

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
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

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
Наталья Атрохина
natrokhina@health-ua.com

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

Литературный редактор/корректор
Алла Горбань
Галина Яковенко
Елена Коробка

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

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 10. 12. 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

Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (2007)

Текст рекомендаций подготовлен Рабочей группой по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по изучению артериальной гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC)

Продолжение. Начало в «Практичній ангіології» № 5 (10), 2007.

4. Обоснование терапевтического лечения артериальной гипертензии

4.5 Рандомизированные исследования, оценивающие промежуточные конечные точки

Клинически значимые отличия в благоприятных эффектах антигипертензивных препаратов разных классов можно изучать не только в исследованиях, базирующихся на изучении частоты возникновения «жестких» конечных точек (клинических событий). Субклиническое ПОМ при прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний происходит намного раньше, чем возникают серьезные осложнения. Это явление может быть более чувствительно к различным специфическим эффектам разных антигипертензивных действующих веществ [274]. Вследствие указанных причин в настоящих рекомендациях рассмотрены рандомизированные исследования, использующие субклинические ПОМ в качестве конечной точки.

4.5.1 Сердце

Многие исследования продолжают изучать влияние различных антигипертензивных препаратов на АГ с сопутствующей ГЛЖ, преимущественно оценивая изменения массы левого желудочка при использовании ЭхоКГ, хотя при этом только немногие из них были выполнены согласно строгим критериям с целью получения убедительной информации. Поскольку исследования больных АГ с ГЛЖ не могут быть контролируемыми плацебо, а должны сравнивать активное лечение, то:

1. Необходимо включать значительное количество пациентов для того, чтобы иметь достаточную статистическую мощность обнаружения для предполагаемых небольших отличий в группах лечения.

2. Продолжительность лечения должна быть не менее 9-12 месяцев.

3. АД должно быть снижено в одинаковой степени в группах сравниваемого лечения.

4. Особое внимание необходимо уделить возможности предотвращения систематической ошибки в оценке гипертрофии вследствие предубежденного отношения исследователя, если порядок оценки данных ЭКГ был не слепым [347, 348].

Поскольку многие исследования проводились с определенными ограничениями, метаанализы не могут предложить бесспорных доказательств преимуществ отдельных классов препаратов [349].

Более обоснованная информация представлена в ряде крупномасштабных и адекватно спроектированных исследованиях. В трех из них [350-352] был показан эквивалентный регресс гипертрофии при лечении иАПФ (лизиноприлом, эналаприлом и фозиноприлом соответственно) с антагонистами кальция (амлодипином, нифедипином и амлодипином соответственно), в одном исследовании [347] сравнивали регресс гипертрофии при лечении антагонистом рецепторов ангиотензина (кандесартаном) и иАПФ (эналаприлом), в другом [353] – сравнивали регресс ГЛЖ с антагонистом кальция (лацидипином) и β-блокатором (атенололом). В нескольких исследованиях [354-356] показан более выраженный регресс при применении некоторых антагонистов рецепторов ангиотензина (валсартана, ирбесартана, лозартана соответственно) в сравнении с β-блокатором (атенололом во всех исследованиях), и эти выводы были подкреплены крупномасштабным ЭхоКГ-субисследованием в исследовании LIFE с участием 960 пациентов, которое подтвердило значительно большее уменьшение ГЛЖ при лечении лозартаном по сравнению с атенололом [357]. В других двух крупных исследованиях сравнивали влияние фиксированной комбинации иАПФ/диуретик (периндоприл-индапамид) с β-блокатором атенололом или с иАПФ эналаприлом соответственно, но большее уменьшение массы миокарда ЛЖ на фоне комбинированного лечения было связано с большим снижением АД [358, 359] и значимо коррелировало с более выраженным снижением центрального АД [360]. Дополнили информацию данные еще двух исследований, где для оценки массы ЛЖ использовалась магнитно-резонансная томография (МРТ). В довольно крупном исследовании [361] блокатор альдостерона эпленон и иАПФ эналаприл проявили одинаковую эффективность, а их комбинация оказалась эффективнее любого из этих препаратов в отдельности, но с более выраженным снижением АД. В ходе менее крупного исследования, в котором сравнивали эффективность антагониста рецепторов ангиотензина телмисартана с β-блокатором (с α-блокирующими свойствами) карведилолом, показана значительно большая эффективность телмисартана при одинаковом снижении АД в пределах 24 часов [362].

Таким образом, данные, полученные в адекватно организованных исследованиях, свидетельствуют, что снижение АД, которое произошло вследствие приема любого препарата или их комбинации, может сопровождаться уменьшением исходно увеличенной массы

ЛЖ, и это явление одинаково эффективно при терапии ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина и антагонистами кальция, а также, вероятно, антагонистами альдостерона. При этом, по меньшей мере, эффективность антагонистов рецепторов ангиотензина превосходит эффективность β -блокаторов. Что касается диуретиков, то только одно достаточно адекватно проведенное исследование [363] показывает достоверную эффективность индапамида. В этом же исследовании получены данные о большей эффективности индапамида в сравнении с иАПФ эналаприлом. Поскольку это единственное исследование, в котором показано, что иАПФ не вызывает уменьшение массы ЛЖ, то на основании этих данных не могут быть сделаны выводы о сравнительной эффективности диуретиков и иАПФ относительно регресса ГЛЖ.

Последние исследования обеспечили дополнительную полезную клиническую информацию: два продолжительных исследования [353, 357] показали, что регресс ГЛЖ продолжается постепенно и достигает максимума через 2-3 года. В ходе крупномасштабного исследования LIFE установлено, что уменьшение массы ЛЖ, вызванное лечением, достоверно и независимо связано со снижением частоты развития основных СС событий, инсульта и сердечно-сосудистой и общей смертности [57], что подтверждает результаты других продолжительных обсервационных исследований [61, 364, 365].

Интерес к фиброзу компоненту ГЛЖ повысился после появления доступных неинвазивных методов исследования: данные двух недавних рандомизированных контролируемых исследований по изучению регресса ГЛЖ [347, 356] повторно проанализированы с использованием метода эхоотраженной способности (echoreflexivity). Обнаружено, что для снижения индекса фиброза миокарда [217, 366], наблюдаемого с помощью этого метода, антагонист рецепторов ангиотензина лозартан является достоверно более эффективным, чем β -блокатор атенолол [219], а другой антагонист рецепторов ангиотензина кандесартан по влиянию на аналогичные показатели сравним с иАПФ эналаприлом [367]. Биохимические индексы фиброза, например пропептид проколлагена I и III типов, изменили курс уменьшения содержания коллагена у пациентов, получавших лозартан, но этот факт не подтвердился в одном исследовании, где пациенты получали атенолол [219], и в другом [368]. В двух сравнительных исследованиях отмечено снижение натрийуретических пептидов на фоне приема лозартана и повышение — после приема атенолола [356, 369], что свидетельствует о противоположном воздействии на податливость ЛЖ.

Некоторые доказательства различной эффективности влияния разных антигипертензивных препаратов на регресс ГЛЖ были получены при использовании рутинной ЭКГ. В исследовании LIFE установлено, что лозартан значительно более эффективен, чем атенолол, вызывает регресс ЭКГ-признаков ГЛЖ [370], и такие же данные были показаны в параллельном субисследовании с использованием ЭхоКГ [357]. По данным ЭКГ, более низкие значения индексов гипертрофии на фоне лечения были достоверно связаны с более низким риском развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [195]. В двух менее крупных исследованиях, основанных на динамике ЭКГ-индексов ГЛЖ, также подтверждено,

что другой антагонист рецепторов ангиотензина ирбесартан был более эффективен, чем атенолол [371], а иАПФ эналаприл — чем антагонист кальция нисолдипин [372].

Намного меньше информации о сравнительной эффективности различных антигипертензивных средств при лечении нарушений диастолической функции, которая часто наблюдается у пациентов с АГ, к тому же не всегда ей сопутствует ГЛЖ [210]. В ходе двух исследований, в которых отмечено большее уменьшение массы ЛЖ при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина (лозартаном, ирбесартаном) по сравнению с атенололом, не выявлено различий в показателях ЭхоКГ, характеризующие диастолическую функцию [356, 373], хотя исходно ни в одном из них не требовалось обязательного вовлечения пациентов с признаками диастолической дисфункции. В настоящее время продолжаются крупномасштабные исследования, в которые включены пациенты с диастолической дисфункцией ЛЖ и ее изменения являются первичной конечной точкой.

Совсем недавно обращено внимание на возможность изучения изменений левого предсердия при ЭхоКГ, которые часто коррелируют с ГЛЖ [374] и могут быть предикторами сердечно-сосудистых событий [375]. Кроме того, накоплено достаточное количество данных о том, что антигипертензивные препараты могут по-разному воздействовать на риск развития фибрилляции предсердий (ФП) [376]. В результате двух крупномасштабных исследований [377, 378] показано, что при АГ блокаторы рецепторов ангиотензина, лозартан и валсартан, приводят к снижению числа случаев вновь выявленной ФП по сравнению с β -блокатором атенололом и антагонистом кальция амлодипином соответственно. Снижение количества случаев вновь возникшей ФП также наблюдалось в трех исследованиях, где при СН иАПФ эналаприл [379] или антагонисты рецептора ангиотензина кандесартан [380] и валсартан [381] сравнивали с плацебо в качестве дополнительной терапии. В исследовании LIFE снижение количества новых случаев ФП коррелировало с регрессом ГЛЖ [382]. Менее крупные исследования изучали эффективность антагонистов рецепторов ангиотензина в профилактике рецидивов ФП у больных с предшествующими эпизодами аритмии. В них отмечен благоприятный эффект ирбесартана в сравнении с плацебо [383] и лозартана в сравнении с амлодипином [384], в обоих исследованиях терапию проводили на фоне приема амиодарона. Таким образом, имеются достаточно убедительные доказательства, касающиеся профилактики вновь выявленной ФП и менее обоснованные — в отношении рецидивов ФП, о благоприятном воздействии блокаторов рецепторов ангиотензина в сравнении с β -блокаторами, антагонистами кальция или плацебо. Данные сравнительной эффективности блокаторов рецепторов ангиотензина и иАПФ отсутствуют. Продолжающиеся исследования, специально посвященные этому вопросу [385], возможно, смогут дать больше информации.

4.5.2 Стенка артерии и атеросклероз

Метаанализы рандомизированных исследований, которые в качестве конечной точки используют толщину комплекса интимы-медиа (ТИМ) сонной

артерии [386], остаются затруднительными из-за значительных отличий между исследованиями: часть из них не обладает достаточной статистической достоверностью для оценки тех небольших различий, полученных в результате сложных измерений. В других не использовался внутренний контроль для того, чтобы избежать систематической ошибки вследствие предубежденного отношения исследователя, и, наконец, те исследования, где в качестве конечной точки использовалось исследование только общей сонной артерии (показатель васкулярной гипертрофии). Вряд ли эти исследования могут быть проанализированы вместе с теми, в которых использовали комплексную конечную точку с включением бифуркации и/или внутренней сонной артерии (более убедительный показатель атеросклеротического поражения).

Использование данных, полученных при изучении общей сонной артерии, в трех исследованиях с применением активной терапии по сравнению с плацебо не позволило продемонстрировать большую эффективность иАПФ [387, 388] или β -блокаторов [389]. Сравнение различных антигипертензивных режимов не показало различия в эффективности иАПФ или тиазидного диуретика [390], но отчетливо выявлена большая эффективность различных антагонистов кальция в сравнении с тиазидными диуретиками [391], β -блокатором [220, 221] и иАПФ [392] соответственно. Таким образом, данные, которые имеются на сегодняшний день, свидетельствуют о том, что антагонисты кальция, возможно, сильнее других антигипертензивных препаратов влияют на утолщение стенки (по-видимому, гипертрофию) сонной артерии, вызванную АГ.

Использование в качестве комбинированной конечной точки утолщения комплекса интимы-медиа в бифуркации и/или внутренней сонной артерии (вследствие более вероятного показателя степени атеросклеротического поражения) в контролируемых плацебо исследованиях показало большую эффективность активного лечения антагонистом кальция [393], иАПФ [394] и β -блокатором [389], что может указывать на антиатеросклеротический эффект снижения АД. Сравнение различных антигипертензивных режимов, на фоне которых были достигнуты одинаковые уровни АД, также показало большую эффективность антагонистов кальция по сравнению с гидрохлортиазидом [395], хлорталидоном [222] и атенололом [220, 221], а в одном из последних исследований также был отмечен более выраженный эффект иАПФ в сравнении с тиазидным диуретиком [390]. В исследовании ELSA [220, 221] установлено, что лацидипин способствует более медленному прогрессированию комбинированного показателя атеросклеротического поражения сонных артерий, которое сопровождается замедлением развития и более выраженным регрессом бляшек по сравнению с атенололомом. Тем не менее исследование структуры стенки сонной артерии гистологически проверенным методом эхорекфлексии [396] не показало значимых отличий при лечении ни лацидипином, ни атенололомом [397]. В заключение отметим, что на сегодняшний день имеется достаточно оснований считать, что прогрессирование каротидного атеросклероза может быть замедлено путем снижения АД, и при этом антагонисты кальция имеют

большую эффективность, чем диуретики и β -блокаторы, а иАПФ – большую, чем диуретики.

Хотя скорость распространения пульсовой волны и была признана в качестве приемлемого клинического метода для оценки величины податливости крупных артерий, было проведено всего несколько соответственно организованных исследований с целью определения влияния антигипертензивной терапии на этот показатель состояния сосудов как самой по себе, так и различных ее режимов. Поскольку многие из этих исследований были небольшими, несравнительными или нерандомизированными, то имеют место определенные трудности в оценке полученного результата. Сложно понять, произошло ли отмеченное уменьшение скорости распространения пульсовой волны (и соответственно жесткости артерий) в результате снижения АД, специфических свойств используемых препаратов или смещения средней величины вследствие систематической ошибки.

Ряд небольших относительно непродолжительных (в течение нескольких недель) контролируемых плацебо исследований свидетельствуют, что некоторые антигипертензивные препараты действительно могут благоприятно воздействовать на скорость распространения пульсовой волны [398], но наблюдаемое снижение могло произойти и вследствие снижения АД. Такое заключение не противоречит данным недавнего исследования, в котором сравнивали более интенсивный контроль АД с менее интенсивным. В этом исследовании значимое уменьшение скорости пульсовой волны выявлено только в группе более интенсивного лечения [399]. Оказывают ли разные препараты различное воздействие – вопрос все еще в значительной степени остается открытым: в четырех последних сравнительных исследованиях показаны противоречивые результаты [400–403], вероятно, вследствие недостаточной статистической достоверности каждого из них.

4.5.3 Мозг и когнитивная функция

Поражение головного мозга и когнитивная дисфункция в качестве конечных точек были использованы в ограниченном числе рандомизированных исследований эффективности антигипертензивной терапии [404]. В одном небольшом субисследовании в рамках исследования PROGRESS изучали воздействие снижения АД на развитие поражения белого вещества мозга (по данным МРТ). Его результаты показали значимое уменьшение среднего суммарного объема новых повреждений в группе, в которой лечение периндоприлом с индапамидом привело к большему снижению АД (на 11/4 мм рт. ст.) по сравнению с группой плацебо [405].

Данные исследований, в которых в качестве конечных точек использовали когнитивные нарушения, стали объектом недавнего метаанализа [406]. В трех исследованиях, включающих 13 143 пациента, использовали опросник Мини-Ментал (Mini Mental State Evaluation Test) для оценки когнитивной функции [283, 407, 408]. Было выявлено небольшое, но достоверно значимое улучшение, связанное с разницей АД (в сравнении с плацебо) на 4,8/2,6 мм рт. ст. В пяти исследованиях, с участием 717 пациентов, в котором изучали воздействие снижения АД на тест логической памяти [409–413], показано, что снижение АД на 3,2/1,5 мм рт. ст. (в сравнении

с плацебо) было достоверно связано с лучшими результатами выполнения как непосредственных, так и отсроченных задач. С другой стороны, в четырех рандомизированных исследованиях с участием 2 396 больных [409-412, 414], в которых проанализирована способность к восприятию и последовательности в исполнении, показано, что среднее снижение АД на 17,1/7,0 мм рт. ст. было связано с небольшим, но значимым ухудшением в выполнении теста. Поэтому представляется, что снижение АД, вероятно, улучшает результаты скрининговых тестов на выявление деменции и оценку памяти, и при этом еще наблюдается позитивный эффект антигипертензивной терапии на цереброваскулярную заболеваемость. Однако, по данным тестов, оценивающих физические реакции и восприятие, а также способность к обучению, снижение АД, возможно, не дает никакой пользы, что свидетельствует о том, что лечение имеет различное влияние на разные когнитивные функции. Необходимо подчеркнуть, что исследования, не показывающие никакой пользы в тестах на восприятие и обучение, были связаны со значительно большим снижением АД, и поэтому нельзя окончательно исключить существование J-образного эффекта [406].

Наконец, следует отметить, что в большинстве исследований, в которых оценивали когнитивную функцию, сравнивали активные антигипертензивные препараты с плацебо, тогда как сравнение различных антигипертензивных режимов проведено только в нескольких из них. Поэтому убедительные доказательства того, являются ли одни антигипертензивные препараты эффективнее других в сохранении или улучшении когнитивных способностей, пока отсутствуют. Однако не следует забывать, что в единственном контролируемом плацебо исследовании, в котором отмечено достоверное уменьшение развития случаев деменции, использовали антагонист кальция нитрендипин в качестве активного лечения [275, 407].

4.5.4 Почечная функция и болезни почек

В результате большого количества рандомизированных исследований изучено влияние антигипертензивной терапии на различные почечные конечные точки, такие как микроальбуминурия или протеинурия, скорость клубочковой фильтрации и развитие терминальной стадии заболевания почек при различных состояниях, таких как СД, диабетическая нефропатия, недиабетическое поражение почек или просто АГ. Из-за различий клинических состояний, используемых конечных точек, а также размера и статистической мощности исследований, эта проблема является затруднительной для обработки в метаанализах, что подтверждают острые дискуссии в последних публикациях их результатов [415-417]. Вероятно, лучшим подходом в данном случае являются критические и избирательные обзоры доступных данных [418, 419].

Основным вопросом остается возможность лучшего сохранения функции почек при наличии их хронического заболевания, если добиться большего снижения уровня АД, чем при неосложненной АГ, то есть показатель ниже 130/80 мм рт. ст. будет эффективнее, чем 140/90 мм рт. ст. Хотя это указано во всех существующих рекомендациях [3, 30, 420], следует признать, что данные исследований, где сравнивали эффективность лечения в группе с более интенсивным по сравнению с менее интенсивным

снижением АД, остаются единичными. Доказательства преимущественно базируются на продолжительном наблюдении (после его окончания) в исследовании MDRD [421], где отмечено значимое уменьшение развития терминальной стадии заболевания почек у больных в основном с недиабетическим поражением почек в группе рандомизированных по снижению уровня среднего АД < 92 мм рт. ст. (т. е. ниже 120/80 мм рт. ст.) по сравнению с группой с уровнем АД < 107 мм рт. ст. (т. е. ниже 140/90 мм рт. ст.). Однако в других исследованиях рандомизация по более низкому уровню АД пациентов с недиабетическим заболеванием почек [318] или с СД [422] не показала достоверно лучшего сохранения почечной функции, чем рандомизация к немного большему уровню АД. В другом исследовании у больных СД с нормальным уровнем АД его снижение < 120/80 мм рт. ст. валсартаном не повлияло на клиренс креатинина в большей мере, чем менее интенсивное лечение, при котором АД было немного выше 120/80 мм рт. ст., зато более агрессивная терапия благоприятно влияла на экскрецию белка с мочой [423]. В другом исследовании при недиабетической нефропатии снижение АД путем добавления антагониста кальция к иАПФ [424] не приводило к дальнейшему снижению количества случаев конечной стадии заболевания почек и протеинурии. Однако положительные данные исследования MDRD были подкреплены ретроспективными и обсервационными анализами исследований IDNT [425] и 11 исследований у больных с недиабетическим поражением почек. Результаты показали, что снижение САД до 120 мм рт. ст. может принести дополнительную пользу [426]. Наконец, дискуссия о влиянии уровня АД на сохранение почечной функции у пациентов с СД может быть бесполезной, принимая во внимание имеющиеся данные о пользе интенсивного снижения АД у этих пациентов с показателями САД даже ниже 130 мм рт. ст. и ДАД ниже 90 мм рт. ст. для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений [311, 422, 427-429].

Ренопротекторные свойства антигипертензивных препаратов, преимущественно иАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина, изучены в большом количестве рандомизированных исследований. В ходе нескольких контролируемых плацебо исследований показано, что антагонисты рецепторов ангиотензина, иАПФ или низкие дозы комбинации иАПФ + диуретик могут отсрочить развитие конечной стадии заболевания почек или достоверного повышения уровня креатинина сыворотки, а также уменьшить или предотвратить микроальбуминурию или протеинурию у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией [308, 309, 428, 430-435]. Также в сравнении с плацебо отмечен антипротеинурический эффект при использовании спиронолактона [436]. Во всех других контролируемых плацебо исследованиях, за исключением одного [430], позитивное влияние активного антигипертензивного лечения на почечную функцию наблюдалось при большем снижении АД, что частично и обусловило этот эффект. Это положение подтверждается результатами исследования SYST-EUR, в котором и антагонист кальция (нитрендипин) показал способность эффективнее сохранять функцию почек, чем плацебо [437].

