них 1 925 – женщины, по поводу ГК – 3 207 (17,29%).

Анализируя возрастной состав больных инсультом, мы отметили значительное количество инсультов (КИ) в возрасте после 40 лет. Так, за три года наблюдений (2003–2005) у лиц моложе 40 лет зарегистрировано 109 инсультов, в старших возрастных группах КИ постепенно увеличивалось и достигало максимума (1 129) у пациентов в возрасте 60–69 лет, после чего уменьшалось до 896 у лиц в возрасте 70–79 лет и 132 – 80–89 лет. Эта динамика сохранялась независимо от пола во всех возрастных группах до 65 лет. После 60-летнего возраста КИ у женщин значительно увеличивалось по сравнению с мужчинами. Наибольшее количество вызовов скорой помощи по поводу инсультов было в декабре (326) и в весенние месяцы (март – 317, апрель – 342, май – 325). Эта закономерность также не зависела от пола и возраста. Следует отметить, что у мужчин наблюдался более четкий подъем КИ весной (март – 139, апрель – 156, май – 152) и в декабре (137). У женщин вслед за весенним пиком КИ (март – 178, апрель – 186, май – 173) возникал спад (июнь – 136, июль – 134), за которым КИ постепенно нарастало (август – 159, сентябрь – 159, октябрь – 166, ноябрь – 166), достигая максимума в декабре (189). Во всех возрастных группах, независимо от пола, сохранялась тенденция к увеличению КИ в весенние месяцы и в декабре.

Число вызовов по поводу ГК составило 3 207, при этом преобладали женщины – 2 481. В молодом возрасте ГК отмечались чаще, чем инсульты. Так, были зарегистрированы 53 вызова по поводу ГК в возрасте до 19 лет, в возрастной группе 20–29 лет количество ГК увеличилось до 193, в каждой следующей возрастной группе число вызовов превышало предыдущие более чем в 1,5 раза, достигая 816 в возрастной группе 50–59 лет. В возрасте 60–69 лет количество вызовов по поводу кризов начинало уменьшаться (до 781), затем стремительно снижалось: в возрасте 70–79 лет – до 451, 80–89 лет – до 92. Это в значительной мере определялось динамикой ГК у женщин; у мужчин гипертонические кризы диагностировались реже, причем количество их возрастало постепенно, достигая максимума в возрасте 50–59 лет, после чего снижалось. Сезонная динамика развития ГК несколько отличалась от сезонной динамики

развития инсультов. Количество вызовов по поводу ГК значительно преобладало в августе (284) и с ноября по февраль (ноябрь – 309, декабрь – 353, январь – 332, февраль – 310), причем динамика развития кризов в течение года у мужчин и женщин была примерно одинаковой. Во всех возрастных группах независимо от пола сохранялась тенденция к увеличению числа вызовов по поводу ГК (в августе и с ноября по февраль).

Был также проведен анализ сосудистых событий в зависимости от суточного ритма. Количество вызовов по поводу инсультов возрастало в утренние часы (с 8 до 10). На протяжении дня отмечались незначительные вариации КИ на более низком уровне, превышающем среднесуточные значения. Вечером, около 19.00, КИ, как правило, уменьшалось, затем отмечалась тенденция к его увеличению (с 20.00 до 22.00). С 23.00 до 7 утра во все месяцы года КИ было минимальным. Совершенно аналогичная тенденция выявилась при анализе количества вызовов скорой помощи по поводу ГК в течение суток. Это предполагает влияние одних и тех же факторов в реализации срыва компенсации при гипертонических кризах и инсульте.

Таким образом, в результате анализа 18 591 вызова неврологических бригад скорой помощи установлено, что более трети всех вызовов были по поводу инсультов и ГК. Их сравнительное изучение показало рост количества кризов в молодом и зрелом возрасте и максимум – в возрасте 50–69 лет. Динамика инсультов отставала от динамики кризов в среднем на 10 лет, максимальное количество инсультов приходится на возраст 60–79 лет. В течение года наибольшее число вызовов по поводу инсультов происходило в весенние месяцы и в декабре, когда наблюдалась наибольшая динамика фронтальных атмосферных процессов. Количество вызовов по поводу ГК было наиболее значительным в зимние месяцы (ноябрь, декабрь, январь и февраль) и в августе.