Сравнение различных активных режимов терапии предоставило менее отчетливые результаты. В двух исследованиях, в одно из которых были включены

больные с протеинурической стадией диабетической нефропатии [309], а в другое – пациенты с недиабетической нефропатией [317], показали преимущество антагониста рецепторов ангиотензина или иАПФ в сравнении с антагонистом кальция относительно отсрочки развития конечной стадии заболевания почек и достоверного увеличения креатинина сыворотки. Однако ретроспективный субанализ ALLHAT с участием больных АГ со сниженной почечной функцией в начале исследования (наличие протеинурии неизвестно) показал одинаковую частоту развития этих конечных точек у пациентов, принимавших диуретик, антагонист кальция или иАПФ [438]. Исследования, в которых проводили изучение скорости гломерулярной фильтрации также показывают противоречивые результаты: только в одном исследовании отмечено значительно меньшее ее снижение при лечении иАПФ по сравнению с β -блокатором или антагонистом кальция [317, 318], в то время как другие исследования не продемонстрировали различия в эффективности иАПФ в сравнении с антагонистом кальция [319, 422], β -блокатором [316], антагонистом рецепторов ангиотензина [439] или же одновременно с антагонистом кальция и диуретиком [438]. Одно из исследований показало эквивалентный эффект антагониста кальция и диуретика [322].

Более отчетливые результаты получены при сравнении воздействия различных антигипертензивных режимов на микроальбуминурию или протеинурию. Показано, что блокаторы рецепторов ангиотензина были эффективнее в уменьшении экскреции белка с мочой, чем β -блокатор [440], антагонист кальция [441], тиазид [442]; антагонист альдостерона был эффективнее, чем антагонист кальция [443], а иАПФ эффективнее антагониста кальция [432]. Однако следует упомянуть и расходящиеся с этим результаты, поскольку в трех исследованиях отмечено показано, что иАПФ и антагонисты кальция показали одинаковую эффективность [319, 422, 444], а еще в одном – равную эффективность иАПФ с диуретиком [445].

Особый интерес представляют несколько последних исследований, в которых изучали эффективность комбинации антагониста рецепторов ангиотензина с иАПФ (в сравнении с монотерапией). В исследовании COOPERATE показано снижение частоты развития недиабетической нефропатии на фоне приема комбинированной терапии в сравнении с монотерапией компонентами этой комбинации при отсутствии разницы в показателях АД между группами лечения [446]. Другие исследования показали большее антипротеинурическое действие комбинации, связанное со значимым снижением АД [447, 448]. Действительно, когда доза иАПФ титровалась с целью получения такого же снижения АД, которое было достигнуто вследствие комбинированной терапии, никакой разницы в антипротеинурическом эффекте не наблюдалось [449]. Имеющиеся исследования вошли в недавний метаанализ [450], который подтвердил большее антипротеинурическое действие комбинированной терапии, связанное с более отчетливым снижением АД. С другой стороны, два небольших исследования показали, что применение очень высоких доз антагонистов рецепторов ангиотензина обеспечивало значительно больший антипротеинурический эффект по сравнению со стандартной дозой без дополнительного

усиления антигипертензивного эффекта [451, 452]. Эти данные нуждаются в подтверждении в крупномасштабных исследованиях.

4.5.5 Впервые выявленный диабет

СД и АГ часто ассоциированы друг с другом [453], а их сочетание имеет неблагоприятные последствия [454]. Осознание того, что некоторые антигипертензивные препараты могут иметь нежелательные метаболические эффекты, привело к изучению (часто ретроспективно) частоты возникновения впервые выявленного диабета в исследованиях с использованием антигипертензивного лечения [455]. Почти все исследования с антигипертензивной терапией, которые в качестве конечной точки брали впервые выявленный СД, показали, что значительно большее количество случаев встречается у пациентов, принимавших диуретики и/или β -блокаторы по сравнению с лечением иАПФ [313, 327, 322, 456], антагонистами рецепторов ангиотензина [307, 332, 457] или антагонистами кальция [315, 321, 322, 331]. Недавно установлено, что антагонисты рецепторов ангиотензина [335] и иАПФ [322] значительно меньше связаны с частотой развития впервые выявленного СД, чем антагонисты кальция. Сложно сделать вывод, действительно ли препараты, воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему, оказывают реальное антидиабетогенное действие, или же они просто лишены диабетогенного действия, которым обладают β -блокаторы и диуретики, и в меньшей степени антагонисты кальция [455, 458]. Только в одном контролируемом плацебо исследовании антигипертензивной терапии – SHEP показано, что частота впервые выявленного СД была больше в группе активного лечения (диуретиком и часто с β -блокатором) [459]. Подобные наблюдения, согласно последнему метаанализу [460], получены в исследовании MRC у пациентов пожилого возраста [288], где отмечено меньшее количество впервые выявленного СД в группе плацебо, чем в группе, принимавшей диуретик или β -блокатор. Другое контролируемое плацебо исследование при состояниях высокого СС риска и хронической СН без АГ также показали меньшее количество случаев впервые выявленного СД у пациентов, принимавших иАПФ [306, 461, 462] или антагонисты рецепторов ангиотензина [463] по сравнению с больными группы плацебо. Но во всех этих исследованиях плацебо (также как и активный препарат) добавляли дополнительно к многокомпонентному лечению, среди которых, преимущественно в начале исследования, были диуретики и β -блокаторы, и длительность их приема варьировала в течение исследования. Тот же фактор, ставящий в тупик, делает затруднительной интерпретацию полученного недавнего отрицательного результата в исследовании DREAM [464]: лечение пациентов с нарушением толерантности к глюкозе рамиприлом не показало уменьшения частоты возникновения новых случаев СД по сравнению с группой плацебо. Однако почти половина пациентов в исследовании DREAM имела АГ, а каждый третий – дислипидемию, и значительное число этих больных получали различные антигипертензивные, а также препараты, снижающие холестерин. Самый последний сетевой метаанализ 22 исследований, включавший данные более чем 160 тыс. пациентов [460], показал, что связь приема антигипертензивных препаратов

с развитием новых случаев СД меньше всего у антагонистов рецепторов ангиотензина и иАПФ, за ними следуют в порядке ухудшения антагонисты кальция и плацебо, β -блокаторы и диуретики соответственно.

Кроме того, имеются данные, что связанный с лечением впервые выявленный СД может не иметь такого же неблагоприятного прогностического значения, как развившийся «спонтанный» диабет. Такое утверждение основано на том, что в ходе контролируемых исследований у пациентов с развивающимся СД не прослеживается большая частота осложнений по сравнению с больными без впервые выявленного диабета [322]. Однако известно, что вслед за впервые выявленным СД через продолжительный период времени (более 10 лет) развиваются сердечно-сосудистые осложнения, а такой срок значительно превышает возможности контролируемых рандомизированных исследований [465]. Более длительные наблюдательные исследования (16-30 лет) показали достоверно большее количество случаев сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с развившимся во время антигипертензивного лечения СД в основном при применении диуретиков и/или β -блокаторов [466-470]. Есть и исключение: 14-летний период последующего наблюдения исследования SHEP [459], в течение которого впервые выявленный СД у пациентов группы активного лечения (хлорталидон + очевидно, атенолол) не ассоциировался с повышенной смертностью. Упомянутые выше длительные периоды последующего после окончания исследования наблюдения имели следующее ограничение: не были оценены микроваскулярные конечные точки, то есть осложнения, которые значительно обусловлены гипергликемией. К тому же в продолжительных исследованиях периоды последующего наблюдения не могут быть выполнены в контролируемых условиях, и остается неизвестным возникновение каких-либо неожиданных факторов. Поэтому утверждение о том, что вызванный лечением и «спонтанный» впервые выявленный СД может быть прогностически разным, невозможно подтвердить или опровергнуть. Несмотря на отсутствие более жестких независимых доказательств, увеличение случаев СД вследствие лечения некоторыми антигипертензивными препаратами в настоящий момент является проблемой, которую было бы неосмотрительно оставлять без соответствующего внимания.

5. Терапевтический подход

5.1 Начало антигипертензивного лечения

Решение о начале антигипертензивного лечения должно быть основано на двух критериях:

- 1) уровне САД и ДАД (табл. 1);
- 2) уровне суммарного сердечно-сосудистого риска (табл. 7).

Все пациенты, у которых повторные измерения АД показали 2-ю или 3-ю степень АГ, являются несомненными кандидатами для назначения антигипертензивного лечения, поскольку, как подчеркнуто в Рекомендациях ESH/ESC (2003), в большом числе контролируемых плацебо исследований [3] доказано, что у больных с повышенным уровнем АД его снижение сокращает частоту фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений независимо от исходного уровня суммарного риска (умеренного,

высокого или очень высокого) [10, 23, 292, 471]. Доказательства пользы лечения АГ 1-й степени остаются недостаточными, поскольку специальные исследования по данной проблеме отсутствуют. Однако результаты недавнего исследования FEVER, в котором сравнивали протекторный эффект снижения САД при менее 140 мм рт. ст. и немного более 140 мм рт. ст. у пациентов с умеренным риском [301], подтверждают рекомендации о назначении антигипертензивного лечения при повышении САД ≥ 140 мм рт. ст.

При любой из трех степеней, как только диагностирована или подозревается АГ, необходимо давать рекомендации об изменении образа жизни, тогда как срочность начала фармакологической терапии зависит от уровня суммарного сердечно-сосудистого риска. У больных гипертензией с высоким риском в исследовании VALUE в группе лечения, в которой эффективный контроль АД был отчасти отсрочен, отмечена тенденция к увеличению числа СС осложнений [335]. Более того, у больных АГ, включенных в исследование ASCOT (все имели дополнительные факторы риска, несмотря на то, что суммарный СС риск был меньше, чем у пациентов в исследовании VALUE), в течение всего нескольких месяцев стало очевидным благоприятное воздействие лечения в группе с лучшим контролем АД [472]. Таким образом, как представлено в таблице 7, приемлемая задержка времени, для того, чтобы оценить эффективность изменений образа жизни, является более короткой, чем указано в предыдущих рекомендациях [3]. Медикаментозное лечение следует начинать немедленно, если диагностирована АГ 3-й степени, и точно так же следует поступать и при АГ 1-й и 2-й степени, если уровень суммарного СС риска высокий или очень высокий. При АГ 1-й и 2-й степени с умеренным суммарным СС риском медикаментозное лечение может быть отложено на несколько недель, а при АГ 1-й степени при отсутствии факторов риска (низкий дополнительный риск) – на несколько месяцев. Однако даже у таких пациентов при отсутствии контроля АД в течение рекомендованного периода нефармакологического лечения следует начинать медикаментозную терапию в дополнение к изменениям образа жизни.

Если начальное АД находится в пределах высокого нормального (130-139/85-89 мм рт. ст.), то решение о фармакологическом вмешательстве в значительной степени зависит от уровня риска. В рандомизированных исследованиях [283, 300, 302, 305, 319] показано, что в случае наличия у таких больных в анамнезе СД, церебрально-васкулярного, коронарного заболевания или поражения периферических артерий антигипертензивное лечение приводит к уменьшению фатальных и нефатальных СС событий. Хотя в двух отдельно стоящих исследованиях у коронарных пациентов никакой пользы от снижения АД не выявлено [306], или же уменьшение частоты СС событий присутствовало только тогда, когда исходный уровень АД был в пределах повышенного диапазона [304]. Имеются данные о том, что у больных СД с повышенной экскрецией белка с мочой снижение АД до очень низких значений ($< 125/75$ мм рт. ст.) связано со снижением микро- или протеинурии (прогностических факторов ухудшения почечной функции и СС риска) [473] также, как и с уменьшением частоты прогрессирования протеинурии до более глубокого состояния.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Этот факт отмечен и при значениях исходного АД ниже 140/90 мм рт. ст., если лечение проводили препаратами с прямым антипротеинурическим эффектом, например блокаторами ренин-ангиотензиновой системы [319, 474, 475]. Это оправдывает рекомендацию о назначении терапии препаратами, понижающими АД (вместе с интенсивными изменениями образа жизни) даже у тех пациентов, у которых АД не повышено, но находится в диапазоне высокого нормального (а иногда и нормального) при условии наличия ассоциированного СС заболевания или СД.

Пока неизвестно, приносит ли пользу подобный терапевтический подход (то есть интенсивные изменения образа жизни в сочетании с антигипертензивным лечением) всем категориям больных: с высоким нормальным АД, у которых присутствует высокий риск вследствие наличия трех дополнительных факторов риска или более, метаболический синдром (МС) или ПОМ. Необходимо подчеркнуть, что проспективные исследования продемонстрировали, что среди лиц с высоким нормальным АД наблюдается большее количество случаев СС осложнений по сравнению с лицами с нормальным или оптимальным уровнем АД [7, 11, 33]. К тому же риск развития АГ выше у пациентов с высоким нормальным давлением, чем у лиц с нормальным или оптимальным АД с дополнительным увеличением риска, если, как это часто встречается, присутствуют конкурирующие множественные факторы риска и МС [31, 32, 69]. Наконец, появление впервые выявленной АГ может быть отсрочено на некоторое время при приеме антигипертензивного препарата [476]. С этими потенциально благоприятными аргументами не согласуются отрицательные результаты исследования DREAM [464], которое показало, что использование рамиприла у пациентов с метаболическими расстройствами (преимущественно с высоким

нормальным АД или АГ 1-й и 2-й степени) достоверно не снижало риск начала СД и не сокращало частоту сердечно-сосудистых событий, несмотря на снижение АД. К сожалению, исследование DREAM не имело достаточной статистической мощности для оценки влияния на СС события, поэтому для освещения этой важной проблемы необходимы более значимые исследования. До того времени пациентам с высоким СС риском вследствие наличия других факторов, за исключением СД, но с уровнем АД все еще в диапазоне высокого нормального, необходимо советовать прибегать к интенсивным мерам по изменению образа жизни, в том числе прекратить курение, а АД должно быть под тщательным контролем из-за высокой вероятности развития у этих лиц АГ [31, 32], что будет требовать медикаментозного лечения. Как бы там ни было, врачи и пациенты могут принять решение о начале антигипертензивной терапии, особенно с использованием препаратов, которые обладают эффективным органопротекторным эффектом, предупреждают развитие АГ и впервые выявленному СД. Меры по изменению образа жизни и тщательный мониторинг АД обязательны для пациентов с нормальным АД и низким или умеренным уровнем дополнительного риска.

5.2 Цели лечения

Первоначальной целью лечения пациента, страдающего гипертензией, является достижение максимального сокращения общего суммарного риска СС заболеваемости и смертности. Требуется лечение всех обратимых выявленных факторов риска, в том числе курения, дислипидемии, абдоминального ожирения или диабета, а также сопутствующих клинических состояний вместе с лечением повышенного АД как такового (*per se*).

Таблица 7. Начало антигипертензивного лечения

	Уровень АД, мм рт. ст.				
	Нормальное САД 120-129 или ДАД 80-84	Высокое нормальное САД 130-139 или ДАД 85-89	1-я степень САД 140-159 или ДАД 90-99	2-я степень САД 160-179 или ДАД 100-109	3-я степень САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110
Другие факторы риска, ПОМ или другие заболевания	Не требуется вмешательств для контроля АД	Не требуется вмешательств для контроля АД	Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев, затем медикаментозное лечение, если АД не контролируется	Изменение образа жизни в течение нескольких недель, затем медикаментозное лечение, если АД не контролируется	Изменение образа жизни + Немедленное медикаментозное лечение
Другие факторы риска отсутствуют	Не требуется вмешательств для контроля АД	Не требуется вмешательств для контроля АД	Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев, затем медикаментозное лечение, если АД не контролируется	Изменение образа жизни в течение нескольких недель, затем медикаментозное лечение, если АД не контролируется	Изменение образа жизни + Немедленное медикаментозное лечение
1-2 фактора риска	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев, затем медикаментозное лечение, если АД не контролируется	Изменение образа жизни в течение нескольких недель, затем медикаментозное лечение, если АД не контролируется	Изменение образа жизни + Немедленное медикаментозное лечение
≥ 3 факторов риска, МС или ПОМ	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни и возможно медикаментозное лечение	Изменение образа жизни + Медикаментозное лечение	Изменение образа жизни + Медикаментозное лечение	Изменение образа жизни + Немедленное медикаментозное лечение
СД	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни + Медикаментозное лечение			
Подтвержденное СС заболевание или заболевание почек	Изменение образа жизни + Немедленное медикаментозное лечение	Изменение образа жизни + Немедленное медикаментозное лечение	Изменение образа жизни + Немедленное медикаментозное лечение	Изменение образа жизни + Немедленное медикаментозное лечение	Изменение образа жизни + Немедленное медикаментозное лечение

Итоговые положения: цели лечения

Для больных АГ первичной целью лечения является достижение максимального уменьшения суммарного риска развития СС осложнений.

Лечение требует как повышение АД самого по себе, так и связанные с ним все обратимые факторы риска.

АД должно быть снижено, как минимум, до уровня ниже 140/90 мм рт. ст. (САД/ДАД) и даже ниже, если больной АГ переносит его удовлетворительно.

Уровень АД должен быть менее < 130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД с высоким или очень высоким риском, а также у тех, у кого имеются сопутствующие клинические осложнения (инсульт, инфаркт миокарда, нарушение функции почек, протеинурия).

Несмотря на использование комбинированного лечения, снижение САД до уровня < 140 мм рт. ст. может оказаться трудным, особенно если целевое значение < 130 мм рт. ст. Дополнительные трудности следует ожидать при лечении пациентов пожилого возраста и больных с СД, а также лиц с имеющимися СС осложнениями.

Для более легкого достижения целевого АД антигипертензивное лечение необходимо проводить прежде чем начнут развиваться клинические проявления поражения СС системы.

5.2.1 Целевое АД в общей популяции больных АГ

Согласно Рекомендаций ESH/ESC (2003) [3], снижать АД ниже 140/90 мм рт. ст. необходимо у всех пациентов. В то же время признано, что к этой рекомендации нужно подходить с осторожностью, поскольку данные исследований о пользе, полученной от достижения этой цели, ограничены результатами, полученными у пациентов с СД или с предшествующими СС осложнениями, а также в ретроспективном анализе данных исследования HOT [311], которое показали, что самое низкое число событий отмечено при уровне АД около 138/83 мм рт. ст. В дополнении к указанным данным, рассмотренным в Рекомендациях ESH/ESC (2003) [3], дальнейшие косвенные доказательства, поддерживающие точку зрения о необходимости снижения АД < 140 мм рт. ст., были получены в ретроспективном анализе данных исследований VALUE и INVEST. В исследовании VALUE [477] пациенты с АГ, у которых АД контролировалось лечением (< 140/90 мм рт. ст.), имели достоверно более низкое количество инсультов, ИМ, СН, а также СС заболеваемости и смертности по сравнению с теми, кто оставался «бесконтрольным» независимо от антигипертензивных режимов, которые были им назначены. Также меньшее количество нефатальных и фатальных СС событий отмечено в группе «контролируемых» в сравнении с группой «бесконтрольных» пациентов с АГ в исследовании INVEST [478]. Все эти данные согласуются с тем, что сообщалось в исследованиях, проведенных у больных с АГ в клинической практике, у которых после лечения наблюдалось следующее: у пациентов с АД < 140/90 мм рт. ст. наблюдалась более низкая частота СС осложнений и смертности по сравнению с теми, которые лечились, но уровень давления оставался «бесконтрольным» [479]. Общеизвестно, что данные, полученные вне анализа «намерения лечить» рандомизированных исследований, должны быть интерпретированы

с осторожностью. Однако следует отметить, что рекомендации по достижению целевого уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст. сейчас основываются на прямых данных, поскольку недавнее исследование FEVER [301] показало, что у больных АГ, рандомизированных к активному лечению, было достигнуто значение АД 138,1/82,3 мм рт. ст., наблюдалось снижение на 28% количества инсультов, коронарных событий и СС смертности в сравнении с теми, которые были рандомизированы в группу плацебо и у которых значения АД оставались 141,6/83,9 мм рт. ст.

Имеются также аргументы в пользу попытки достичь значений ниже 90 мм рт. ст. для ДАД и 140 мм рт. ст. для САД, то есть уровня максимально приближенного к оптимальному АД, если оно хорошо переносится пациентом:

1. Результаты исследования HOT [311] показали, что у пациентов, рандомизированных в группу самого низкого целевого АД, не наблюдалось увеличения сердечно-сосудистого риска. Этот результат подходит для условий реальной клинической практики, потому что стремление к достижению цели более интенсивного снижения АД позволило бы большему количеству пациентов достичь, как минимум, уровня традиционных целей.

2. По данным обсервационных исследований, показана прямая линейная зависимость частоты развития СС событий и величины САД и ДАД, начиная с уровня 115-110 и 75-70 мм рт. ст. соответственно: доказательства существования в пределах этого ряда значения давления J-образной кривой отсутствуют [7, 11].

3. Данные о том, как достижение более низких целевых значений АД на фоне лечения может увеличить защиту у пациентов с АГ и высоким риском, приведены ниже.