Несмотря на различную сезонную динамику развития кризов и инсультов, суточная динамика возникновения этих процессов была одинаковой независимо от месяца и сезона года: минимум приходился на ночные часы, максимум – с 8 до 10 и с 20.00 до 22.00, днем количество вызовов к таким больным превышало среднесуточные показатели.

Сопоставление данных о динамике числа вызовов скорой помощи по поводу инсультов и ГК позволило выяснить, что для местности, где проводилось исследование, зима (ноябрь–февраль) является наиболее неблагоприятным периодом в отношении возникновения и развития обострений гипертонической болезни. Весной (март–май) и в декабре отмечалось наибольшее количество инсультов.

Так же было проанализировано влияние метеорологических факторов на частоту развития инсультов. Полученные данные позволяют считать, что влияние природных факторов на развитие цереброваскулярных заболеваний подчиняется статистически вероятным закономерностям. Наибольшее влияние на частоту вызовов скорой помощи по поводу инсультов оказывают минимальная относительная влажность ( $r = 0,321$ ), продолжительность солнечного сияния ( $r = 0,311$ ), величина максимального дефицита влажности в течение суток ( $r = 0,303$ ). Однако ни в одном из случаев коэффициент корреляции не превышал 0,321, что указывает на умеренную связь между сравниваемыми величинами. Такой результат вряд ли может быть случайным. Погодные факторы действуют одновременно, к тому же находятся в определенной зависимости друг от друга. Иначе говоря, погода действует на человека сразу всеми своими элементами.

Во втором этапе исследования было изучено влияние препарата антифронт на метеопатические реакции.

При прохождении атмосферного фронта 96% обследованных пациентов отмечали ухудшение общего состояния, после 5-й недели приема препарата антифронт ухудшение самочувствия при прохождении атмосферного фронта наблюдалось у 22% лиц, получавших антифронт, и у 84% — не принимавших этот препарат.

УЗИ сосудов, кровоснабжающих головной мозг, показало, что на фоне приема препарата антифронт снижалась локальная скорость мозгового кровотока по интракраниальным сосудам. У всех обследованных уменьшались либо прекращались спазмы артерий головного мозга. Естественно, влияние антифронта в большей степени проявлялось у больных (10,2%), нежели у здоровых лиц (5,3%), поскольку исходный уровень скорости кровотока у больных был значительно большим.

КТ- и МРТ-исследования мозга проводили не более одного раза у каждого пациента. Они подтверждали диагноз гипертонической энцефалопатии. У таких больных отмечены очаговые изменения плотности вещества головного мозга, очаги располагались в скорлупе, головке хвостатого ядра, внутренней капсуле. Наличие очагов размягчения у женщин коррелировало с метеотропностью. Чем больше была площадь гиподенсивной зоны (или зон), тем более метеозависимы были обследованные пациентки.

Благодаря нейропсихологическому исследованию удалось выяснить, что и в группе здоровых добровольцев, и у лиц, страдавших гипертонической энцефалопатией, в момент прохождения атмосферного фронта наблюдалось повышение тревожности (на 12,6%), существенно снижались качество операторской деятельности (на 39,6%) и внимание (на 29,9%). Прием антифронта не решал всех проблем, но контраст между больными, принимавшими и не принимавшими препарат, при прохождении атмосферного фронта был существенным. Снижение уровня концентрации внимания наблюдалось у:

- больных, принимавших антифронт (10,2 %);
- здоровых добровольцев, принимавших антифронт (8,4 %);
- больных, не принимавших антифронт (30,1%);
- здоровых добровольцев, не принимавших препарат (26,6%).

Удалось также установить, что препарат антифронт повышает успешность операторской деятельности: у больных — на 19,5%, у здоровых пациентов — на 123%. Изучение уровня тревожности показало, что шестинедельный курс приема средства снижает этот уровень при прохождении атмосферного фронта у здоровых пациентов на 3,5%, у лиц, страдающих гипертонической энцефалопатией, — на 10,6%.