5.2.2 Целевое АД у пациентов с СД и у больных с очень высоким или высоким риском

Для того чтобы максимизировать протекторный эффект для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД, рекомендовано более интенсивное антигипертензивное лечение, а уровень целевого АД снизить до < 130/80 мм рт. ст. Есть убедительные доказательства благоприятного воздействия (снижение частоты макро- и микрососудистых осложнений) более интенсивного снижения АД в сравнении с менее интенсивным у лиц с СД 2-го типа, что отмечено в исследованиях HOT и UKPDS [311, 427] и подтверждено данными исследования ABCD [319, 422]. Недавний метаанализ доступных исследований у больных СД определил снижение количества сердечно-сосудистых событий (особенно инсульта) с более интенсивным в сравнении с менее интенсивным контролем АД, с разницей между группами в уровне САД и ДАД, составляющего в среднем 6,0 и 4,6 мм рт. ст. соответственно [296]. Однако данные о пользе достижения жесткого целевого уровня < 130/80 мм рт. ст. более ограничены. В нескольких рандомизированных исследованиях показана польза снижения ДАД к значениям очень близким или даже ниже 80 мм рт. ст. [311, 319, 422, 427], но имеется очень мало доступных данных о благоприятном воздействии целевого САД < 130 мм рт. ст. Тем не менее в исследовании ABCD [319, 422] у больных СД как с АГ, так и с нормальным АД, у которых достигнуто значение САД 132 и 128 мм рт. ст. соответственно, наблюдалось меньшее

число конечных точек (комбинированная точка, включавшая смертность и инсульт), чем в группах с менее жестким контролем АД (САД 138 и 137 мм рт. ст. соответственно), и по данным проспективного исследования, в пределах программы UKPDS, продемонстрирована достоверная зависимость между достигнутым уровнем САД и снижением количества макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с СД со стойким увеличением количества осложнений для значений АД > 120 мм рт. ст. [429].

Доказательства, показывающие пользу целевого снижения АД у пациентов, у которых состояние высокого риска обусловлено недиабетическими факторами, имеют различную силу. Наиболее очевидные данные касаются пациентов с предшествующим инсультом или транзиторной ишемической атакой. Так, в исследовании PROGRESS [283] у больных с церебрально-васкулярным заболеванием в анамнезе, у которых вследствие лечения АД снизилось с 147/86 до 138/82 мм рт. ст., наблюдалось снижение количества случаев повторного инсульта на 28% и уменьшение частоты основных сердечно-сосудистых событий на 26% по сравнению с группой плацебо, где снижение АД было недостаточным. Значимая польза отмечена также у пациентов с нормальным уровнем АД, у которых его цифры на фоне лечения снизились до 127/75 мм рт. ст. В недавнем ретроспективном анализе данных исследования PROGRESS показано прогрессивное снижение количества повторных инсультов (особенно геморрагических), когда достигнутые значения САД составляли около 120 мм рт. ст. [480]. Более слабые уровни доказательности имеются для других групп больных с высоким риском. В ретроспективном анализе подгрупп в исследовании HOT [481] более значимое снижение ДАД и САД (82 в сравнении с 85 мм рт. ст. и 142-145 в сравнении с 145-148 мм рт. ст.) ассоциировались с большей пользой у больных с высоким или очень высоким суммарным СС риском (50% пациентов), но такая польза от лечения отсутствовала у лиц с более низким уровнем риска. В контролируемых плацебо исследованиях у больных, выживших после ИМ, применение β -блокаторов или иАПФ [482, 483] уменьшали частоту повторных ИМ и смерти даже при исходно нормальном уровне АД. Однако из-за общепризнанного протекторного эффекта этих препаратов как таковых снижение АД редко рассматривается как возможный механизм, и часто о нем не сообщают, хотя, как отмечено выше, его уровень был более низким в группе активного лечения по сравнению с плацебо. Все же, как отмечено в разделе 5.1, в большинстве контролируемых плацебо исследований у больных стенокардией или ИБС [302, 304, 305] данные о снижении частоты СС событий были получены в условиях, когда уровень АД был доведен до довольно низких значений (EUROPA — 128/78 в сравнении с 133/80 мм рт. ст.; ACTION — подгруппа с АГ 137/77 и 144/81 мм рт. ст.; CAMELOT — 124/76 и 130/77 мм рт. ст.). В то же время имеются данные другого исследования у пациентов со стенокардией, когда подобное целевое снижение АД (129/74 мм рт. ст. в сравнении с 132/76 мм рт. ст.) не показало дополнительных преимуществ [306].

Нет убедительных данных результатов исследований о влиянии на сердечно-сосудистые конечные точки, исходя из которых можно рекомендовать целевое снижение

АД больным с недиабетическим заболеванием почек, но имеется достаточное количество доказательств, хотя не полностью убедительных, что значения АД ниже чем 130/80 мм рт. ст. могут оказать благоприятное воздействие на почечную функцию, особенно при наличии протеинурии (раздел 4.5.4).

5.2.3 Целевой уровень АД при домашнем и амбулаторном мониторинге

Растущее количество доказательств прогностической значимости домашнего и амбулаторного АД для оценки эффективности лечения делает эти измерения все более и более распространенными. Для амбулаторного мониторинга АД подход, основан на доказательствах, показывающих, что для достигнутых при лечении одинаковых значений офисного АД достигнутое более низкое суточное АД сопровождалось уменьшением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений [88]. Тем не менее пока еще отсутствуют четкие данные о том, какие значения домашнего и амбулаторного АД следует рассматривать в качестве оптимальных целевых. Уровни домашнего и амбулаторного АД на несколько мм рт. ст. ниже, чем офисного (табл. 6), но эти отличия пропорциональны рекомендуемому значению офисного АД [484], то есть они обычно больше, если офисное целевое АД более высокое и меньше при более низких целевых значениях офисного АД [77]. Большее снижение АД в результате лечения в клинике, по данным клинического исследования, сопровождается сопоставимым снижением 24-часового АД [485], что свидетельствует о том, что оптимальные значения целевого АД не так уж и различаются при измерении как в кабинете врача, так и вне его.

5.2.4 Выводы

На основании имеющихся доказательств следует рекомендовать снижение АД, как минимум, до уровня ниже 140/90 мм рт. ст. для всех больных АГ, а желательно и до более низкого уровня, если оно нормально переносится. Антигипертензивное лечение должно быть более агрессивным у больных СД, для которых оправданным является целевой уровень АД < 130/80 мм рт. ст. Подобные значения давления следует рекомендовать для больных с церебрально-васкулярными заболеваниями в анамнезе и требуют проведения лечения у больных ИБС. Хотя могут существовать индивидуальные отличия между отдельными пациентами, тем не менее риск гипоперфузии жизненно важных органов остается очень низким, исключая эпизоды постуральной гипотонии, которые нужно избегать особенно у больных пожилого возраста и с диабетом. Существование J-образной кривой, связывающей результаты лечения с достигнутым уровнем АД, все еще считается подтвержденным результатами ретроспективных анализов [486-490], в которых, однако, показано увеличение числа событий только при достаточно низких уровнях ДАД. Дополнительные доказательства того, что уменьшение риска осложнений может произойти при уровнях АД намного ниже, чем целевые значения, дают результаты интенсивной терапии антигипертензивными препаратами, которые применяли в рандомизированных исследованиях у больных ИМ или у пациентов с хронической СН, у которых назначение β -блокаторов или иАПФ приводило к уменьшению

случаев СС событий, несмотря на то, что снижение АД проходило дополнительно к уже достигнутым достаточно низким значениям в начале исследования [482, 491].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на широкое использование комбинированной терапии многими препаратами, в большинстве исследований достигнутая средняя величина САД сохранялась выше 140 мм рт. ст. [492], и даже в исследованиях, где среднее значение АД достигло < 140 мм рт. ст., контроль включал не более 60-70% из включенных пациентов. У больных СД на фоне лечения средние значения АД < 130 мм рт. ст. достигнуты не были [492], за исключением ветви исследования ABCD, в котором участвовали пациенты с изначально нормальным или высоким нормальным АД [319]. Достижение целевого уровня АД, рекомендованного выше, может быть затруднительным, и трудности будут больше, если начальный уровень АД будет более высоким, а также у пациентов пожилого возраста, поскольку с возрастом повышение САД строго зависит от увеличения фиброза аорты и ее жесткости. Данные исследований также показывают, что при таком же или даже более частом использовании комбинированного лечения достигнутое в результате САД остается обычно выше у больных СД, чем без него [249, 428, 493].

5.3 Соотношение затрат и пользы антигипертензивной терапии

Некоторые исследования показали, что у пациентов с высоким или очень высоким риском лечение АГ экономически очень выгодно, то есть уменьшение случаев сердечно-сосудистых заболеваний и смерти в значительной степени возмещает стоимость лечения, несмотря на его продолжительность в течение всей жизни [494]. Очевидно, что реальная выгода даже больше, чем та, которая вычислена на основании количества событий, предотвращенных в течение года лечения, и выраженная так называемым числом пациентов, которых необходимо пролечить за год для предотвращения развития события (NNT) [495]. Это происходит потому, что:

1. В некоторых контролируемых плацебо исследованиях значительное количество пациентов, рандомизированных в группу плацебо, получали лечение, а ряд пациентов, рандомизированных в группу активного лечения, фактически прекратили терапию, в то время как исходно их относили к первоначальной группе, согласно принципу «намерения лечить» [273].

2. Некоторые исследования показывают, что разница в частоте событий между группами лечения и плацебо прогрессивно возрастает в течение нескольких лет наблюдения, что увеличивает эффективность более продолжительного протекторного эффекта снижения АД.

3. У пациентов молодого возраста с АГ с низким риском, когда может показаться, что польза от лечения будет небольшой, если проводить оценку за 5-летний период, реальная польза может оказаться более значимой, если учитывать дополнительные годы жизни в сравнении с лицами пожилого возраста, страдающими АГ с высоким риском [274]. Это может означать, что у лиц молодого возраста, возможно, информация о страховых случаях может обеспечить более правильную оценку пользы, чем данные, полученные в исследованиях [496].

Для молодых пациентов целью лечения является не предотвращение маловероятных заболеваний или фатальных событий в последующие несколько лет, а, скорее, предотвращение возникновения и/или развития ПОМ, ведь по прошествии определенного периода времени пациент с низким риском переходит в разряд с более высоким риском. Несколько исследований эффективности антигипертензивной терапии, прежде всего HDFP [312] и HOT [497], показали, что, несмотря на интенсивное снижение АД, частота сердечно-сосудистых событий у больных АГ высокого риска или у пациентов с осложнениями остается намного выше, чем у больных с исходно низким или умеренным риском. Это свидетельствует о том, что изменить некоторые из главных СС рисков очень трудно и что существующие ограничения антигипертензивной терапии для пациентов с высоким или очень высоким риском являются стратегией далекой от оптимальной. Наконец, стоимость медикаментозного лечения АГ часто противопоставляется мерам по изменению образа жизни, которые, как считается, не имеют стоимости. Однако реальное выполнение рекомендаций по изменению образа жизни, а, следовательно, и его эффективности требует поведенческой поддержки, советов и подкрепления принятой стратегии, а стоимость таких мер может быть весьма значительной [498, 499].

6. Стратегии лечения

6.1 Изменение образа жизни

Изменение образа жизни необходимо рекомендовать всем пациентам, в том числе тем, кто имеет высокое нормальное АД, и тем, кому необходимо медикаментозное лечение. Цель принятых мер – снижение АД для контроля других факторов риска и клинических состояний, сокращение количества и дозы антигипертензивных препаратов, которые пришлось бы впоследствии применять. Изменение образа жизни, как известно, снижает АД, а также СС риск, и поэтому всем пациентам следует:

- прекратить курение;
- снизить массу тела до нормального уровня;
- ограничить употребление спиртных напитков;
- усилить физическую активность;
- сократить потребление соли;
- увеличить потребление фруктов и овощей, снизить потребление насыщенных жиров и жира вообще [500].

Всем пациентам следует настоятельно рекомендовать перейти на здоровое питание. Тем не менее пока не доказано, что изменение образа жизни ведет к предотвращению сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, а приверженность к длительному их выполнению, как показывает практика, является низкой [501]. Поэтому нельзя слишком долго откладывать начало медикаментозного лечения, особенно у пациентов с повышенными уровнями риска.

6.1.1 Прекращение курения

Курение вызывает немедленное повышение АД и частоты сердечных сокращений и сохраняется в течение более 15 минут после выкуривания одной сигареты [502]. Вероятно, механизм такого явления – стимулирование симпатической нервной системы на центральном уровне и в нервных окончаниях, а эта система отвечает за возрастание концентрации в плазме катехоламинов и определяет повышение АД [503, 504]. Как это ни парадоксально, несколько

эпидемиологических исследований показали, что уровни АД среди курильщиков были такими же или ниже, чем у некурящих [505]. Однако исследования с мониторингом амбулаторного АД показали, что и у больных АГ, которым не проводилось лечение, и у нормотензивных курильщиков наблюдаются более высокие значения АД, чем у некурящих [506-508], и повышение АД особенно заметно у заядлых курильщиков [502]. Также показано, что курение является прогностическим фактором для будущего повышения САД [509]. Тем не менее независимое хроническое воздействие курения на АД не было отмечено ни в одном из исследований [510], а прекращение курения не снижает АД [511].

Итоговые положения: модификация образа жизни

Изменение образа жизни следует рекомендовать всем пациентам, включая тех, которым необходимо медикаментозное лечение. Цель данных изменений — снизить АД, уменьшить влияние других факторов риска и сократить количество и дозу антигипертензивных препаратов, которые будут применяться в дальнейшем.

Изменение образа жизни целесообразно при лечении пациентов с высоким нормальным АД и дополнительными факторами риска, в том числе для того, чтобы снизить риск развития АГ.

Изменение образа жизни помогает понизить АД или сократить СС риск и включает:

- прекращение курения;
- уменьшение и стабилизацию массы тела;
- уменьшение чрезмерного употребления алкоголя;
- регулярные физические упражнения;
- сокращение потребления соли;
- увеличение в ежедневном рационе потребления фруктов и овощей, уменьшение потребления насыщенных жиров.

Рекомендации в отношении изменения образа жизни не должны остаться пустыми словами, а подкреплены адекватной экспертной поддержкой как с точки зрения образовательных, так и поведенческих факторов, а также необходима мотивационная поддержка пациента.

Поскольку долгосрочная приверженность к изменению образа жизни остается низкой, а ответ АД на такие изменения значительно варьирует, пациенты с нефармакологическим лечением должны тщательно наблюдаться с учетом возможной необходимости назначения медикаментозного лечения.

Курение является мощным фактором СС риска [512], а прекращение курения, вероятно, — одна из наиболее эффективных мер модификации образа жизни для предотвращения широкого ряда СС заболеваний, в том числе инсульта и ИМ [512-514]. Данный вывод согласуется с такими наблюдениями: пациенты, которые прекратили курение до достижения среднего возраста, обычно имеют такую же продолжительность жизни, как и некурящие [515, 516]. Поэтому курильщикам с АГ следует рекомендовать прекращение курения.

При необходимости нужно прибегать к никотинзаместительной [517] или бупропион-терапии, поскольку они облегчают процесс отказа от курения [518]. Варениклин является новым избирательным частичным агонистом никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, который особенно подходит для облегчения

процесса отказа от курения. Доказана его краткосрочная и длительная эффективность в сравнении с плацебо [519]. В настоящее время известно, что пассивное курение способно увеличить риск коронарных и других заболеваний, связанных с курением [520, 521]. Воздействие пассивного курения может быть снижено в тех странах, в которых введены правила защиты некурящих, и прекративших курение от табачного дыма. Желательно, чтобы такая практика стала обыденным явлением во всей Европе.

6.1.2 Ограничение потребления алкоголя

Много исследований показали U- или J-образные связи смертности с потреблением спиртных напитков: смертность ниже у лиц, умеренно употребляющих алкоголь, по сравнению с неупотребляющими, тогда как при злоупотреблении показатели смерти выше [522]. Однако, по данным метаанализа доступных данных, такое представление о взаимоотношении поддано сомнению [523]. В популяции существует линейная связь между потреблением спиртных напитков, уровнем АД и распространенностью АГ [524]. Кроме того, чрезмерное злоупотребление алкоголем ассоциируется с высоким риском инсульта [525]. Алкоголь ослабляет эффективность антигипертензивной медикаментозной терапии, но она частично восстанавливается, как минимум, на 80% в пределах 1-2 недель при переходе к умеренному его потреблению [526]. Чем больше потребление спиртного (пять стандартных доз в день или более), тем вероятнее повышение АД, и если пациент пережил застолье с неумеренным употреблением алкоголя, весьма вероятно, что у него будет диагностирована АГ. Исследования с ограничением потребления спиртного показали значимое снижение САД и ДАД [500]. Больным АГ, употребляющим алкогольные напитки, следует рекомендовать ограничение их потребления до уровня не более 20-30 г чистого этилового спирта в день для мужчин, и не более 10-20 г в день для женщин. Их нужно предостеречь от повышенного риска инсульта, связанного с чрезмерным употреблением алкоголя.

6.1.3 Ограничение потребления натрия хлорида

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что потребление соли с пищей способствует повышению АД и увеличивает распространенность АГ [527, 528]. Рандомизированные контролируемые исследования [500] показывают, что у больных АГ уменьшение потребления натрия хлорида до 80-100 ммоль/день (4,7-5,8 г пищевой соли) от исходного около 180 ммоль (10,5 г пищевой соли) приводит к снижению АД в среднем на 4-6 мм рт. ст. [529-533], хотя имеются значительные колебания между показателями отдельных пациентов. Ограничение потребления натрия хлорида может иметь больший антигипертензивный эффект в комбинации с другими рекомендациями по питанию [500] и, возможно, позволит сократить дозы и количество антигипертензивных медикаментов, применяющихся для контроля АД. Воздействие ограничения употребления соли на АД больше проявляется у представителей черной расы, пациентов среднего и старшего возраста, а также у больных АГ в сочетании с СД или хроническим заболеванием почек, то есть у тех пациентов, у которых наблюдается меньший ответ ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [534],

и эта активация, вместе с активацией симпатической нервной системы [535, 536], может нейтрализовать эффект снижения АД, который вызван ограничением употребления соли. Для ограничения потребления соли пациентам следует рекомендовать избегать ее дополнительного использования и пересоленной пищи (особенно готовых продуктов), а есть свежеприготовленную пищу непосредственно из естественных ингредиентов, содержащих больше калия [537]. Чрезмерное потребление соли может являться причиной, резистентной АГ. Рекомендованная ежедневная физиологическая норма потребления натрия хлорида недавно была снижена со 100 до 65 ммоль/день (3,8 г/день пищевой соли). В настоящий момент, возможно, тяжело достичь такого порога, однако достижимой рекомендуемой дозой является потребление менее чем 5 г/день пищевой соли (85 ммоль/день) [538].

6.1.4 Другие изменения пищевого рациона

За прошлое десятилетие в мире увеличилось потребление калия и появились диетические продукты, приготовленные на основе диеты DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension), включающей много фруктов, овощей и обезжиренной молочной продукции с уменьшенным содержанием пищевого холестерина, насыщенных и ненасыщенных жиров) [539], которые также внесли вклад в снижение АД. Несколько небольших клинических исследований и их метаанализы показали, что высокие дозы омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (рыбьего жира) в виде добавок могут снизить АД у больных АГ, хотя такой эффект обычно заметен только при использовании относительно высоких доз (> 3 г/день) [500, 540, 541]. У пациентов с АГ среднее снижение САД и ДАД составило 4,0 и 2,5 мм рт. ст. соответственно [542]. Что же касается увеличения потребления только клетчатки [543, 544], то данных пока недостаточно для того, чтобы рекомендовать такую диету для снижения АД. В качестве средств, понижающих АД, были предложены добавки кальция или магния [500, 545, 546], но полученные в исследованиях данные противоречивы, и поэтому должны быть проведены дополнительные исследования для того, чтобы иметь гарантии для рекомендаций, касающихся и других специальных диет, в том числе диеты с измененным содержанием углеводов [500, 547, 548]. В качестве общих мер больным АГ следует рекомендовать употреблять больше свежих фруктов и овощей (4-5 порций или 300 г овощей в день) [549] и рыбы [550], сократить потребление насыщенных жиров и холестерина. Полезными будут и рекомендации специалистов-диетологов.

6.1.5 Снижение массы тела

Значительное количество доказательств, полученных в наблюдательных исследованиях, подтверждает, что масса тела непосредственно связана с АД [551] и что избыток жировой ткани вызывает повышение АД и АГ [552]. Имеются также убедительные данные о том, что снижение веса понижает АД у пациентов с ожирением и имеет благоприятное воздействие на связанные с ним факторы риска, такие как резистентность к инсулину, СД, гиперлипидемия, ГЛЖ и синдром ночного апноэ. В метаанализе доступных исследований среднее снижение САД и ДАД, связанное с уменьшением массы тела в среднем на 5,1 кг, составило 4,4 и 3,6 мм рт. ст. соответственно [553].

В последующем анализе подгрупп выявлено, что снижение АД было сходным как у лиц с АГ, так и без нее, однако большее снижение наблюдалось при большей потере веса. Анализ исследований дозозависимого эффекта [554, 555], а также проспективных наблюдательных исследований [556] показали, что большая потеря массы тела приводит к большему снижению АД. Умеренная потеря массы, независимо от того, имело ли место ограничение потребления натрия хлорида, может предотвратить АГ у лиц с высоким нормальным АД, масса тела которых превышает норму [557], и привести к уменьшению интенсивности лечения и даже прекращению приема медикаментов [558, 559]. Поскольку у пациентов среднего возраста с течением времени часто наблюдается увеличение массы тела (на 0,5-1,5 кг/год), ее стабилизация может также стать той целью, достижение которой принесет ощутимую пользу.

6.1.6 Физические упражнения

Отсутствие регулярных физических тренировок является сильным прогностическим фактором сердечно-сосудистой смертности независимо от АД и других факторов риска [560]. Последний метаанализ рандомизированных контролируемых исследований [561] показал, что динамические аэробные продолжительные нагрузки уменьшают в покое САД и ДАД на 3,0/2,4 мм рт. ст. и дневное АД при амбулаторном мониторинге на 3,3/3,5 мм рт. ст. Снижение АД в покое было более отчетливым у больных АГ (-6,9/-4,9 мм рт. ст.), чем у нормотензивных пациентов (-1,9/-1,6 мм рт. ст.). Даже умеренные уровни физических упражнений приводили к снижению АД [562], кроме того, такой вид занятий приводил к снижению массы тела, доли жировой ткани в организме и окружности талии, увеличил чувствительность к инсулину и уровни ХС ЛПВП. Регулярные динамические нагрузки способствуют снижению АД в покое на 3,5/3,2 мм рт. ст. [563]. Таким образом, пациентам, ведущим малоподвижный образ жизни, следует рекомендовать заниматься регулярными упражнениями умеренной интенсивности, например 30-45 мин ежедневно [564]. Прежде всего следует рекомендовать динамические упражнения на выносливость (ходьба, бег трусцой, плавание) и дополнять их упражнениями с отягощением [144, 564, 565]. Объем оценки СС статуса до начала тренировок зависит от интенсивности намеченного комплекса упражнений и признаков заболевания у пациента, суммарного СС риска и связанных с ним клинических состояний. Однако интенсивная изометрическая нагрузка, например поднятие тяжестей, может иметь отчетливый прессорный эффект, поэтому следует избегать таких нагрузок. Если АГ плохо контролируется, то тяжелые физические нагрузки в первую очередь на максимальном уровне должны быть исключены или отсрочены до тех пор, пока не будет назначено соответствующее медикаментозное лечение и понизится АД [566].

6.2 Фармакотерапия

6.2.1 Выбор антигипертензивных препаратов

Значительное количество рандомизированных исследований антигипертензивной терапии, в которых сравнивали активное лечение с плацебо и режимы лечения, основанные на различных комбинациях, подтверждают заключение Рекомендаций ESH/ESC (2003) [3] о том, что:

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- основная польза от антигипертензивного лечения обусловлена самим по себе снижением АД и в значительной степени не зависит от используемых препаратов;

- тиазидные диуретики (также хлорталидон и индапамид), β -блокаторы, антагонисты кальция, иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина способны эффективно снижать АД, а также достоверно и значительно уменьшать риск развития сердечно-сосудистых событий.

Все перечисленные препараты подходят в качестве начального и поддерживающего антигипертензивного лечения как в виде монотерапии, так и в комбинации друг с другом. Каждый из рекомендованных классов может иметь собственные специфические свойства, преимущества и ограничения, которые будут рассмотрены в следующих разделах таким образом, чтобы врачи смогли сделать наиболее подходящий выбор для конкретных пациентов.

В разделе 4.4.5 уже упоминалось о том, что в двух недавних крупномасштабных исследованиях [330, 332], а также в последнем метаанализе [343] β -блокаторы показали меньшую, чем другие препараты, способность предотвращать инсульт, хотя были одинаково эффективными в предотвращении коронарных событий и смертности. Доказано, что применение β -блокаторов эффективно у больных стенокардией, СН и у пациентов, недавно перенесших ИМ, а также для лечения тяжелых осложнений, связанных с АГ [482, 483, 567]. Таким образом, β -блокаторы до сих пор могут считаться препаратами выбора для начальной и последующих стратегий антигипертензивного лечения. Поскольку они способствуют увеличению массы тела [568], имеют неблагоприятное воздействие на липидный обмен и увеличивают в сравнении с другими препаратами частоту развития новых случаев СД [455, 458], не должны быть первоочередными препаратами у больных АГ с множественными факторами метаболического риска, в том числе МС и его основными составляющими – абдоминальным ожирением, высоким нормальным или нарушенным содержанием глюкозы натощак, снижением толерантности к глюкозе, то есть при состояниях, когда имеется повышенный риск возникновения СД [569, 570]. Это относится и к тиазидным диуретикам, которые тоже обладают неблагоприятным влиянием на обмен липидов и имеют диабетогенный эффект при использовании в высоких дозах [455]. Тиазиды часто применяют вместе с β -блокаторами, и в проспективных исследованиях показано относительное возрастание случаев вновь выявленного СД, при этом трудно разделить эффекты этих двух классов препаратов. Сказанное, возможно, не относится к судорасширяющим β -блокаторам, таким как карведилол и небиволол, у которых неблагоприятные метаболические эффекты слабо выражены или совсем отсутствуют, а показана способность понижать частоту вновь выявленного СД в сравнении с классическими β -блокаторами [571, 572]. Бета-блокаторы, иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина менее эффективны у представителей черной расы, для которых более предпочтительными являются диуретики и антагонисты кальция [299, 573].

Итоговые положения:**выбор антигипертензивных препаратов**

Главная польза антигипертензивной терапии обусловлена непосредственным уменьшением АД как такового (*per se*).

Пять основных категорий антигипертензивных средств – тиазидные диуретики, антагонисты кальция, иАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина и β -блокаторы – подходят для стартовой и поддерживающей антигипертензивной терапии как сами по себе, так и в сочетании друг с другом. Бета-блокаторы, особенно в комбинации с тиазидными диуретиками, не следует использовать для больных МС или при высоком риске развития СД.

Выбор основного средства часто является бесполезным, поскольку многие пациенты нуждаются в более чем одном препарате. Однако есть ряд обстоятельств, при которых становится очевидным преимущество одних препаратов перед другими в начале лечения или в качестве компонента комбинированной терапии.

При выборе определенного препарата или сочетании одних средств и исключение других необходимо учитывать следующее:

- предыдущий благоприятный или неблагоприятный опыт использования у больного данного класса препаратов;
- влияние препаратов на факторы СС риска в соответствии с профилем СС риска у конкретного пациента;
- наличие субклинического ПОМ, клинических СС осложнений, заболеваний почек или диабета, которые, возможно, более эффективно лечатся одними препаратами, нежели другими (см. «Итоговые положения: антигипертензивное лечение (препараты выбора)» и табл. 8);
- наличие других нарушений, которые могут ограничивать использование определенных категорий антигипертензивных препаратов (табл. 9);
- возможности взаимодействий с препаратами, используемыми для лечения других состояний;
- стоимость препаратов для пациента или для системы здравоохранения, однако вопрос стоимости не должен преобладать над вопросами эффективности, переносимости и протекторных свойств у каждого отдельного пациента.

Внимание всегда следует уделять побочным эффектам препаратов, потому что это самая главная причина отсутствия приверженности к лечению. Препараты отличаются по частоте возникновения побочных эффектов, особенно у отдельных пациентов.

Эффект снижения АД должен длиться не менее 24 часов. Это можно проверить при офисном, домашнем или амбулаторном мониторинге АД.

Следует отдать предпочтение препаратам, антигипертензивный эффект которых продолжается свыше 24 часов при приеме 1 раз в день, поскольку они упрощают схему лечения и способствуют повышению приверженности к нему.

Итоговые положения: антигипертензивное лечение (препараты выбора)

Субклиническое ПОМ	
ГЛЖ	иАПФ, АК, АРА
Бессимптомный атеросклероз	АК, иАПФ
Микроальбуминурия	иАПФ, АРА
Почечная дисфункция	иАПФ, АРА
Клинические осложнения	
Предшествующий инсульт	Любой антигипертензивный препарат
Предшествующий ИМ	ББ, иАПФ, АРА
Стенокардия	ББ, АК
СН	Диуретики, ББ, иАПФ, АРА, антагонисты альдостерона
ФП: рецидивирующая, постоянная	АРА, иАПФ, ББ, недигидропиридиновые АК
Терминальная стадия почечной недостаточности/протеинурия	иАПФ, АРА, петлевые диуретики
Заболевания периферических артерий	АК
Клинические состояния	
ИСГ (больные пожилого возраста)	Диуретики, АК
МС	иАПФ, АРА, АК
СД	иАПФ, АРА
Беременность	АК, метилдопа, ББ
Представители черной расы	Диуретики, АК

Примечания: ИСГ – изолированная систолическая АГ; иАПФ – ингибиторы АПФ; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина; АК – антагонисты кальция; ББ – β -блокаторы.

Исследования, оценивающие промежуточные конечные точки (субклинические ПОМ), показывают отличия между различными антигипертензивными препаратами: установлено, что иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина особенно эффективны для регресса ГЛЖ [349], в том числе и фиброзного компонента [219, 367]. Они также достаточно эффективны при микроальбуминурии и протеинурии [308, 309, 430-432, 437], для сохранения почечной функции и замедления прогрессирования заболевания почек [308, 309, 430, 431, 434]. Антагонисты кальция, кроме того, что они являются эффективными при ГЛЖ, также доказали благоприятный эффект при наличии утолщения комплекса интимы-медиа и атеросклерозе сонных артерий [220-222, 391, 392, 395].

Данные о пользе использования других классов антигипертензивных препаратов гораздо более ограничены. Альфа₁-блокаторы, препараты центрального действия (агонист β_2 -адренорецепторов и модуляторы рецепторов имидазолина) способны эффективно снижать АД и благоприятно воздействовать на метаболизм [574]. Антагонисты альдостерона также продемонстрировали эффективность в снижении АД [575]. Поскольку единственное исследование с β_1 -блокатором (группа доксазозина в исследовании ALLHAT) было прервано до того, как были получены ключевые данные [576], полная информация о возможной пользе или вреде β_1 -блокаторов в качестве антигипертензивной терапии остаются невыясненными. То же можно сказать о препаратах центрального действия и антагонистах альдостерона. Однако все эти препараты часто использовались в качестве дополнительных препаратов в исследованиях

и показали протекторные свойства в отношении СС системы, и поэтому могут использоваться для комбинированной терапии. Альфа₁-блокаторы имеют особые показания при наличии доброкачественной гипертрофии предстательной железы. Алискирен – новый препарат, который является ингибитором ренина [577], уже доступен в США и, возможно, скоро будет доступным в Европе. Этот препарат эффективно снижает АД при АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с тиазидным диуретиком [578-580], кроме того, показан антипротеинурический эффект в доклинических исследованиях [581]. Существует мнение, что ренин обладает эффектами, не связанными с классическим ренин-ангиотензиновым каскадом [577], и может сам по себе быть прогностическим фактором независимо от образования ангиотензина II [582]. Окончательные подтверждения этой гипотезы так же, как и данные о защитных СС эффектах путем прямой ингибиции ренина, еще не получены.

Выделение препаратов определенного класса, которые следует применять первыми при лечении АГ, всегда было предметом дискуссии. Однако сейчас имеются достоверные данные, полученные в результате исследований, что для большинства пациентов с целью контроля АД следует назначать комбинированное лечение [583]. Поэтому, если пациенты в течение жизни принимают два препарата или более, нужно выяснить, какой именно из них использовался в виде монотерапии в течение первых 2-3 недель лечения. Тем не менее классы препаратов (и даже отдельные средства в пределах одного класса) отличаются по типу и частоте неблагоприятных эффектов, которые они могут вызывать, а у разных больных могут проявляться различные побочные эффекты. К тому же препараты могут по-разному влиять на факторы риска, ПОМ и частоту развития специфических осложнений и проявлять особые протекторные свойства у разных групп пациентов. Эти условия делают выбор необходимого препарата в виде монотерапии или в комбинации с другими средствами обязательным или рекомендуемым в зависимости от обстоятельств. Общеизвестный механизм выбора или отказа от препарата должен учитывать следующее:

- предшествующий благоприятный или неблагоприятный опыт конкретного пациента с данным классом лекарственных веществ как в отношении снижения АД, так и побочных эффектов;
- влияние препаратов на факторы СС риска в зависимости от конкретного профиля СС риска пациента;
- наличие у пациентов субклинического ПОМ, клинических проявлений СС заболеваний, поражения почек или СД, которых следует лечить специальными более подходящими средствами;
- наличие других заболеваний, которые могут ограничить использование специфических классов антигипертензивных препаратов;
- возможность взаимодействия с препаратами, используемыми для лечения других заболеваний пациента;
- стоимость препаратов как для отдельного пациента, так и для системы здравоохранения в целом.

Вопрос стоимости никогда не должен преобладать над вопросом эффективности, переносимости и пользы для конкретного пациента. Врачи должны отдавать предпочтение препаратам, которые имеют длительный эффект

РЕКОМЕНДАЦІЇ

и документированную способность реально снижать АД в течение 24 часов после одноразового приема. Упрощение лечения улучшает приверженность к терапии [584], а эффективный 24-часовой контроль АД имеет важное прогностическое значение в дополнение к контролю офисного АД [88]. Препараты длительного действия также делают антигипертензивное действие более гомогенным в течение 24 часов, таким образом минимизируя возможность колебаний АД [585].

Критерии, перечисленные в этом разделе, позволяют отобрать специфические препараты или их комбинации для большинства пациентов. В таблицах 7 и 8 подробно перечислены благоприятные и неблагоприятные воздействия различных препаратов, а также см. «Итоговые положения: антигипертензивное лечение (препараты выбора)». Специфические терапевтические подходы при особых состояниях у конкретных групп пациентов более подробно будут рассмотрены в разделе 7.

В начальном выборе препаратов, также как и в последующих изменениях лечения, особое внимание следует уделить побочным эффектам, даже в тех случаях, когда они относятся к явлениям исключительно субъективной природы, поскольку это является самой главной причиной отсутствия приверженности к лечению [584, 586]. Побочные эффекты, возникающие на фоне антигипертензивного лечения, полностью избежать нельзя, поскольку они могут иметь и психологическую природу, что подтверждено в исследованиях, когда пациенты принимали плацебо [291]. Следует приложить максимальные усилия для того, чтобы ограничить появление побочных эффектов, связанных с приемом препарата, и сохранить качество жизни либо путем замены препарата, который вызывал побочные эффекты, на другой,

либо избегая ненужного увеличения дозы используемого средства. Побочные эффекты тиазидных диуретиков, β-блокаторов и антагонистов кальция имеют дозозависимый характер, в то время как антагонисты рецепторов ангиотензина и иАПФ имеют незначительную связь (или вообще не имеют) частоты развития побочных эффектов с увеличением дозы [587].

6.2.2 Монотерапия

Лечение может начаться с одного препарата, который вначале следует принимать в низкой дозе. Если АД не контролируется, лечение следует продолжить с полной дозой исходного препарата, или же пациента следует перевести на препарат другого класса, применение которого также следует начинать с низкой дозы с постепенным переходом к полной. Замена начального препарата на другой обязательна в том случае, если первый не привел к снижению АД или вызвал появление значительных побочных эффектов.

Такая «последовательная монотерапия» может помочь в определении препарата, на который лучше всего отвечает конкретный пациент, и это касается как эффективности, так и переносимости. Тем не менее так называемая норма ответа (снижение САД и ДАД > 20 и 10 мм рт. ст. соответственно) на какой-либо препарат при монотерапии составляет приблизительно 50% [588], способность любого препарата при монотерапии достичь целевых значений АД (< 140/90 мм рт. ст.) не превышает 20-30% от всех пациентов с АГ, кроме больных, имеющих 1-ю степень повышения АД [589, 590]. Более того, соблюдение этих рекомендаций достаточно трудоемко и способно вызвать недовольство как у докторов, так и у пациентов, что может привести к низкой приверженности к лечению и неоправданно задерживать достижение необходимого контроля АД, особенно при наличии высокого риска у больных АГ. Определенные надежды в решении этого вопроса связывают с фармакогеномикой, с помощью которой в будущем будет возможно успешно выбирать наиболее подходящие препараты для конкретных пациентов с точки зрения их эффективности и пользы. Новые исследования в этой области являются крайне необходимыми.

6.2.3 Комбинированное лечение

В большинстве исследований комбинации из двух препаратов или более являются наиболее широко распространенным режимом лечения, необходимого для снижения АД и достижения заданной цели. Установлено, что использование комбинированной терапии чаще необходимо для пациентов с СД, заболеванием почек и тех, кто имеет высокий риск в тех случаях, когда целью является снижение АД до более низкого уровня [311]. Например, в недавнем крупномасштабном исследовании у больных АГ и имеющими высокий риск, 9 из 10 пациентов для снижения АД < 140/90 мм рт. ст. получали два антигипертензивных препарата или больше [330].

В Рекомендациях ESH/ESC (2003) [3] указано, что не следует считать комбинированную терапию с применением двух препаратов в качестве необходимого шага только после того, как уже была назначена монотерапия, а рассматривать лечение двумя препаратами как альтернативу монотерапии в качестве терапии первого выбора (рис. 1).

Таблица 8. Выбор антигипертензивных препаратов в зависимости от состояния пациента

Тиазидные диуретики	Бета-блокаторы	Антагонисты кальция (дигидропиридины)	Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)
ИСГ у лиц пожилого возраста СН АГ у представителей черной расы	Стенокардия После ИМ СН Тахикардия Глаукома Беременность	ИСГ у лиц пожилого возраста Стенокардия ГЛЖ Каротидный/коронарный атеросклероз Беременность АГ у представителей черной расы	Стенокардия Каротидный атеросклероз Суправентрикулярная тахикардия
Ингибиторы АПФ	Антагонисты рецепторов ангиотензина	Диуретики (антагонисты альдостерона)	Петлевые диуретики
СН Дисфункция ЛЖ После ИМ Диабетическая нефропатия Недиабетическая нефропатия ГЛЖ Каротидный атеросклероз Протеинурия/микроальбуминурия ФП МС	СН После ИМ Диабетическая нефропатия Протеинурия/микроальбуминурия ГЛЖ ФП МС Кашель при приеме иАПФ	СН После ИМ	Терминальная стадия почечной недостаточности СН

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Таблица 9. Явные и возможные противопоказания к использованию антигипертензивных препаратов

Препарат	Очевидные противопоказания	Возможные противопоказания
Тиазидные диуретики	Подагра	МС Нарушение толерантности к глюкозе Беременность
Бета-блокаторы	Астма	Поражение периферических артерий
	Атриовентрикулярная блокада (2-я или 3-я степень)	МС Нарушение толерантности к глюкозе Атлеты и физически активные пациенты Хронические обструктивные заболевания легких
Антагонисты кальция (дигидропиридины)		Тахикардия СН
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Атриовентрикулярная блокада (2-3-я степень) СН	
Ингибиторы АПФ	Беременность Ангионевротический отек Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Антагонисты рецепторов ангиотензина	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Диуретики (антагонисты альдостерона)	Почечная недостаточность Гиперкалиемия	

Очевидный недостаток стартового лечения двумя препаратами в том, что для некоторых пациентов один из них может оказаться ненужным. Однако если рассматривать преимущества, то они окажутся существенными:

- при использовании комбинации как первый, так и второй препарат могут приниматься в низких дозах, и такой подход, вероятно, позволит избежать побочных эффектов в сравнении с полной дозой при монотерапии;

- можно избежать разочарования от повторяющихся неудачных поисков эффективной монотерапии у больных с очень высокими значениями АД или ПОМ;
- доступны фиксированные низкодозовые комбинации, когда два препарата сочетаются в одной таблетке, что упрощает лечение и оптимизирует приверженность;
- стартовое назначение комбинации из двух препаратов может достичь целевого АД раньше, чем при монотерапии.

Такой результат может иметь решающее значение для пациентов с высоким риском. Тем более что в исследовании VALUE большее снижение АД (-3,8/-2,2 мм рт. ст.), которое произошло в группе амлодипина в сравнении с группой валсартана за первые 6 месяцев, сопровождалось разницей в частоте развития сердечно-сосудистых событий в пользу группы с более эффективным лечением [335]. Следовательно, комбинированное лечение нужно рассматривать и как терапию первого выбора особенно при наличии высокого СС риска, то есть у тех пациентов, у которых АД заметно превышает пороговые значения для АГ (например, более чем на 20 мм рт. ст. САД или на 10 мм рт. ст. ДАД), или же у больных с более умеренным повышением АД, но при наличии множественных ассоциированных факторов риска, субклинических ПОМ, диабета, почечного или СС заболевания. При всех указанных состояниях необходимо достичь большего снижения АД (из-за высоких исходных значений или более низких целевых), что тяжело достичь при применении монотерапии.

Итоговые положения: монотерапия в сравнении с комбинированной

Независимо от применяемых препаратов монотерапия позволяет достичь целевого снижения АД только у ограниченного количества гипертензивных пациентов.

У большинства больных для достижения целевых уровней АД необходимо использование более одного препарата. Для этого предложен широкий спектр эффективных и хорошо переносимых комбинаций.

В качестве стартовой терапии можно применять как монотерапию, так и комбинацию из двух препаратов в малых дозах с последующим увеличением доз лекарственного средства или их числа при необходимости (рис. 1 и 2).

Монотерапия могла бы быть стартовым лечением для больных с «мягкой» АГ и низким или умеренным суммарным сердечно-сосудистым риском. Когда исходный уровень АД находится на уровне 2-й или 3-й степени либо суммарный СС риск высокий или очень высокий, предпочтение следует отдавать комбинации из двух препаратов в малых дозах (рис. 1).

Использование фиксированных комбинаций из двух препаратов помогает упростить режим лечения и улучшить приверженность к нему.

У тех пациентов, у которых не удастся достичь контроля АД с помощью двух препаратов, необходима комбинация из трех медикаментов или более.

У больных АГ с неосложненным течением и в пожилом возрасте антигипертензивную терапию необходимо начинать постепенно. У пациентов с более высокой степенью риска целевое АД должно быть достигнуто быстро, и в этом случае будет предпочтительнее стартовая комбинированная терапия с более быстрым титрованием доз.