РЭГ-обследование проводили в двух сосудистых бассейнах — каротидном и вертебробазилярном. До приема препарата антифронт во всех группах пациентов отмечались те или иные изменения РЭГ. Применение антифронта в течение 6 недель проявлялось тремя типами изменений у обследованных:

- улучшилось кровенаполнение сосудов мозга (16%);
- снизился тонус артерий мелкого и среднего калибра (19%);
- улучшился венозный отток из полости черепа (33%).

Электрокардиографическое обследование больных позволило выяснить, что ЭКГ-изменения встречались у метеочувствительных лиц в 63% случаев, у не метеочувствительных — в 36%.

Достоверные изменения характеристик ЭЭГ под влиянием лечения препаратом антифронт происходили

преимущественно в левом полушарии головного мозга. Такие изменения, с нашей точки зрения, отражают глубинные изменения генераторов ритмов головного мозга, что способствует более точной и логичной обработке информации. Изменения амплитудных характеристик в большей степени проявлялись в правой гемисфере головного мозга, что, возможно, отражает улучшение эмоционального сопротивления логических операций в мозге под влиянием препарата антифронт.

АД и картина глазного дна не претерпевали существенных изменений после 6 недель лечения препаратом антифронт у больных гипертонической энцефалопатией.

## Выводы

Как видно из приведенных данных, препарат антифронт оказывает комплексное влияние на организм человека:

- улучшает общее самочувствие;
- оказывает вазоактивное действие, уменьшая исходно повышенный тонус артериальных сосудов, улучшает кровоснабжение головного мозга и нормализует венозный отток;
- снижает уровень тревожности больных;
- повышает концентрацию внимания;
- способствует более успешной деятельности человека.

Результаты проведенного обследования позволяют рекомендовать препарат антифронт для профилактики метеотропных реакций у здоровых лиц и больных гипертонической энцефалопатией.

## Литература

1. Зозуля И.С., Курашов О.В. Антифронт — первый комплексный препарат в Украине для лечения метеочувствительных больных // Международный неврологический журнал. — 2005. — № 3. — С. 145-147.
2. Турин В.Н., Дмитриев А.С., Голуб Д.М. и др. Вегетативная нервная система в регуляции функций. — Минск: Наука и техника, 1989. — 269 с.
3. Зозуля И.С. Метеопатические реакции и их профилактика // Therapia. — 2006. — № 1. — С. 39-40.
4. Денисова А.Н. Живем без барометра // Medicus Amicus. — 2005. — № 3.
5. Емельянов А.В., Зинакова М.К., Краснощекова О.И. и др. Качество жизни и показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой // Терапевт. архив. — 2001. — № 12. — С. 63-65.
6. Краснокутский С.В. Антифронт в лечении и профилактике метеолабильности и некоторых проявлений вегетативной дисфункции // Здоров'я України. — 2006. — № 10. — С. 2.
7. Краснокутский С.В. Антифронт: клинические аспекты растительных компонентов // Здоров'я України. — 2006. — № 6 (139). — С. 58-59.
8. Полякова Д. Антифронт — и перемены погоды не страшны // Аптека. — 2006. — № 43 (464). — С. 4.
9. Трошин В.Д. Погода и здоровье. — М.: Центрполиграф, 2003. — 190 с.
10. Частная аллергология / Под ред. А.Д. Адо. — М.: Медицина, 1976. — 512 с.
11. Juniper E., Guyatt G., Ferrie P. et al. Measuring quality of life in asthma // Am Rev Respir Dis. — 1993. — Vol. 147. — P. 832-838.
12. Solimene U., Brugnoli A., Minelli E. Метеопатия / Пер. с итал. — М.: Арнебия, 2003. — 224 с.
13. Srivastava K.S. Aqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibit platelet aggregation and alter arachidonic acid metabolism // Biomed Biochim Acta. — 1984. — Vol. 43. — P. 335-346.
14. Wong T.W., Tam W.S., Yu T.S. Associations between daily mortalities from respiratory and cardiovascular diseases and air pollution // Occup Environ Med. — 2002. — Vol. 59, № 1. — P. 30-35.
15. Prince P.B., Rapoport A.M., Sheftell F.D. et al. The effect of weather on headache // Headache. — 2004. — Vol. 44 (6). — P. 596-602.