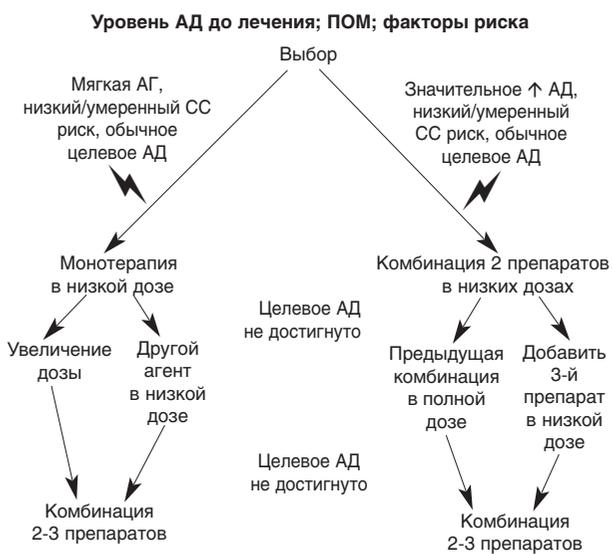


Рис. 1. Стратегия монотерапии в сравнении с комбинированным лечением

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Антигипертензивные препараты различных классов могут комбинироваться, если:

- они имеют различные и дополняющие друг друга механизмы действия;
- есть доказательства того, что антигипертензивный эффект комбинации больше, чем эффективность любого ее компонента;
- комбинация имеет благоприятный профиль переносимости, а дополнительные механизмы действия компонентов минимизируют их индивидуальные побочные эффекты.

Следующие комбинации из двух препаратов доказали свою эффективность и хорошую переносимость и были успешно апробированы в рандомизированных исследованиях по изучению эффективности. Они отмечены непрерывной толстой линией на диаграмме (рис. 2):

- тиазидный диуретик и иАПФ;
- тиазидный диуретик и антагонист рецепторов ангиотензина;
- антагонист кальция и иАПФ;
- антагонист кальция и антагонист рецепторов ангиотензина;
- антагонист кальция и тиазидный диуретик;
- β -блокатор и антагонист кальция (дигидропиридиновый).

Комбинация тиазидного диуретика и β -блокатора является повсеместно принятой и была использована во многих контролируемых плацебо и активно исследованиях, однако полученные на настоящий момент данные свидетельствуют, что эти препараты даже врозь обладают неблагоприятным влиянием на метаболические показатели, которое может усиливаться при применении указанных средств в комбинации (разделы 4.4.5 и 4.5.5). Таким образом, эта комбинация, хотя все еще считается действенной как возможная терапевтическая альтернатива, однако должна быть исключена для больных с МС и при наличии высокого риска возникновения СД. Комбинация тиазидного и калийсберегающего диуретика (амилорид, триамтерен или спиронолактон) широко использовалась в течение многих лет для того, чтобы предотвратить потерю калия, связанную с применением тиазида. Возможно, что такая комбинация уменьшает количество случаев внезапной смерти [591], предотвращает возникновение нарушений толерантности к глюкозе и сокращает количество

случаев СД, вызванной тиазидом и ассоциированного с гипокалиемией [592, 593]. Комбинация иАПФ и антагониста рецепторов ангиотензина стала центром внимания последних исследований. Хотя препараты, входящие в эту комбинацию, в своей основе взаимодействуют, хотя и на различных уровнях, с одними и теми же физиологическими механизмами, однако известно, что их комбинация более заметно снижает АД и оказывает более выраженное антипротеинурическое действие, чем любой взятый отдельно компонент, как у больных СД, так и у пациентов с недиабетической нефропатией [446, 594]. Эта комбинация также показала способность улучшать выживание при СН [595]. Пока все еще остается неясным, будет ли получено преимущество комбинации в сравнении с простым увеличением дозы любого компонента при монотерапии [449, 596], а новые доказательства эффективности комбинации антагониста рецепторов ангиотензина и иАПФ будут получены в исследовании ONTARGET [339]. Возможно назначение и других комбинаций, но они используются менее часто и доказательства их терапевтической эффективности более ограничены. Некоторые из этих комбинаций показаны пунктирной линией на диаграмме (рис. 2).

Наконец, в настоящее время стали широко доступны фиксированные комбинации двух препаратов в одной таблетке обычно в низких дозах (иногда и в низких, и в более высоких дозах):

- антагонист рецепторов ангиотензина с тиазидным диуретиком;
- иАПФ с тиазидным диуретиком или с антагонистом кальция;
- β -блокатор с диуретиком;
- тиазид с калийсберегающим диуретиком.

Хотя фиксированная доза компонентов комбинации ограничивает гибкость восходящих и нисходящих стратегий лечения, фиксированные комбинации сокращают количество таблеток, которые принимает пациент, и это дает некоторые преимущества в вопросе улучшения приверженности к лечению [584, 597]. Фиксированные комбинации могут быть заменены спонтанными комбинациями, которые так же успешно обеспечивают контроль АД и при условии использования компонентов в низких дозах эти комбинации так же могут рассматриваться в качестве альтернативы монотерапии как стартового лечения. Нужно подчеркнуть, что у некоторых пациентов комбинации из двух препаратов не всегда способны контролировать АД и может быть необходимым использование трех или четырех препаратов, особенно это касается лиц с заболеванием почек и другими осложненными видами АГ. Дальнейшая информация относительно преимуществ такого терапевтического подхода будет доступна после завершения исследования ACCOMPLISH [598], в котором сравнивается влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность начальной терапии фиксированной комбинацией иАПФ с антагонистом кальция или диуретиком.

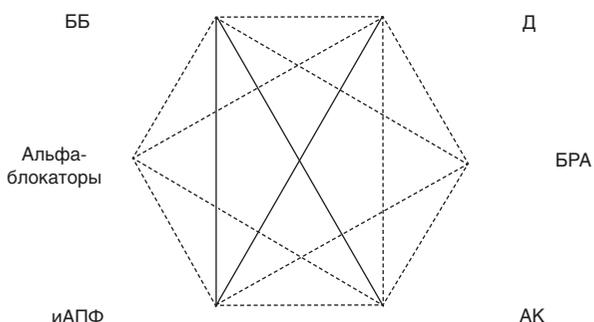


Рис. 2. Возможные комбинации антигипертензивных препаратов различных классов

Примечания: предпочтительные комбинации показаны непрерывными линиями; рамки указывают на классы препаратов, польза от назначения которых доказана в контролируемых исследованиях.

Окончание читайте в следующем номере.

Перевод материала осуществлен при поддержке Комитета по образованию Украинской ассоциации кардиологов.

К вопросу о синдромном подходе и симптоматической терапии

В процессе чтения очередной, как всегда интересной и актуальной, статьи С.П. Московко «Синдромный подход и симптоматическая терапия» (журнал «Практична ангіологія», № 2 (07), 2007 — ред.) приходится возвращаться, что, кстати, вынужден делать и сам автор, к ее достаточно обтекаемому названию, между строк которого проступает другой заголовок: «Дисциркуляторная энцефалопатия: миф или реальность?» (вернее, без упоминания последней). Однако такая постановка вопроса была бы слишком острой, и автор деликатно раскрывает проблему, оставляя место для дискуссии, более того, иницируя ее. Следует ожидать, что в рамках этой дискуссии появятся статьи в защиту терминов «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), «хроническое нарушение мозгового кровообращения» (ХНМК) и «начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга» (НПНКМ). Ведь по поводу соответствующих им состояний (реальных или, как утверждает автор, умозрительных) опубликована масса работ за целые десятилетия, правда, в отдельно взятой стране, а затем — на ее бывшей территории. С другой стороны, к автору присоединятся и другие критики упомянутых терминов, мотивированные, кто с целью упражнения ума, кто в порыве преодолеть накопившийся дискомфорт от использования «неправильной» терминологии и помочь в этом коллегам, акцентировать внимание на несоответствии этих терминов международной классификации, а, следовательно, реальности. Понимая стандартизирующую роль МКБ-10 (но не считая ее истиной в последней инстанции) и в то же время продолжая еще использовать классификацию Е.В. Шмидта и Г.А. Максудова, возможно, в силу упомянутой автором ее логичности, я хотел бы принять посильное участие в этой дискуссии.

Если начать с критикуемого автором субъективизма диагностических критериев хронических стадий «отечественного варианта ЦВЗ» при отсутствии их объективных признаков, то, наверное, не логично противопоставлять второе первому. Никого, включая, без сомнения, и автора, не смущает, например, аналогичная ситуация при диагностике мигрени, основывающейся исключительно на жалобах пациента, хотя заранее соглашусь с возражением, что они более специфичны. Да и в учебниках пропедевтики до сих пор главы, посвященные жалобам и анамнезу, еще не заменены разделами, где описывается

исследование объективных признаков. Что касается последних применительно к нашей теме, то все-таки нельзя констатировать их полное отсутствие при ДЭ «по определению». Они многократно описаны, в первую очередь — авторами соответствующей классификации, в виде субкортикальных рефлексов, нерезких или умеренных атактических расстройств, слабости конвергенции и т. д. Эти симптомы неспецифичны? А какие у нас в неврологии вообще есть специфичные симптомы? Аргайлла (как один из вариантов транскрипции) Робертсона? Представим, что жалобы на головную боль, головокружение, шум в голове возникают у человека среднего или пожилого возраста, имеющего, например, седину, морщинистость кожи, не резко выраженные рефлексы орального автоматизма, гиперхолестеринемию, утолщение комплекса интимы-медиа общих сонных артерий или гемодинамически незначимые или, наоборот, значимые, но не приведшие к инсульту, стенозы брахиоцефальных артерий. При этом отсутствуют данные о травматическом, инфекционном, токсическом, неопластическом поражении нервной системы, психическом или соматическом заболевании. Легко понять доктора, который в этой ситуации поставит диагноз НПНКМ. Но суть не в ярлыках. Автор статьи отвергает саму возможность того, что «процесс сосудисто-обусловленного поражения мозга должен начинаться и развиваться постепенно», что «что-то же должно предшествовать развитию инсульта». Но если обратиться к иным сосудистым бассейнам, то почему стенокардия как предшественница инфаркта миокарда или перемежающаяся хромота как предшественница гангрены конечности возможны, более того, нуждаются в активном лечении? В чем исключительность церебрального бассейна, которая делает невозможными доинсультные стадии сосудистого мозгового процесса, а, следовательно, неправомерным их лечение? Автор предлагает считать их, в частности, недиагностированным тревожным расстройством. Но, во-первых, жалобы нетипичны, а, во-вторых, разве у наших коллег-психиатров проблемы с диагностикой соответствующих расстройств и мы должны быть им наставниками? В то же время я абсолютно согласен с многоуважаемым С.П. Московко, что очень существенная часть пациентов, которые годами лечатся у неврологов, реально имеют болезни в рамках

F40-F48. Почему это происходит? Эта проблема достаточно многогранна. Отчасти, наверное, это является наследием советской психиатрии, на которую возлагались несвойственные для мировой психиатрии функции, далекие от цели оптимизировать нарушенную систему отношений больного в семье, профессиональной деятельности, микросоциуме, помочь ему в развязывании психотравмирующих ситуаций. Где-то это обусловлено недостатком сейчас у психиатрической службы реальной мотивации привлечь к себе этих больных, поскольку из-за отсутствия медицинского страхования деньги пока еще не «идут» вслед за клиентом. В какой-то мере неврологи воспользовались повышенным спросом этой необременительной и благодарной за внимание категории больных на «психотерапевтическое поведение», сочувствие врача, возможность в условиях социальной дезадаптации этих пациентов решить, например, вопросы их нетрудоспособности. Происходит это под маской «последствий нейроинфекции» без ссылок на то, когда же был ее острый период, «церебрального арахноидита», который, кстати, у девяти из десяти обследованных больных активно «подтверждают» на КТ (не думаю, что С.П. Московко приветствует и такую «объективизацию») или той же ДЭ без указания на причину дисциркуляции. Продолжая тему невротических, связанных со стрессом, и соматоформных расстройств, я, рискуя быть недостаточно компетентным в смежной специальности, все-таки позволю себе не согласиться с автором в том, что эти расстройства лечатся только симптоматически. А в первую очередь с этим не согласятся психиатры, поскольку у них существуют и этиологические подходы: рекомендации по исключению или дезактуализации психотравмирующих ситуаций, мероприятия для уменьшения астенизации личности. К патогенетическим воздействиям, наверное, у них относятся различные виды психотерапии, а также психотропные средства, действующие на уровне медиаторных систем и пр. Если от проблем психиатрии вернуться к лечению обсуждаемой группы пациентов, то автора не удовлетворяет, что конечной точкой терапии оказывается улучшение самочувствия больных. Извините, но пациент сам активно пришел на прием только по поводу беспокоящих его этих жалоб, от которых с помощью врача он надеется избавиться! Автор предлагает объяснить больному, что тому «только кажется, что плохо, а на самом деле — хорошо»? Почему нужно противопоставлять лечению этого больного (здесь уместно добавить классическое «а не болезни», поскольку с названием последней действительно не все в данном случае просто) мероприятия по снижению факторов риска, которые не в меньшей степени подразумеваются? С каких пор лечение и профилактика стали антонимами? И опять же, почему, по мнению автора, вторичная профилактика актуальнее первичной? Разве фатальными или инвалидизирующими первыми инсультами мы можем пренебречь? Конечно, все эти противоречия обусловлены не особой позицией автора, а сложностью поднятой им проблемы, в которой, возможно, больше вопросов, чем ответов. Я, наверное, как и автор статьи «Синдромный подход и симптоматическая терапия», с грустью смотрю на объемные публикации на темы

лечения ДЭ, заведомо зная, что, перевернув страницу, я увижу рекламу давным-давно известных препаратов, активно продвигаемых на наш рынок их производителями и дилерами, но не используемых в странах, где показатели здоровья населения намного лучше наших. Но, с другой стороны, никто не упразднял такую клинико-фармацевтическую группу, как «средства, улучшающие мозговое кровообращение». По крайней мере, ее приводит российский справочник «Видаль-2007». А в Европе? Откроем интернет-версию аналогичного французского издания и выберем, например, сермион, который в «Видале-2007» отнесен к вышеупомянутой группе. А во французском? Не будем идеализировать, у них тоже пока не все просто. Там сермион классифицируется одновременно в двух фармакотерапевтических группах препаратов: 1) для лечения когнитивного и нейросенсорного дефицита, связанного с возрастом; 2) как вазодилатор и антиишемическое средство. Так это же квинтэссенция нашей дискуссии! Оказывается, если есть доказанная ишемия, то он действует как вазодилатор, то есть патогенетически. А если возрастной когнитивный и нейросенсорный дефицит — уже как неизвестно что? Почему? Да потому что для лечения неизвестно чего (если не ДЭ, ХНМК и НПНКМ). Возможно, возраста? А есть такая болезнь? А если и есть обусловленные возрастом болезни, их что — можно лечить этиологически? Нельзя. Тогда возвращаемся к названию статьи и пытаемся понять, к чему из всего перечисленного автором относится симптоматическая терапия. Возможно, эффекты вазоактивных препаратов несущественны по сравнению с действием дезагрегантов, которые приводит автор? Но если продолжить аналогию с другими сосудистыми бассейнами, почему в кардиологии на доинфарктных стадиях ИБС продолжают использоваться и совершенствуются вазодилаторы, а также средства, улучшающие метаболизм миокарда? Наверное, начатая автором дискуссия должна быть продолжена и в этом направлении. Кто-то надеется, что проблема назначения адекватных препаратов может быть решена путем формирования стандартов, выход за пределы которых не будет оплачиваться страхователем? Однако велика вероятность того, что отшлифованные десятилетиями лоббистские технологии без труда позволят самым разным препаратам занять «достойное» место в утвержденных будущих протоколах лечения. Преградой этому может стать только наличие среди экспертов, формирующих эти протоколы, ученых с таким способом мышления, профессионализмом, неприятием рутины и стремлением к доказательности, какие демонстрирует автор анализируемой статьи.

Несмотря на мои неловкие попытки как-то реабилитировать существующую и широко используемую в нашей стране терминологию, я совершенно не являюсь ее фанатичным приверженцем и хотел бы цивилизованно окончательно перейти на МКБ-10, меня только беспокоит сам факт отрицания сосудистого церебрального процесса в доинсультном или вообще в безинсультном варианте. Думаю, в рамках этой очень своевременной дискуссии обязательно кто-то из ее участников (а, возможно, и сам ее инициатор) в конце концов подскажет нам, как эти варианты «шифровать» хотя бы уже в русле МКБ-11.

В.В. Кузнецов, Д.В. Шульженко, Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев

Возрастные особенности метаболической и гемодинамической коррекции у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта

Инсульт относится к высоко инвалидирующим заболеваниям, что определяет высокую медико-социальную актуальность проблемы реабилитации [3]. Известно, что одним из важных факторов, как риска развития, так и течения инсульта, является возраст [7]. Это обусловлено тем, что в процессе старения сужается диапазон функциональной активности и компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой, нервной, иммунной систем и формируются лимитирующие звенья, предрасполагающие к развитию цереброваскулярных заболеваний и в частности инсульта [9]. За последнее десятилетие не только увеличивается частота инсульта, но и изменяется возрастная структура заболеваемости инсультом за счет увеличения доли больных среднего возраста. К факторам, обуславливающим «омоложение» инсульта, относят:

- повышение уровня психоэмоционального напряжения;
- неблагоприятную экологию;
- увеличение количества и расширение спектра вирусных заболеваний, которым отводится значительная роль в формировании клеточных механизмов развития атеросклероза [1].

В настоящее время установлено наличие возрастных особенностей патогенетических механизмов клинического оформления и течения инсульта, что определяет необходимость для разработки эффективных реабилитационных мероприятий наряду с общими принципами реабилитации учитывать возрастные особенности метаболической, гемодинамической и морфометрической реорганизации мозга у больных, перенесших инсульт [4, 14].

Важным положением в стратегии реабилитации является ликвидация или уменьшение устойчивого патологического состояния, которое формируется в острый период инсульта, когда на фоне деструктивных процессов, обусловленных ишемией мозга, устанавливаются функционально-биохимические связи между отдельными

структурами мозга, направленные на компенсацию его нарушенных функций [12]. От структуры и уровня этой острой компенсации в значительной степени зависит исход острого периода и тип постинсультных синдромов. В восстановительный период у больных, перенесших ишемический инсульт, сформировавшиеся «жесткие» и «мягкие» звенья в системе устойчивого патологического состояния тормозят процессы восстановления и формирования новых стереотипов [2].

Тип устойчивого патологического состояния, обусловленного инсультом, определяется многими факторами, такими как локализация и размер очага, конституциональными особенностями морфофункциональной организации мозга, наличием сопутствующих заболеваний и, конечно, возрастом больных. Для изучения возрастных особенностей механизмов формирования устойчивого патологического состояния, обусловленного инсультом, необходимо знание структуры реорганизации метаболизма мозга, церебральной гемодинамики у больных инсультом в восстановительный период [6, 8].

Анализ состояния церебральной гемодинамики и метаболизма у пациентов среднего ($52,7 \pm 4,8$ года) и пожилого возраста ($66,2 \pm 2,1$ года), перенесших атеротромботический ишемический инсульт (282 человека), показал наличие возрастных особенностей механизмов постинсультной реорганизации как гемодинамики, так и метаболизма мозга.

Так, для больных среднего возраста характерно значительное снижение скоростных показателей (линейной и объемной скорости сосудистого кровотока [ЛССК], [ОССК]) церебральной гемодинамики в сосудах как пораженного, так и интактного каротидного бассейнов по сравнению с соответствующими показателями у лиц среднего возраста без цереброваскулярной патологии. У больных пожилого возраста снижение церебральной гемодинамики менее выражено в сосудах пораженного и интактного каротидного бассейнов (рис. 1).

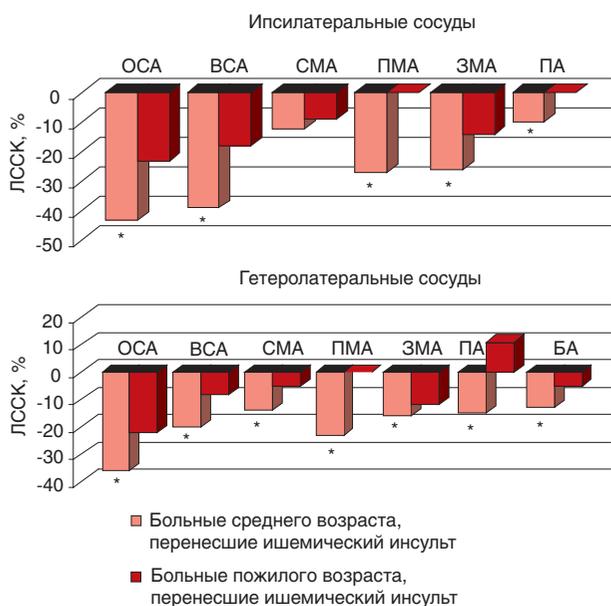


Рис. 1. Степень снижения ЛССК в сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов у больных среднего и пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, по сравнению с контрольными группами соответствующего возраста

Примечания: * – статистически достоверные различия между больными, перенесшими инсульт, и лицами контрольной группы соответствующего возраста. ОСА – общая сонная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, СМА – средняя мозговая артерия, ПМА – передняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, ПА – позвоночная артерия, БА – базилярная артерия.

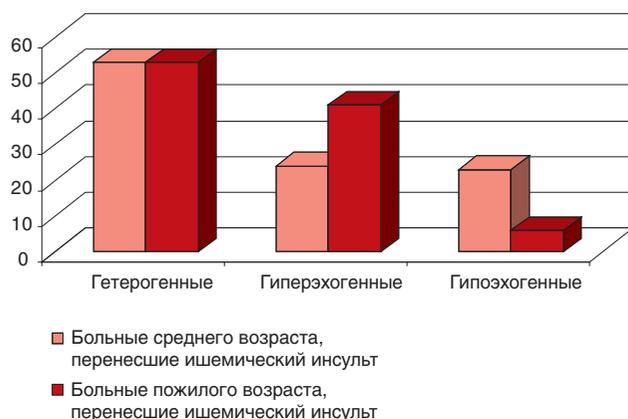


Рис. 2. Частота различных типов атеросклеротических бляшек у больных среднего и пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт

Состояние мозгового кровообращения оценивалось также и по показателям структуры атеросклеротических бляшек в сосудах каротидного бассейна. Различают три типа атеросклеротических бляшек: гипоэхогенные, гетерогенные, гиперэхогенные. Наиболее агрессивные и склонные к тромбоэмболизации гипоэхогенные бляшки [5]. У больных среднего возраста более высокая частота этого типа атеросклеротических бляшек, чем у пациентов пожилого возраста, что свидетельствует о более агрессивном течении атеросклеротического процесса у лиц среднего возраста (рис. 2).

Учитывая, что в системе реабилитации больных инсультом разного возраста значительное место занимают

фармакологические препараты метаболического спектра, проведено исследование уровня метаболических процессов по данным магнитно-резонансной спектроскопии. Изучалось содержание N-ацетиласпартата (NAA), креатина (Cr), холина (Cho) и лактата в белом веществе лобной области и сером веществе затылочной области головного мозга [11].

Результаты спектрального анализа содержания основных метаболитов в белом и сером веществе свидетельствуют о более выраженных изменениях метаболизма у больных пожилого возраста (рис. 3).

Так, у больных пожилого возраста наблюдалось снижение содержания NAA, метаболита, характеризующего уровень нейрональной активности и используемого для прогноза течения и исхода инсульта [13], в лобной и затылочной областях пораженного полушария, у пациентов среднего возраста – только в лобной области пораженного полушария на фоне компенсаторного повышения содержания NAA в затылочной области интактного полушария. У больных пожилого возраста также снижалось содержание Cr в затылочной области пораженного полушария, в то время как в группе пациентов среднего возраста отмечалось его повышение в этой области. У 70% больных пожилого возраста и у 30% среднего возраста констатировалось наличие лактата в различных участках мозга, что также указывает на наличие более выраженной гипоксии у больных пожилого возраста.

Принимая во внимание положение о положительной корреляционной взаимосвязи метаболизма и церебральной гемодинамики, данные о возрастных особенностях изменений содержания основных метаболитов и показателей церебральной гемодинамики, свидетельствующие о более значительном изменении метаболизма головного мозга, на фоне менее выраженного снижения церебральной гемодинамики у больных пожилого возраста характеризуют изменения этих взаимосвязей [10]. Ответ на это, казалось бы, парадоксальное положение дает анализ взаимосвязи показателей церебральной гемодинамики в сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов (ОССК) с содержанием основных метаболитов у больных двух возрастных групп (рис. 4).

Так, у больных среднего возраста содержание основных метаболитов в затылочной области статистически достоверно коррелирует с ОССК в экстракраниальных сосудах интактного каротидного бассейна, у пациентов пожилого возраста содержание метаболитов, как в интактном, так и в пораженном полушарии, преимущественно коррелирует с гемодинамикой в интактной СМА.

Исходя из этих данных, следует сделать следующее обобщение, что с возрастом у больных инсультом происходят изменения взаимосвязи метаболизма и гемодинамики, что, возможно, является одним из механизмов, определяющих возрастные особенности реорганизации метаболизма и церебральной гемодинамики у пациентов с инсультом в восстановительный период.

Итак, сравнительный анализ состояния церебральной гемодинамики и метаболизма головного мозга у больных среднего и пожилого возраста, перенесших атеротромботический ишемический инсульт в каротидном бассейне, показал, что у больных среднего возраста в восстановительный период инсульта более выражены изменения церебральной гемодинамики, у больных пожилого возраста более значительно снижение метаболизма мозга (по данным содержания отдельных метаболитов).

Возрастные особенности реорганизации метаболизма и гемодинамики дают основание рекомендовать в системе реабилитации пациентов среднего возраста, перенесших ишемический инсульт, делать акцент на вазоактивную терапию, у больных пожилого возраста — на метаболическую.

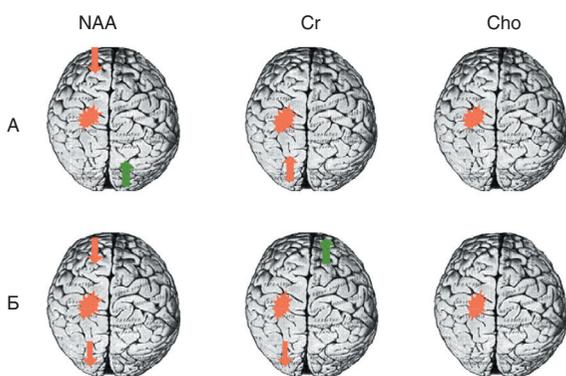


Рис. 3. Изменения содержания основных метаболитов в белом веществе лобной области и сером веществе затылочной области головного мозга у больных среднего (А) и пожилого (Б) возраста, перенесших ишемический инсульт, по сравнению с контрольными группами соответствующих возрастов

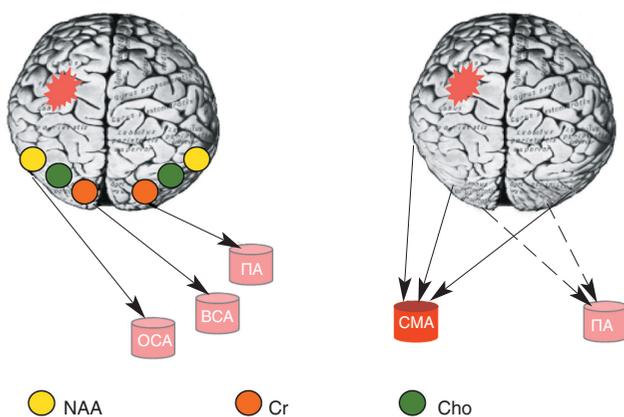


Рис. 4. Структура корреляционных связей ($r > 0,7$) между содержанием метаболитов в сером веществе затылочной области и ОССК у больных среднего (А) и пожилого (Б) возраста

Выводы

1. У больных среднего возраста в восстановительный период инсульта более выраженные изменения церебральной гемодинамики, у пациентов пожилого возраста — метаболизма.

2. У больных пожилого возраста на уровень метаболизма в затылочной области преимущественно влияет гемодинамика в интракраниальных сосудах пораженного каротидного бассейна (СМА).

3. У больных среднего возраста, перенесших ишемический инсульт, в восстановительный период содержание основных метаболитов коррелирует с уровнем гемодинамики в экстракраниальных сосудах интактного каротидного бассейна.

4. Возрастные особенности метаболизма и церебральной гемодинамики у больных, перенесших ишемический инсульт, свидетельствуют о том, что в системе реабилитации больных пожилого возраста акцент необходимо делать на активизацию метаболических процессов, у больных среднего возраста — на церебральную гемодинамику.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 250 с.
2. Епифанов В.А. Реабилитация больных, перенесших инсульт. — М.: Медпресс-информ, 2006. — 251 с.
3. Кузнецова С.М. Возможность реабилитации больных с нарушениями мозгового кровообращения // Здоров'я України. — 20 (81). — 2003. — С. 13.
4. Кузнецова С.М. Возрастные аспекты реабилитации постинсультных больных // Медична газета «Здоров'я України». — 2006. — № 23. — С. 25.
5. Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. Комплексная ультразвуковая оценка степени риска развития ишемических нарушений мозгового кровообращения у больных с атеросклеротической патологией магистральных артерий головы // Ультразвуковая диагностика. — 1997. — № 3. — С. 5-11.
6. Никитин Ю.М., Труханова А.И. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. — М.: Видар, 1998. — 432 с.
7. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 254 с.
8. Уордлоу Д. Нейровизуализация при инсульте: достижения и преимущества // Журнал неврологии и психиатрии. — 2000. — № 8. — С. 35-37.
9. Фролькис В.В. Старение мозга. — Л.: Наука, 1991. — 227 с.
10. Alexandrov A.V. Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment. — N.Y.: Blackwell Publishing., 2003. — 267 p.
11. Barker P., Gillard J., Waldman A. Fundamentals of MR Spectroscopy. — Cambridge: Cambridge University Press, 2005. — 260 p.
12. Ebrahim S., Harwood R. Stroke. Epidemiology, evidence and clinical practice. — Oxford, 2002. — 305 p.
13. Fiebich J.B., P.D. Schellinger. Stroke MRI. — Heidelberg: Springer, 2002. — 108 p.
14. Fisher M. Stroke Therapy. — Butterworth Heinemann, 2001. — 397 p.

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

IX франкоязычный конгресс интервенционных кардиологов

В Париже 10-12 октября 2007 г. прошел IX франкоязычный конгресс интервенционных кардиологов, в котором приняли участие около тысячи делегатов. На нем обсуждались проблемы, связанные с диагностикой и определением показаний для проведения интервенционных вмешательств, вопросы выбора стентов и проведения послеоперационного лечения.

Потенциальные возможности современных методов диагностики и их осложнения

При атеросклерозе риск разрыва бляшки и, соответственно, вероятность развития острых клинических событий определяется степенью воспаления, а не размером очагового утолщения внутренней оболочки артерии. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно рассмотреть атеросклеротическую бляшку с высокой степенью разрешения. Некоторые данные, полученные таким способом, позволяют прогнозировать развитие болезни также в каротидных артериях и аорте и коррелируют с факторами риска развития атеросклероза.

Z. Fayad (Нью Йорк, США) доложил о возможностях динамического контрастного увеличения при МРТ — новой технологии в изучении состава бляшки. В проведенной работе степень воспаления определяли по поглощению ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (¹⁸F-ФДГ) и сравнивали с данными динамического контрастного увеличения при МРТ. С помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при высокой степени корреляции между связыванием ¹⁸F-ФДГ и величиной содержания макрофагов можно получить изображение воспаления атеросклеротической бляшки как у людей, так и у животных с моделью атеросклероза. Более того, автордиография подтвердила, что сигнал ¹⁸F-ФДГ исходит именно от активированных макрофагов внутри липидного ядра и фиброзной «шапочки» бляшки. Это позволило предположить, что ¹⁸F-ФДГ при ПЭТ может играть важную роль в диагностировании бляшек «высокого риска» и использоваться для коррекции проводимой терапии. Для регистрации изображений для большей достоверности данных можно использовать совместно с ПЭТ компьютерную томографию (КТ),

поскольку при более четком изображении коронарных сосудов КТ имеет высокий потенциал выявления атеросклеротических изменений в стенке коронарных артерий. Использование различных методов (МРТ, ПЭТ и КТ) для изучения воспаления сосудистой стенки может быть полезно в определении разрывающейся бляшки.

P. Montreff (Париж, Франция) представил новую диагностическую разработку — метод оптической когерентной томографии для определения состояния сосуда в месте имплантации и/или поражения. От внутрисосудистого ультразвукового исследования он отличается тем, что в приборе используется инфракрасное излучение. Цифровая обработка сигнала позволяет визуализировать состояние сосудистой стенки, определить свойство и состав атеросклеротической бляшки, процесс эндотелизации стенки стента после его имплантации в сосуд. По сравнению с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием разрешение оптической когерентной томографии на порядок выше. Метод позволяет различать изменения в стенке сосуда с точностью до 10-20 мкм, тогда как ультразвуковое исследование — с точностью до 100-150 мкм.

N. Bassilios (Париж, Франция) сделал доклад о побочных эффектах, связанных с введением контрастного вещества. Использование последнего при проведении ангиографии очень часто приводит к развитию нефропатии, которая наблюдается у 14-30% пациентов. Патология почек у пациентов впервые проявлялась при проведении ангиографии. Скрытое течение болезни приводит к тому, что уровень госпитальной смертности достигает 7,1%. Повышение уровня креатинина на 25% через 72 часа после перкутанной транслюминальной интервенции (ПТИ) считается признаком почечной недостаточности. У 35,7% пациентов с нефропатией после ПТИ проводят диализ. Около 24% случаев развития данной патологии вызвано введением необоснованно больших доз контраста во время процедуры.

N. Bassilios отметил, что в сложившейся ситуации необходимо проводить следующие мероприятия:

- оценивать функцию почек до и после проведения исследования (на сегодня во Франции наблюдается около 3 млн пациентов со скрытой нефропатией);

- проводить расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта;

- отказаться от нефротоксичных доз препаратов;

- проводить гидратацию в пределах 100 мл/кг.

Также докладчик выделил факторы риска развития нефропатии, которые не поддаются коррекции (возраст, сахарный диабет [СД], сердечная недостаточность, фракция выброса, экология) и поддаются (количество контраста, гипотония, анемия, дегидратация, гипоальбуминемия, назначение диуретиков).

Вследствие совершенствования техники ПТИ минимизировалось количество введения контраста от 80 до 38 мл.

Проблема выбора:

драг-элютинг или «голый» стент

D. Carrie (Тулуза, Франция) сделал доклад на тему «Какой стент предпочтительней: драг-элютинг или «голый»?». В 2006 г. после споров между интервенционными кардиологами по поводу целесообразности установки всем больным драг-элютинг стентов (ДЭС) во Франции было принято решение создать собственный регистр пациентов, чтобы окончательно определить, какой же стент предпочтительней. По истечению первого года проведения регистра осложнения при использовании ДЭС выявлены у 156 из 1 501 пациента и «голых» стентов – у 506 из 3 506 пациентов. Поэтому было принято решение продлить наблюдение до 5 лет и расширить регистр.

J.M. Lablanche (Лиль, Франция) проанализировал результаты использования различных видов стентов. Так, данные регистров показали, что паклитаксел-элютинг стенты (ПЭС) имеют лучшие результаты у больных СД, чем сиролимус-элютинг стенты (СЭС). Результаты имплантации ПЭС пациентам с СД можно сравнить с результатами использования «голых» стентов.

Не обошлось без дискуссии и на этот раз: оппоненты в своих докладах в пользу различных видов стентов в качестве аргументов приводили одни и те же факты.

Доклад P.G. Steg (Париж, Франция) основывался на результатах уточненных исследований, в которых изучали целесообразность установки ДЭС. Так, смертность после установки ДЭС составила 4,9%, в то время как после установки «голых» стентов – 1,3%. Результат анализа всех исследований показал, что в случае использования «голых» стентов регистрируется самое низкое число кардиологических событий. Действительно, по данным отдаленных наблюдений, через 5 лет после установки отмечается преимущество «голых» стентов в сравнении с ДЭС. Однако существуют определенные проблемы в ведении пациентов в возрасте старше 72 лет, сопряженные с назначением антитромбоцитарной терапии. В итоге докладчик пришел к выводу, что различия в использовании ДЭС и «голых» стентов практически нет.

M.C. Morice (Масси, Франция), используя те же данные, отдал предпочтение ДЭС, преимущество которых, по его мнению, состоит в более низкой частоте реваскуляризации зоны поражения. Вероятность развития тромбоза в ДЭС незначительно выше по сравнению с «голыми» стентами, и надо принимать во внимание, что это будет небольшое число пациентов. M.C. Morice считает эту проблему решенной благодаря использованию антитромбоцитарной терапии.

Свое мнение по этому вопросу высказала R. Virmani (Гайтерсбург, США), которая проводила патологоанатомические и морфологические исследования для многих медицинских компаний-производителей. В своем докладе патологоанатом представила данные экспериментальных и клинических исследований ДЭС, согласно которым внезапная смерть наступала в результате острого тромбоза (причина тромбирования – неполная эндотелизация поверхности самого стента). При сравнении секционного материала больных (артерий со стентами) видно, что в случае имплантации ДЭС в просвете сосуда остаются обнаженными прутья стента (рисунок). При гистохимическом исследовании выявлена инфильтрация тканей сосуда вокруг стента лимфоцитами, в результате сделан однозначный вывод, что воспалительная реакция прямо связана с полимерным покрытием стентов. Персистирующее асептическое воспаление приводит к задержке эндотелизации прутьев стентов. Но самые важные результаты

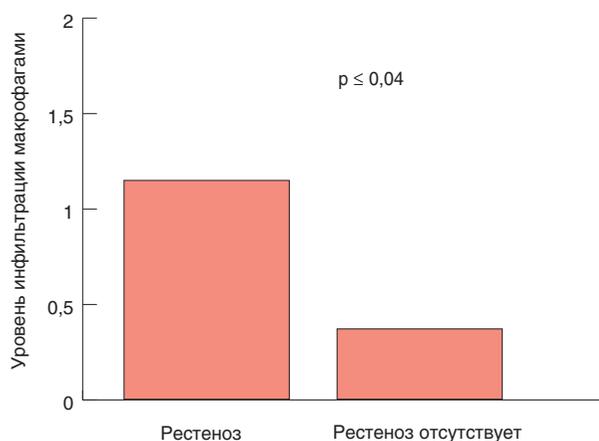
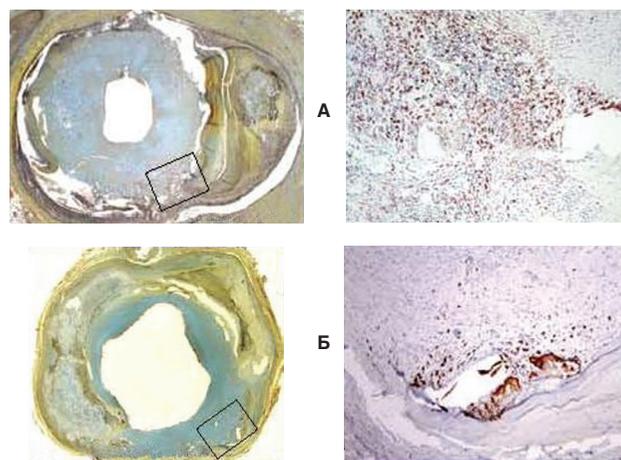


Рисунок. Инфильтрация и рестеноз коронарных артерий (А – рестеноз, Б – рестеноз отсутствует)

были получены при гистологическом анализе — это постоянно поддерживаемое воспаление, которое усиливает прогрессирование атеросклероза сосудов в периферическом русле в месте имплантации ДЭС. При сравнении состояния сосудов после имплантации ДЭС и «голого» стента у пациентов с ДЭС в дистальных отделах сосудов обнаруживаются значительные атеросклеротические изменения стенки коронарной артерии. Подобные явления ярче всего проявляются в отдаленном периоде, через 36 месяцев после имплантации стента.

J. Marco (Монако) представил интересный доклад на тему «ДЭС: информация, обучение и практика». В отчетах научных исследований приводятся цифры и статистически обработанные результаты, которые необходимо научиться воспринимать с учетом реальной практики. Первые исследования по новым продуктам включали ограниченный круг тщательно подобранных пациентов для проведения имплантации ДЭС. Таким является исследование RAVEL, которое однозначно показало преимущества ДЭС над «голыми» стентами, где поздняя потеря просвета для ДЭС составила 0,10 против 0,83 мм для «голых» стентов, уровень рестенозов 3,8 против 14,6% соответственно. При более тщательно проведенном анализе разница оказалась менее существенна (2,4 по сравнению с 9,2%). При анализе результатов учитывалось только одно осложнение. Например, если пациент входил в группу послеоперационных сердечных осложнений, то уже могло не указываться наличие острого инфаркта миокарда или смерти. Для проведения успешного анализа и получения реальных результатов по использованию новых продуктов лучше всего составлять регистры, поскольку они отслеживают все события, происходящие с больным в период наблюдения. Кроме того, при составлении регистра пациентов специально не подбирают. Регистр считается полным, если имеется информация о более чем 95% пациентов и проводится мониторинг больше чем 60% больных.

В своем докладе «От исследования Driver до Endeavor: результаты и перспективы» J. Fajadet (Тулуза, Франция) коснулся основной проблемы ДЭС, проявляющейся в асептическом воспалении стенки сосуда в месте его установки, которое может закончиться окклюзией стента. Статистические данные многоцентровых исследований свидетельствуют, что существенной разницы в случаях тромбозов ДЭС и «голых» стентов нет. Однако, если обратиться к абсолютным величинам, можно проследить следующую тенденцию: 158 случаев тромбозов в 2004 г., 346 — в 2005 г. и 320 — в 2006 г. Снижение случаев тромбозов в 2006 г. связано с увеличением длительности приема клопидогреля при использовании ДЭС.

Следующее поколение данных стентов будет основано на введении эверолимуса. Его действие направлено на подавление экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста. Исследование стартовало в начале 2007 г., и вскоре ожидаются первые результаты.

Новые разработки в области производства стентов

После того, как были учтены отрицательные моменты, выявленные при применении ДЭС первого и второго поколения, их использование в мире возросло. Сейчас разрабатывается новая полимерная платформа для введения препаратов. Компании предлагают наносить на поверхность стента фторированные полимеры. Известно, что введение атома фтора в звено полимера значительно повышает его биосовместимость, однако исследования, проводившиеся О. Lazarenko (Киев, Украина), показали, что даже такой инертный материал, как политетрафторэтилен вызывает выраженную реакцию тканей сосудистой стенки.