# Антифронт

**Добре самопочуття за будь-якої погоди**

**Ефективний лікарський препарат, для комплексного лікування при симптомах, які виникають при зміні погоди, магнітних бурях, а також при захитуваннях під час поїздки!**

**Скажемо "Ні!" симптомам, які виникають при зміні погоди:**

- головний біль
- запаморочення
- сонливість
- слабкість
- нудота
- біль у суглобах
- коливання артеріального тиску
- зниження концентрації уваги
- погане самопочуття



Р.п. № UA1684/01/01 від 06.08.2004  
 Р.п. № UA1684/02/01 від 16.12.2004  
 Вигідні МОЗ України  
 Зверігати в недоступних для дітей місцях.  
 Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією.

**ЕФЕКТИВНІСТЬ  
 ДОВЕДЕНА КЛІНІЧНО!**

АТ "Береш Фарма"  
[www.beres.hu](http://www.beres.hu)

Краснокутський С. В., 2006 р.; Гриб В. А., 2006 р.; Резніченко Ю. Г., 2006 р.; Зозуля І.С. 2006 р.; Яковлева Е. Б., 2006 р.; Приступа Л. Н., 2007 р.; Купновицька І. Г., 2007 р.

Чому саме варто приймати Антифронт людям, які відчують на собі зміни погодних умов?  
**Метеопати** – так називають людей, які відчують на собі зміни погоди, їм чудово відома така особливість свого організму і вони змушені усе життя «боротися» з природою. Такі люди мають свої ліки: «від голови», «від серця», «від тиску», «від безсоння», «від запаморочення», «від нервів» – домашня аптечка переповнена ліками. Але, як правило, симптомів декілька і щоб добре себе почувати необхідно прийняти жменю таблеток. Чи варто так знущатися над власною печінкою і організмом в цілому? Ні! Приймайте АНТИФРОНТ – і ви зможете подолати погодні зміни!

**BÉRES За здоров'я людини!**

# Лечение пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без элевации сегмента ST

## Обновленное и дополненное руководство АНА/АСС

Американский кардиологический колледж (АСС) и Американская ассоциация сердца (АНА) разработали обновленное руководство по лечению пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и инфарктом миокарда (ИМ) без элевации сегмента ST и опубликовали его в августе 2007 года в журналах АСС и *Circulation*.

Основные изменения в руководстве касаются проведения первичных неинвазивных исследований: стресс-теста, эхокардиограммы, радионуклидной ангиографии; рекомендаций по назначению антиагрегантной терапии (клопидогреля) на протяжении года после установки элутинг-стента; постоянного контроля артериального давления (АД) и уровня липидов; применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) всем пациентам с НС и ИМ без элевации сегмента ST во время госпитализации.

Болезнь коронарных сосудов – основная причина смерти в США, а НС и ИМ без элевации сегмента ST – главные проявления этого состояния. Согласно данным Национального центра статистики здоровья, в 2004 году с диагнозом НС госпитализировано 669 тыс. человек, с ИМ – 896 тыс. НС возникает при частичном снижении кровотока по коронарным артериям и проявляется болью за грудиной и дискомфортом. ИМ или сердечный приступ (стенокардия) развиваются, когда коронарные артерии полностью окклюзированы, что, в свою очередь, приводит к прекращению кровотока в сердечной мышце и вызывает ее некроз.

Возможности диагностики и лечения таких заболеваний, как можно раньше, значительно изменились за последние несколько лет. «Новые данные основных исследований собраны в этом руководстве для того, чтобы предоставить докторам наиболее современную и детализированную информацию о направлениях лечения, которые окажут наиболее благоприятное действие, – отмечает Nanette K. Wenger, доктор медицины, член комитета по составлению рекомендаций, профессор отделения кардиологии медицинского университета Эмори в Атланте. – Это – основной обучающий документ, и я верю, что он станет частью программы обучения студентов и дипломированных врачей».

Руководства, опубликованы в 2002 году, предназначались для специалистов, проводивших сердечно-сосудистые вмешательства, докторов отделений интенсивной терапии и кардиологов, которые занимаются диагностикой и лечением пациентов с острым коронарным синдромом, установлением диагноза, лечением и ведением больных с НС и ИМ без элевации сегмента ST. В руководствах 2002 года рекомендовалось проведение ранней инвазивной диагностики (диагностической ангиографии) и реваскуляризации – как способа лечения больных с НС и ИМ без элевации сегмента ST.