Особое внимание организаторы конгресса посвятили исследованиям, которые проводили с установкой стентов TITANOX. Основное их преимущество, как декларирует производитель, заключается в уменьшении случаев повторной реваскуляризации и рестенозов. Акцент делается на то, что по сравнению с другими стентами на новом стенте благодаря использованию покрытия TITANOX осуществляются процессы минимального осаждения фибрина и агрегации тромбоцитов, а также нормальный рост клеток. Последнее объясняется тем, что при контакте со стенкой сосуда стент выделяет оксид азота, который влияет на факторы роста, образующиеся при установке стента в результате травмирования стенки артерии. Конструкция стента не является оптимальной, и существуют определенные трудности при его имплантации.

Этой теме был посвящен доклад P. Karjalainen (Пори, Финляндия). В настоящее время сформирован Titan PORI регистр, в который включены пациенты, наблюдавшиеся в течение 3 лет. Проведено 9-месячное рандомизированное исследование TITAX с участием 507 пациентов из клиник Европы со стентами TITANOX. Докладчик отметил, что преимущества этих стентов заключаются в нормальной по сравнению с ДЭС эндотелизации, в отсутствии необходимости в длительном использовании антитромбоцитарной терапии, низком уровне рестенозов (2,5%), реваскуляризации очага поражения (6,4%), смертности (4,3%) от числа установленных стентов.

J.M. Lablanche (Лиль, Франция) представил рандомизированное исследование по установке стентов TITANOX, которое началось в 2006 г. во Франции и отличается от предыдущих тем, что включает более детальное описание состояния пациента, за исключением иммунного статуса.

Как альтернативу современным традиционным методам лечения M. Ochiai (Канагава, Япония) репрезенто-вал свою работу по лечению тотальной коронарной окклюзии. Решением этой проблемы было применение ретроградной методики подхода к окклюзированному участку сосуда через коллатерали от русла здоровой артерии. Манипуляции проводятся при помощи проводника Terumo, более жесткого, чем обычный, и имеющего на конце предохранитель, не позволяющий повредить стенку артерии. Манипуляция должна занимать не более 40 минут, увеличение продолжительности процедуры может привести к необратимым последствиям.

Антитромбоцитарная терапия

В докладе «Есть ли жизнь после клопидогреля?» Р. Barragan (Оллиуль, Франция) отметил самый уязвимый момент в использовании ДЭС – развитие тромбозов в просвете стента. Компании-производители указывают в рекомендациях, что при установке ДЭС необходимо назначать антитромбоцитарные препараты, в частности клопидогрель. Длительность приема препаратов, указанная в инструкциях, – не менее 1 года. В исследованиях, которые проводятся во всем мире, установлено, что причиной образования тромба в стенте является замедленная эндотелизация его внутренней поверхности. Отказ от приема клопидогреля прямо связан со случаями острого тромбоза стентов.

В последнем номере *JAMA* указывается, что использование только данного препарата недостаточно для проведения полноценной антиагрегационной терапии. Наилучшие результаты достигаются при совместном использовании клопидогреля и аспирина. Это можно объяснить тем, что каждый из препаратов действует на различные механизмы тромбообразования.

Исследования показали, что при использовании «голового» стента эндотелизация его поверхности происходит на 24-30-й день после установки. И только на 1 200-й день данные эндотелизации ДЭС и «голых» стентов совпадают. Это предполагает более длительное назначение антитромбоцитарной терапии при использовании ДЭС, однако может наблюдаться развитие резистентности к аспирину, одним из маркеров которой является повышение уровня тромбоксана в моче.

Акцент был сделан на необходимости контроля активности тромбоцитов при терапии клопидогрелем и аспирином. Так, в ходе исследования установлено, что резистентность к аспирину проявляется у 24% пациентов, однако только 20% случаев смерти связано с этим. Для выявления истинного состояния системы свертывания крови у пациента необходимо определить чувствительность тромбоцитов к аспирину. Наиболее

удобный метод – определение активности тромбоцитов при повышенной дозе АДФ. Тестирование проводят титрованием раствора АДФ с различными дозировками аспирина для определения активности тромбоцитов и предупреждения тромбозов при установке ДЭС. Еще одним инструментом является автоматический анализатор. Прибор позволяет измерить агрегацию тромбоцитов при различной концентрации аспирина. Снижение дозы данного лекарственного средства под контролем приводит к возможности варьировать дозировку тиенопиридинов (клопидогреля).

Клиническая практика показала, что существует резистентность не только к аспирину, но и к клопидогрелю. Так, до мая 2007 г. было опубликовано 30 работ, посвященных резистентности к клопидогрелю. Учитывая жизненную необходимость его использования после установки ДЭС, проблема выявления случаев резистентности и контроля активности тромбоцитов приобретает большое значение. Если для аспирина наиболее информативным тестом является определение уровня тромбоксана в моче, то для тиенопиридиновых препаратов возможна методика стандартной агрегометрии при различных дозировках АДФ. Последние исследования показали, что начало действия и время накопления клопидогреля индивидуальны, эти параметры необходимо определять для грамотного ведения пациента после имплантации ДЭС. С особой осторожностью его необходимо назначать пациентам старше 72 лет.

J. Jakubowski (Индианаполис, США) сделал обзор терапевтических возможностей препаратов следующего поколения, в частности тиенопиридинов, которые будут представлены препаратом более быстрого действия без пролонгированного эффекта. Но несмотря на оптимистические ожидания, ученые подчеркивают, что предложенные во Франции методики контроля активности тромбоцитов останутся востребованными и при использовании нового препарата.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Международная федерация диабета рекомендует более тщательно контролировать уровень гликемии после приема пищи

На 43-м ежегодном собрании Европейской ассоциации по изучению диабета, проведенном 18-21 сентября в Амстердаме, Международная федерация диабета приняла новую директиву. В ней говорится о контроле за уровнем гликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Согласно новой директиве, определение уровня глюкозы в крови после еды необходимо для уменьшения риска осложнений СД, таких как нейропатия, почечная недостаточность, ретинопатия, сосудистые нарушения. До сих пор клинические руководства главным образом подчеркивали необходимость определения уровня глюкозы натощак.

В директиве говорится о том, что необходимо поддерживать уровень глюкозы менее 140 мг/дл после приема пищи на протяжении двух часов (Американская ассоциация диабета рекомендует уровень менее 180 мг/дл). Самоконтроль глюкозы крови – самый простой способ измерить ее и своевременно откорректировать.

Новая директива принята на основании результатов недавних клинических исследований, обнаруживших достоверную связь между контролем глюкозы после приема пищи и улучшенными результатами у пациентов с СД 2-го типа.

<http://docnews.diabetesjournals.org>

Т.С. Мищенко, Е.В. Песоцкая, Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

Утолщение комплекса интимы-медиа внутренней сонной артерии как предиктор ишемического инсульта

На сегодняшний день инсульт занимает второе место среди смертности во всем мире (5,7 млн смертельных исходов в 2005 г.), а также является ведущей и возрастающей по частоте причиной смертности и инвалидизации в странах Восточной Европы [1]. Если не будет предпринято никаких глобальных мер по борьбе с этой эпидемией, в 2015 г. прогнозируется рост смертности от инсульта до 6,7 млн, а в 2030 г. – до 7,8 млн [2]. Актуальна эта проблема и в Украине. В 2005 г. распространенность всех форм инсульта составила 313,7 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 269,8 [3]. По данным европейских исследователей, на каждые 100 тыс. населения приходится 600 больных с последствиями инсульта, из них 60% – инвалиды. Экономические затраты на инсульты в Европе составляют 20 млрд евро в год [4].

В структуре острых сосудистых поражений мозга ведущая роль принадлежит ишемическому инсульту. В экономически развитых странах он составляет 80%, в Украине соотношение ишемических нарушений мозгового кровообращения к геморрагическим равно 3 : 1 в восточных регионах страны и 4 : 1 – в западных [5]. Среди всех нарушений мозгового кровообращения уточненного генеза наиболее распространенным является атеротромботический инсульт (34%), развивающийся вследствие атеросклероза экстракраниальных и крупных интракраниальных артерий. При этом подтипе инсульта инфаркт в веществе мозга чаще всего обусловлен тромбозом, атеросклеротической окклюзией либо критическим стенозом экстракраниальных и/или интракраниальных сосудов. У трети больных с атеротромботическим инсультом инфаркт мозга связан с артериоартериальными эмболиями, в основном из «нестабильных» атеросклеротических бляшек внутренних сонных артерий (ВСА) [8]. Исходя из этого, центр внимания ангиологов переместился на выявление наиболее ранних процессов в сосудах тех этапов болезни, когда еще можно рассчитывать на более благоприятный результат лечебных и профилактических мероприятий.

В последние годы особенно активно изучается состояние комплекса интимы-медиа (КИМ) сонных артерий и взаимосвязь между факторами риска инсульта и толщиной КИМ, которая является в настоящее время сонографическим маркером раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки и отражает не только

местные изменения сонных артерий, но и свидетельствует о распространенности атеросклероза [11, 12]. Ультразвуковое исследование с высокой разрешающей способностью – удобный неинвазивный метод изучения стенки сонной артерии. При диагностическом исследовании оценивается численная характеристика толщины КИМ ВСА и ее состояние (уплотнение или разрыхление). При этом КИМ оценивается в месте его максимального утолщения. При начальной фазе атеросклероза отмечается изолированное изменение состояния интимы: изменяется ее эхогенность, нарушается дифференцировка на слои, появляется неоднородность и неровность поверхности. Динамическое наблюдение за состоянием КИМ проводится при оценке эффективности медикаментозного лечения или при наблюдении за естественным течением атеросклероза [18, 19]. Особенности различий выраженности утолщения КИМ варьируются в зависимости от возраста, длительности гипертензии, индекса массы тела (ИМТ), особенно у женщин, и патологии коронарных артерий [13, 15]. Асимметричность патологии зависит от концентрации глюкозы в крови, наличия сахарного диабета, курения. Статистически значима взаимосвязь между полом, у женщин – периодом менопаузы, уровнем систолического артериального давления (АД), давностью инфаркта миокарда [13, 15, 18]. Ультразвуковая визуализация в В-режиме позволяет количественно и качественно оценивать состояние КИМ. Как показано в исследованиях Crouse et al. курение, гипертензия и повышение в крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) стойко связаны с увеличением толщины КИМ общей и внутренней сонных артерий у мужчин и женщин [15, 19, 22]. В работе Matthews et al. показано, что у лиц, у которых наблюдается подъем АД и учащается число сердечных сокращений во время психического стресса, повышается риск атеросклероза [20]. Корреляционный анализ в этом исследовании установил, что большая толщина КИМ связана со значительным повышением систолического АД во время стресса. Эти корреляции могут послужить маркером для деформаций артерий у гипертоников. У больных с толщиной КИМ больше 0,77 мм в сонных артериях была хотя бы одна атеросклеротическая бляшка. Утолщение КИМ в общей сонной артерии (ОСА) выявило взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от возраста, но не от образа жизни,

социальных и других факторов риска. Утолщение КИМ и наличие бляшек в бифуркации ОСА связаны с курением, физическим трудом, уровнем фибриногена в крови [13, 26, 29, 34].

Известно, что толщина КИМ сонной артерии и тучность — независимые детерминанты инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. В работах многих авторов отмечено, что толщина КИМ ВСА положительно коррелирует с атеросклерозом, определенным морфологически и клинически, и может использоваться как суррогатный маркер субклинического атеросклероза [9, 11, 12]. Большое количество эпидемиологических исследований показало, что толщина КИМ взаимосвязана с риском инфаркта миокарда и инсультом [9, 15, 17, 22, 30, 31]. Уже сообщалось о существенных взаимосвязях между тучностью и толщиной КИМ [9, 13]. Вероятно, общие генетические факторы могут частично объяснять отношения между этими двумя врожденными и наследуемыми чертами [10]. Значимые корреляции (от 0,08 до 0,23) были найдены между толщиной КИМ в каждом сегменте и тремя фенотипами тучности (ИМТ, окружностью талии и толщиной складки кожи). В частности, ИМТ и толщина КИМ могут иметь существенные общие генетические факторы. Это дает возможность предположить, что любые интервенции, направленные на изменение выражения гена, могут уменьшить толщину КИМ и тучность одновременно, каждая из которых является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта. Это исследование наследственности общего значения толщины КИМ в целом согласуется с предыдущими исследованиями, которые проводились в различных этнических группах [24, 35, 36]. В них сообщалось, что толщина КИМ ОСА может находиться под более сильным генетическим влиянием, чем в области бифуркации и ВСА. Задача исследования D. Wang, H. Yang, M.J. Quinones et al. состояла в том, чтобы идентифицировать генетические детерминанты толщины КИМ как субклинический показатель атеросклероза. Доказано, что толщина КИМ взаимосвязана с ишемической болезнью сердца, является мощным предиктором сердечно-сосудистых событий и в значительной степени наследственно обусловлена, однако немного известно о генах, влияющих на толщину КИМ. По результатам исследования, три локуса на хромосомах 2, 6 и 13 влияют на толщину КИМ ОСА. Среди них сцепление на хромосоме 2 наиболее существенно. Однако, по результатам Фремингемского исследования, значимое сцепление с толщиной КИМ ВСА выявлено на хромосоме 12 [23, 24, 36].

Определенный интерес представляет изучение отношений между формированием бляшки, увеличением толщины КИМ и возрастом. Оба изменения связаны со старением и ускоряются гипертонией и другими факторами риска [6-9]. Проведенное в Японии изучение каротидной бляшки и толщины КИМ у пациентов разных возрастных групп (от молодых до долгожителей) показало, что толщина КИМ взаимосвязана с возрастом ($p = 0,0001$), гипертонией ($p = 0,0001$), сахарным диабетом ($p = 0,0001$) и мужским полом ($p = 0,005$), но не связана с липидами сыворотки и курением. Лиц старше 60 лет с бляшками было недостаточно. У пациентов старших возрастных групп среднее значение КИМ при наличии бляшек было значительно выше, чем у пациентов без них. Однако у лиц

старше 80 лет эта взаимосвязь была незначительна. Существует небольшое количество доступных данных о показателях прогрессии толщины КИМ на определенных участках и их отношении к сосудистым факторам риска. Каротидная бифуркация и ВСА — это участки, предрасположенные к образованию атеросклеротической бляшки, и измерения толщины КИМ на этих участках может стать лучшей оценкой атеросклероза, чем измерения ОСА. Это подтверждается данными, которые свидетельствуют, что базовое значение КИМ ВСА — лучший предиктор инцидентного сосудистого случая, чем КИМ ОСА [9, 11, 12, 27]. Исследование A.D. Mackinnon, P. Jerrard-Dunne et al. продемонстрировало, что показатель прогрессии КИМ значительно изменяется в зависимости от артериального участка, используемого для измерения [21]. Прогрессия КИМ была больше во ВСА по сравнению как с каротидной бифуркацией, так и с ОСА. Кроме того, только прогрессия КИМ ВСА коррелировала с полным диапазоном базовых сосудистых факторов риска. Эти результаты дают возможность предположить, что прогрессия КИМ ВСА может быть более устойчивым измерением сосудистых факторов риска, чем часто используемый показатель КИМ ОСА. Прогрессия КИМ была наибольшей во ВСА, затем в каротидной бифуркации и только потом в ОСА. Показатель прогрессии оказался более чем в 30 раз выше во ВСА по сравнению с ОСА. Толщина КИМ сонной артерии известна как промежуточный фенотип атеросклероза. Этот результат соответствует тому, что известно о естественном развитии заболевания с формированием бляшки, имеющей предрасположенность к образованию в области БИФ и ВСА.

В последнее время появляются работы, демонстрирующие связь постоянно возрастающей толщины КИМ сонной артерии и риска рецидивного инсульта. Так, K. Spengos, G. Tsivgoulis, E. Manios показали, что каждое приращение 0,1 мм толщины КИМ ОСА увеличивало вероятность рецидивного инсульта на 16,5% [22]. В некоторых работах отмечена существенная корреляция между толщиной КИМ ОСА и тяжестью цереброваскулярных заболеваний.

Таким образом, вышеизложенные данные еще раз убеждают в необходимости использования лекарственных средств, замедляющих прогрессирование атеросклероза, с целью профилактики инсульта, связанного с атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы. К таким препаратам, прежде всего, относятся статины. Данные 38 рандомизированных исследований гипополипидемических средств, выполненных с 1966 по 2001 г. и включавших более 80 тыс. больных, показали, что длительное применение статинов снижало частоту нефатальных ишемических инсультов, что было связано, в первую очередь, со снижением уровня холестерина.

В исследовании TNT снижение средних значений ЛПНП с 2,6 до 2 ммоль/л у больных с ишемической болезнью сердца за счет увеличения дозы аторвастатина с 10 до 80 мг/сут приводило к достоверному уменьшению риска возникновения инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) на 23%. По данным одного из последних исследований SPARCL, которое включало 4 731 больного с ишемическим инсультом или ТИА, снижение средних значений ЛПНП с 3,3 до 1,9 ммоль/л

за счет использования аторвастатина в дозе 80 мг/сут на протяжении 4,9 лет привело к достоверному уменьшению риска очередного инсульта на 16%. Риск ТИА при этом уменьшился на 23%.

В целом, накопленные данные свидетельствуют о том, что оценка эхогенности и толщины КИМ ВСА дает косвенную характеристику активности атеротромботического процесса и особенно важна при выявлении ранних стадий атеросклеротического поражения. В связи с этим, целесообразным является назначение пациентам с выявленным утолщением КИМ ВСА гиполипидемических препаратов (статинов) с целью первичной и вторичной профилактики атеротромботического инсульта.

Литература

1. Хачински В. Инсульт: решение проблемы на повестке дня // Цереброваскулярная патология и инсульт: Материалы II Российского международного конгресса. — М.: МедиаСфера, 2007. — С. 72-73.
2. Кулебрас А. Инсульт-острое заболевание, которое можно предотвратить // Цереброваскулярная патология и инсульт: Материалы II Российского международного конгресса. — М.: МедиаСфера, 2007. — С. 74-75.
3. Волошин П.В., Мищенко Т.С., Лекомцева Е.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // Міжнародний неврологічний журнал. — 2006. — № 3 (7). — С. 9-15.
4. Andlin-Sobocki P., Jonson B., Wittchen H., Olesen J., Cost of disorders of the brain in Europe // European Journal of neurology. — 2005. — № 12 (Suppl. 1). — P. 1-27.
5. Мищенко Т.С., Лапшина Л.А., Реміняк І.В. та інші. Структура факторів ризику мозкового інсульту в деяких регіонах України за даними реєстру інсульту // Матеріали III Національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України. — Харків, 2007. — С. 87.
6. Мищенко Т.С., Песоцкая Е.В. Состояние магистральных сосудов головы и шеи у больных, перенесших атеротромботический инсульт // Актуальні питання медичної науки та практики: Збірник наукових праць. — Запоріжжя, 2004. — С. 128-132.
7. Мищенко Т.С. Вторичная профилактика мозгового инсульта: Рекомендации для практических врачей. — К., 2003. — 19 с.
8. Песоцкая Е.В. Роль структурно-функциональных изменений стенки внутренней сонной артерии в патогенезе атеротромботического инсульта // Диссертация кандидата медицинских наук, 2007.
9. Heiss G., Sharret A.R., Barnes R., Chambless L.E., Szklo M., Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in population: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study // Am J Epidemiol. — 1991. — Vol. 134. — P. 250-256.
10. Hank Juo S., Lin H., Rundek T., Sabala E. et al. Genetic and Environmental Contributions to Carotid Intima-Media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 2243-2247.
11. Grosset D.G., Georgiadis D., Abdullah I., Bone I., Lees K.R. Doppler emboli signals vary according to stroke subtype // Stroke. — 1994. — Vol. 25. — P. 382-384.
12. Fuentes B., Garces M.C., Diez Tejedor E. et al. Endothelial dysfunction markers in stroke patients // Cerebrovasc Dis. — 2002. — Vol. 13 (Suppl 3). — P. 31.
13. Folsom A.R., Eckfeldt J.H., Weitzman S. et al. For the Atherosclerosis Risk in communities (ARIC) Study Investigators Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity // Stroke. — 1994. — Vol. 25. — P. 66-73.
14. Espeland M.A., Rong Tang, Terry J.G. et al. Associated of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 1047-1055.
15. Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P., Wannamethee G., Walker M. et al. Carotid plaque, intima-media thickness, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in men and women // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 841.
16. Chambless L.E., Shahar E., Sharrett A. et al. Association of transient ischemic attack/stroke symptoms assessed by standardized questionnaire and algorithm with cerebrovascular risk factors and carotid wall thickness: The ARIC study // Am J Epidemiol. — 1996. — Vol. 144. — P. 857-866.
17. Burke G., Evans G., Riley W., Sharrett A., Howard G. et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Stroke. — 1995. — Vol. 26. — P. 386-391.
18. Bots M., Evans G., Riley W. et al. Carotid intima-media thickness measurement in intervention studies // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 2985-2994.
19. Bots M., Hoes A. Common Carotid artery intima-media thickness predict stroke. The Rotterdam study // Cerebrovasc Dis. — 1996. — Vol. 65. — P. 1000-1004.
20. Matthews K.A., Owens J.F., Kuller L.H., Sutton-Tyrrell K., Lassila H.C., Wolfson S.K. Stress-Induced pulse pressure change predicts women's carotid atherosclerosis // Stroke. — 1998. — Vol. 29. — P. 1525-1530.
21. Mackinnon A.D., Jerrard-Dunne P., Sitzer M. et al. Rates and Determinants of Site-Specific Progression of carotid artery intima-media thickness // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 2150-2154.
22. Spengos K., Tsvigoulis G., Manios E., Xinos K. et al. Common carotid artery intima-media thickness is an independent predictor of long-term recurrence in stroke patients // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 1623-1627.
23. Fine-Edelstein J.S., Wolf P.A., O'Leary D.H. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study // Neurology. — 1994. — Vol. 44. — P. 1046-1050.
24. Spence J.D., Barnett P.A., Bulman D.E. et al. An approach to ascertain probands with a non-traditional risk factor for carotid atherosclerosis // Atherosclerosis. — 1999. — Vol. 144. — P. 429-434.
25. Shinton R., Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and Stroke // BMJ. — 1989. — Vol. 298. — P. 789-794.
26. Salonen R., Terahauta M., Salonen J.T. et al. Ultrasonographic manifestation of common carotid atherosclerosis in elderly Eastern Finnish men. Prevalence and association with cardiovascular disease and risk factors // Arterioscler Thromb. — 1994. — Vol. 14. — P. 1631-1640.
27. Rosfors S., Hallerstrom S., Jensen-Urstad K., Zetterling M. et al. Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation // Stroke. — 1998. — Vol. 29. — P. 1378-1382.
28. Rosengren A., Welin L., Tsipogiani A.W., Chelmsen L. Impact of cardiovascular risk factor on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men — a general population study // Brit Med J. — 1989. — Vol. 299. — P. 1127-1131.
29. Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J., Manson J.A., Vaughan D.E. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 940-943.
30. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., Manolio T.A., Burke G.L. et al. for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults // N Engl J Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 14-22.
31. Manson J.I., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women // Arch Intern Med. — 1991. — Vol. 151. — P. 1141-1147.
32. Lassila H., Sutton-Tyrrel K., Matthews K.A., Wolfson S.K. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — P. 513-517.
33. Shinton R., Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and Stroke // BMJ. — 1989. — Vol. 298. — P. 789-794.
34. Kowachi L., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willet W.C., Manson J.E., Rosner B., Speizer E.E., Hennekens C.H. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women // JAMA. — 1993. — Vol. 269. — P. 232-236.
35. Hank Juo S., Lin H., Rundek T., Sabala E. et al. Genetic and Environmental Contributions to Carotid Intima-Media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 2243-2247.
36. Fox C.S., Cupples L.A., Chazaro I., Polak J.F., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Ordovas J.M., O'Donnell C.J. Genomewide linkage analysis for internal carotid artery intimal medial thickness: evidence for linkage to chromosome 12 // Am J Hum Genet. — 2004. — Vol. 74. — P. 253-261.