В новом руководстве более четко дифференцированы направления лечения у больных с высоким и низким риском развития ИМ. Новой политикой стало проведение ранней инвазивной диагностики у больных с нестабильными состояниями и высоким риском, во время как для пациентов со стабильным состоянием и низким риском рекомендуется консервативная неинвазивная диагностика – стресс-тест, эхокардиограмма или радионуклидное исследование. Уровень риска предлагается определять с помощью специально разработанной шкалы.

Также акцентируется внимание на вторичной профилактике повторного сердечного приступа для больных, которые были выписаны из больницы после перенесенных ИМ или НС. Этой группе пациентов необходимо назначать ингибиторы АПФ (препараты, защищающие сердечную мышцу), блокаторы рецепторов альдостерона (группа лекарственных средств, которая ранее была недоступна людям с сердечной недостаточностью). Согласно данным последних исследований, не рекомендуется назначать антиоксидантные витаминные препараты (β-каротин, витамины Е и С, фолиевую кислоту), поскольку они не приносят пользы и даже могут причинить вред. Особое внимание уделяется обязательному отказу от курения. Требуется усилить контроль за АД и липидным обменом, более адекватно применять препараты для снижения уровня липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и строго регулировать АД у пациентов с НС и ИМ без элевации сегмента ST. Уровень ХС ЛПНП в крови должен быть ниже 100 мг/дл, в идеале – 70 мг/дл; АД – ниже 140/90 мм рт. ст., у пациентов с диабетом или хронической почечной недостаточностью – не превышать 130/80 мм рт. ст.

Поскольку тромбоциты играют основную роль в развитии повторных инфарктов, рекомендуется использовать клопидогрель в течение года после установки элутинг-стентов и на более короткий срок, если установлен стент из непокрытого «голого» металла. Таким образом, акцентируется внимание на проведении интенсивной и длительной антикоагулянтной терапии.

Дополнительными нововведениями стали рекомендации по отмене гормонозамещающей терапии у женщин в постменопаузальном периоде и назначение НПВС пациентам с НС и ИМ без элевации сегмента ST во время госпитализации, добавлено лабораторное определение маркеров тропонина и натрийуретического гормона, которые являются маркерами поражения сердечной мышцы.

<http://www.americanheart.org>

# Метазидин

Триметазидину дигідрохлорид

20 мг, 60 табл.

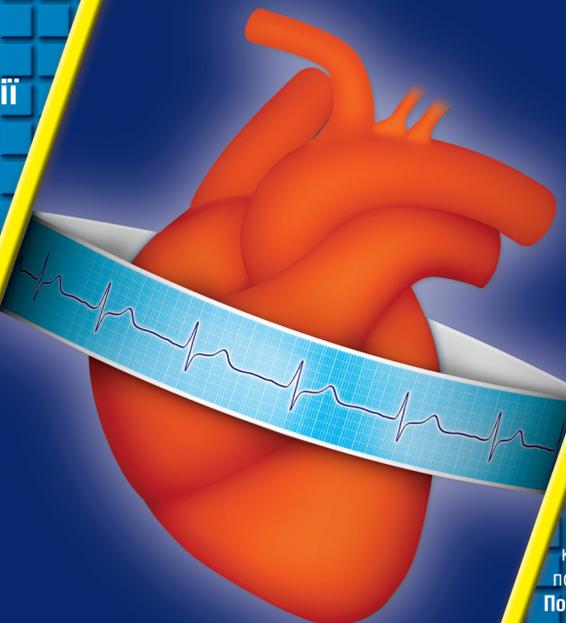


Повна інформація щодо препарату  
надається за запитом  
Виробник: Пабяницький фармацевтичний  
завод Польфа А О

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

**Попередження  
приступів стенокардії**

**Цитопротекторний  
ефект**



**Серце  
під спеціальним  
захистом**

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

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

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



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



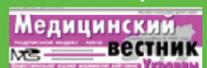
Головний  
інформаційний  
спонсор з фармації



Почесний  
інформаційний  
спонсор



Інформаційний  
спонсор



ПІД ПАТРОНАТОМ КАБІНЕТУ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

# Ліки та Життя

V 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-ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ 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