Полный список литературы, включающий 40 пунктов, находится в редакции.

Н.Д. Тронько, И.П. Пастер, Институт эндокринологии и обмена веществ
имени В.П. Комиссаренко АМН Украины, г. Киев

Перспективы использования стволовых клеток в терапии сахарного диабета

Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) 1-го типа является хроническим заболеванием, поражающим генетически предрасположенных лиц, у которых инсулинсекретирующие β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ) избирательно и необратимо разрушены в результате аутоиммунной атаки организма [8].

Согласно оценкам специалистов, в настоящее время СД страдает около 130 млн человек во всех странах мира, а в следующем десятилетии ожидается дальнейшее значительное повышение частоты заболеваемости [52]. В Украине в 2004 г. распространенность СД составила 969 269 больных, или 2 043,1 на 100 тыс. населения [2]. Количество лиц, у которых СД был впервые выявлен в 2004 г., превысило 92 тыс. [2].

Более 80 лет основной терапевтический подход ограничивался лечением симптомов СД заместительной инсулинотерапией. Результаты проведенного исследования DCCT показали, что жесткая регуляция уровня глюкозы крови при интенсивной инсулинотерапии приводит к значительному повышению риска тяжелых гипогликемических реакций, таких как приступы и кома, и не исключает вероятности развития вторичных деструктивных осложнений СД (нефропатия, нейропатия, ретинопатия и сердечно-сосудистая патология) [39, 56].

Внедрение новых научных достижений в клиническую практику позволит оптимизировать лечение СД и его осложнений, что существенно улучшит качество жизни многих больных СД [1]. Современные исследования терапии СД направлены на необходимость поиска препаратов, действия которых максимально приближены к физиологическим условиям динамики секреции инсулина. Основные разработки ведутся фактически по трем направлениям: усовершенствование препаратов инсулина путем создания их аналогов с помощью генно-инженерной технологии; усовершенствование способов доставки инсулина путем разработки аэрозольных форм для введения с помощью специальных ингаляторов или разработки пероральных форм, предварительно иммобилизованных в полимерном гидрогеле; усовершенствование методов трансплантации ПЖ, островков Лангерганса и β -клеток (или использование полученных с помощью генно-инженерной технологии псевдо- β -клеток) [1].

Весьма перспективным методом терапии СД является также использование стволовых клеток (СК) в качестве практически неограниченного источника физиологически компетентного заместителя первичных островков Лангерганса, что и стало предметом данного обзора.

Требования к заместительной терапии β -клетками

Регуляция секретной активности пересаженных клеток является главной проблемой при любом использовании клеток-предшественников в заместительной терапии β -клетками. Клетки, вырабатывающие инсулин, но выделяющие его на одном уровне, не подходят для трансплантации, поскольку нерегулируемая секреция инсулина является фактором риска и не имеет преимуществ по сравнению с обычной инсулинотерапией [20].

В связи с этим при дифференцировке клеток-предшественников в инсулинпродуцирующие клетки (ИПК) должен индуцироваться регуляторный секреторный путь, обеспечивая тем самым накопление инсулина и его быстрое выделение в ответ на ряд физиологических сигналов. Для достижения этого клеткам необходимо активизировать сложную систему экспрессии генов, очень напоминающую таковую у нормальных β -клеток [16].

Идентификация ключевых факторов транскрипции, определяющих эмбриональное развитие островков Лангерганса, может позволить манипулировать дифференцировкой эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) путем обработки растворимыми факторами для повышения количества клеток-предшественников, подверженных дифференцировке с образованием физиологически регулируемых ИПК. В то же время дифференцировка сопровождается снижением пролиферативной способности клеток. Таким образом, необходимо ограничивать нерегулируемый клеточный рост после трансплантации [16].

Даже при оптимальных условиях дифференцировки существует вероятность того, что ИПК, образующиеся в культуре тканей из клеток-предшественников, не будут соответствовать по некоторым параметрам нормальному фенотипу β -клетки. Некоторые отклонения могут являться позитивными, например неспособность экспрессировать антигены β -клеток, что впоследствии сделает такие клетки резистентными к возвратному аутоиммунитету. Кроме того, такие клетки могли бы экспрессировать более высокие уровни нейтрализующих свободные

радикалы ферментов по сравнению с нормальными β -клетками. Считается, что низкие уровни таких ферментов, как каталаза и супероксиддисмутаза делают β -клетки особенно чувствительными к цитокининдуцированному апоптозу [57].

Получение β -клеток из СК

Последние достижения биологии СК сделали возможным применение трансплантационной терапии больным СД 1-го типа с помощью метода генерирования функциональных панкреатических β -клеток [8].

Некоторые ткани являются источником клеток-предшественников или СК, которые в случае успешного выделения и размножения в условиях *in vitro*, а затем дифференцировки для приобретения фенотипа β -клеток могут быть потенциальным источником ткани для трансплантации [8].

Популяции СК можно получить также размножением тканевых стволовых клеток (ТСК) из биоптатов ПЖ, печени или костного мозга больного. Независимо от их происхождения СК будут дифференцироваться в ИПК, которые будут формировать инсулиноподобные структуры для пересадки больным СД [8].

Получение β -клеток из ЭСК

Внутренняя клеточная масса бластоцита используется для генерирования линий плюрипотентных ЭСК, которые могут размножаться *in vitro* с образованием миллиардов клеток, необходимых для трансплантационной терапии [11].

Плюрипотентные ЭСК происходят из внутренней клеточной массы эмбрионов на стадии бластоцита. ЭСК способны к спонтанной дифференцировке с образованием практически всех типов клеток, включая зародышевые клетки и гаметы [59].

В ряде работ показано, что ЭСК могут дифференцироваться в клетки с инсулинэкспрессирующим фенотипом одним из двух способов: с помощью генетической манипуляции или спонтанной дифференцировки с последующим культивированием при определенных условиях [4, 5, 24, 35, 37, 38, 47, 49, 50, 51]. ЭСК человека и мышей, подверженные спонтанной дифференцировке, образуют наряду со многими другими типами клеток небольшой процент ИПК [4, 51]. Установлено, что такие клетки восстанавливают эугликемию у мышей-реципиентов со стрептозотциновым СД [51].

С помощью обогащения и размножения нестиположительных нейроэндокринных клеток-предшественников, развивающихся из ЭСК мышей, эффективность образования инсулинположительных клеток была значительно увеличена [35]. Хотя эти клетки продуцировали небольшое количество инсулина по сравнению с β -клетками, его секреция изменялась в зависимости от уровня глюкозы.

Получение β -клеток из ТСК

При пересадке лабораторным животным ЭСК образуются тератомы, состоящие из дифференцированных клеток всех трех зародышевых слоев, а также пролиферирующих недифференцированных клеток. Риск развития тератом, а также этические проблемы, связанные

с использованием ЭСК, ускорили оценку возможности ТСК в заместительной клеточной терапии [17].

Показано, что некоторые взрослые ткани содержат ТСК и клетки-предшественники, ответственные за репарацию и обновление нормальной ткани и отвечающие критериям СК: самообновлению, мультипотентности и тканевому восстановлению, или реконструкции [61]. Способность к росту этих клеток считается ограниченной по сравнению с ЭСК и снижается с возрастом. Помимо меньшего риска неконтролируемой пролиферации, ТСК позволяют использовать аутологичные клетки, преимуществом которых является повышенная толерантность по сравнению с аллотрансплантатом [17].

Хотя ограниченная репликативная способность ТСК по сравнению с ЭСК имеет преимущество с точки зрения безопасности, она также ограничивает их применение как достаточного источника клеток для трансплантации [21].

Перспектива использования ТСК для образования суррогатных β -клеток зависит от их естественной гибкости. До недавнего времени считалось, что ТСК коммитированы, и поэтому могут образовывать меньшее количество различных типов клеток по сравнению с ЭСК. В последние годы концепция клеточного коммитирования была подвергнута сомнению, что связано с появлением сообщений, доказывающих, что клетки взрослых органов могут давать начало не имеющим к ним отношения клеточным типам как *in vivo*, так и в культуре при наличии соответствующих стимулов [58, 60].

Получение β -клеток из клеток ПЖ

Одним из основных источников зрелых СК, способных к дифференцировке с образованием β -клеток, является ПЖ. В экспериментальных исследованиях показано, что эпителий протоков ПЖ служит источником клеток, способных к неогенезу островков Лангерганса у взрослых животных при их повреждении, а также может являться источником нормального обновления островков в течение всей жизни [19, 26, 46, 67].

В исследованиях на культуре тканей показана способность клеток протоков человека и мышей к дифференцировке с образованием ИПК [6, 41]. Зрелые клетки панкреатических протоков также преобразовывались в инсулинэкспрессирующие клетки путем эктопической экспрессии основного транскрипционного фактора helix-loop-helix класса В нейрогена 3, который является ключевым фактором развития эндокринной части ПЖ у мышей [22]. Экспрессия другого транскрипционного фактора β -клеток — NeuroD/Beta2 — в этой системе дала аналогичные результаты [22].

В экспериментах на крысах была рассмотрена возможность образования из экзокринных клеток ПЖ островковых клеток через промежуточную стадию дедифференцировки с образованием клеток с маркерами протоков — процесса, стимулируемого гормоном гастрином [42]. СК также были описаны в числе островков ПЖ [3]. Эти клетки, называемые NIP (нестиположительные стволовые/предшественники, происходящие из островков), были выделены из островков ПЖ человека и грызунов и размножены в культуре тканей. Они реагируют на ряд факторов активацией островками гормональной экспрессии [17].

Хотя эти результаты и обнадеживают, эффективность размножения этих типов панкреатических клеток-предшественников в культуре тканей и их способность к дифференцировке с образованием ИПК должны быть намного выше, чтобы получать значительные количества клеток для трансплантации [17].

Получение β -клеток из клеток печени

Общее эволюционное происхождение ПЖ и печени делает последнюю оптимальным кандидатом для трансдифференцировки с образованием подобных клеток. Зрелые гепатоциты способны реагировать на изменение концентрации глюкозы в крови и имеют сходство в экспрессии генов со зрелыми β -клетками, включая переносчик глюкозы GLUT2 и глюкозофосфорилирующий фермент – глюкокиназу. Кроме того, гепатоциты являются первичной мишенью инсулина, который поступает из ПЖ через воротную вену. В то же время гепатоциты не имеют регулируемого секреторного пути [17].

Показано, что клетки из эмбриональной печени мышей проходят дифференцировку в условиях *in vivo* с образованием ряда печеночных, панкреатических и кишечных клеточных типов [53]. Кроме того, СК печени взрослых крыс (так называемые овалы клетки) дают начало панкреатическим эндокринным клеткам в условиях *in vitro* [64].

Клетки печени мышей активируют экспрессию гена β -клетки в условиях *in vivo* после экспрессии Pdx1 – транскрипционного фактора, играющего ключевую роль в развитии ПЖ и экспрессии гена в зрелых β -клетках [18]. Экспрессия NeuroD/Beta2 в клетках печени мышей в условиях *in vivo* приводит к снижению уровня гипергликемии [32].

Можно индуцировать клетки-предшественники из эмбриональной печени человека с помощью гена Pdx1 для выработки и накопления зрелого инсулина в значительных количествах (примерно треть вырабатываемого нормальными β -клетками) для его секреции при изменениях уровня глюкозы и замещения функции β -клеток у мышей со стрептозотоциновым СД без ожирения и с тяжелым комбинированным иммунодефицитом [66].

Хотя имеются многочисленные факты в пользу того, что экспрессия Pdx1 индуцирует регулируемый секреторный путь в эмбриональных клетках печени, необходимы электронно-микроскопические исследования для установления субклеточной локализации инсулина в этих клетках. Изменения условий культивирования могут способствовать дальнейшей дифференцировке этих клеток в β -клеточный фенотип [17].

Получение β -клеток из клеток кишечника

Эпителиальные клетки кишечника имеют общее эволюционное происхождение с ПЖ, а также регулируемый секреторный путь, который позволяет им накапливать инсулин и выделять его в ответ на физиологические сигналы. Эктопическая экспрессия Pdx1 в сочетании с обработкой бетацеллюлином или коэкспрессией Isl1 (другого транскрипционного фактора β -клетки) в клеточной линии IEC-6 энтероцитов крыс приводила к активации экспрессии инсулина [34].

Инсулиновые секреторные гранулы были выявлены электронно-микроскопически, однако секреция инсулина сохранялась монотонной [65].

Выработка инсулина первичными клетками кишечника мышей индуцировалась обработкой глюкагоноподобным пептидом-1, который активизировал экспрессию Ngn3 [54]. После трансплантации этих клеток мышам со стрептозотоциновым СД уровень глюкозы крови нормализовался только через 8 недель. Такой длительный интервал времени свидетельствует в пользу предположения, что в условиях *in vivo* происходила дальнейшая клеточная дифференцировка или пролиферация, которая была необходима для достижения достаточного уровня выработки инсулина [17].

В то же время потенциал кишечных клеток как источника для получения суррогатных ИПК недостаточен из-за их малого количества и плохой доступности для биопсии, что, вероятно, потребует применения аллогенных клеток для реализации их потенциала [17].

Получение β -клеток из клеток костного мозга

Известно, что костный мозг содержит не менее двух типов СК с плюрипотентными свойствами: кроветворные СК и стромальные, или мезенхимальные СК, а пересадка костного мозга как у мышей, так и у человека приводит к дифференцировке трансплантированных клеток с образованием различных экто-, мезо- и эндодермальных тканей [29]. В то же время показано, что эти результаты в некоторых случаях вызваны слиянием клеток. Многочисленные детальные исследования свидетельствуют о высоком дифференцировочном потенциале СК костного мозга [17].

Предполагают, что СК костного мозга могут служить обновляемым источником инсулинположительных клеток, имеющихся в ряде тканей у мышей со стрептозотоциновым СД [33]. Возможно, что у больных СД 1-го типа непрерывное обновление островков происходит за счет клеток собственного костного мозга. Однако вновь образованные β -клетки быстро разрушаются антителами. В то же время клетки костного мозга являются перспективным источником аутологических клеток, поскольку их биопсия не вызывает сложностей [17].

Показано, что клетки костного мозга *in vitro* и *in vivo* могут дифференцироваться с образованием клеток эндокринной части ПЖ (при этом было специфически исключено слияние клеток) [27, 28], а также индуцировать регенерацию эндогенных островков у мышей со стрептозотоциновым СД [23]. В то же время в другом сообщении об использовании клеток костного мозга мышей, меченых зеленым флуоресцентным белком, было показано, что эти клетки не способствуют репопуляции островков после стрептозотининдуцированного повреждения β -клеток [9].

Получение β -клеток из нервных клеток

Известно, что нервные клетки-предшественники мозга обладают способностью к значительному размножению в условиях *in vitro* [36] и дифференцировке в клетки всех трех зародышевых слоев [10, 44]. Эти данные представляют особый интерес, поскольку все элементы глюкозочувствительного механизма β -клетки также экспрессируются в популяциях нейронов [62, 63].

Недавно установлено, что нервные СК крыс способны экспрессировать ген инсулина и реагировать метаболически на питательные вещества и сульфонилмочевину [7], что согласуется с данными более ранних работ по временной экспрессии препроинсулина в мозге плода в процессе развития [12, 13].

Выводы по получению β -клеток из СК

Таким образом, одним из перспективных методов лечения СД 1-го типа является трансплантационная терапия, а СК являются потенциальным исходным материалом для генерирования большого количества необходимых клеток. Хотя значительные усилия были направлены на дифференциацию СК по панкреатическому пути, в то же время предполагают (что может не иметь важного значения), являются ли клетки-заменители эволюционно аутентичными панкреатическими β -клетками, пока их функционального фенотипа достаточно для получения физиологических характеристик секреции инсулина [8].

Несмотря на значительные достижения последних лет, все еще недостаточно методических подходов для воспроизводимой и эффективной дифференцировки популяций СК в функциональные β -клетки. В настоящее время существует ряд проблем, требующих решения [8].

Основной проблемой является выбор между ЭСК и ТСК как потенциальными терапевтическими клетками-предшественниками. ЭСК имеют высокую пролиферативную способность, однако их плюрипотентность может являться недостатком. Дифференцировка плюрипотентных ЭСК обычно продуцирует смесь различных клеточных типов, что при отсутствии надежных процедур управления этим процессом не позволяет вырабатывать гомологичные популяции полностью дифференцированных β -клеток. Кроме этого, использование эмбриональной ткани может быть существенно ограничено по этическим соображениям [17]. Напротив, ТСК благодаря известным ограничениям могут дифференцироваться только по определенным эволюционным направлениям, однако у них ограничен репликативный потенциал [8].

Существуют определенные минимальные требования к трансплантату при лечении СД. Во-первых, для достижения значимого терапевтического эффекта необходимо огромное количество заменителя β -клеток. Так, согласно протоколам трансплантации для одного реципиента требуется до 1 млн первичных человеческих островков (что эквивалентно примерно 2-4 млрд β -клеток). Недавно идентифицированы «предсуществующие» β -клетки как источник новых при нормальном росте и развитии [14], однако зрелые β -клетки обладают очень низкой пролиферативной способностью [55]. Поэтому значительное количество клеток ПЖ может быть получено из популяции предшественников *in vitro* путем размножения и дифференцировки с получением фенотипа зрелых β -клеток. Способность ЭСК или ТСК к размножению и дифференцировке с образованием ряда тканевых типов делает их перспективным источником продуцирования β -клеток для заместительной терапии. В то же время сейчас нет убедительных доказательств способности ИПК, происходящих из панкреатических

СК или клеток-предшественников других органов, размножаться *in vitro* до клинически значимых количеств [8].

Во-вторых, клетки-заменители должны обладать способностью синтезировать, накапливать и выделять инсулин по мере необходимости (прежде, всего в ответ на изменения уровня гликемии). Панкреатические β -клетки прошли путь развития сложных механизмов, которые позволяют им контролировать и быстро реагировать на изменения циркулирующих питательных веществ, и эти механизмы теперь хорошо известны [30]. Ввиду сложности этих механизмов, до сих пор не удалось получить β -клетки-заменители с нормальными секреторными фенотипами [40].

В-третьих, пролиферативная способность клеток-заменителей должна быть хорошо контролируемой для исключения возможной гиперинсулинемической гипогликемии по мере увеличения массы β -клеток *in vivo*. Обязательным условием клинического применения многих трансформированных, пролиферативных инсулиносекретирующих клеточных линий является исключение пролиферативных клеток из трансплантационного материала [40].

Кроме того, неясно, является ли потенциал дифференциации ТСК истинной трансдифференцировкой дифференцированного клеточного типа А с образованием дифференцированного клеточного типа В; дедифференцировкой дифференцированного клеточного типа А с образованием общего типа клеток-предшественников с дальнейшей дифференцировкой с образованием клеточного типа В; дифференцировкой *de novo* плюрипотентных клеток, сохраняющихся во взрослых тканях; слиянием таких клеток с уже дифференцированными клетками [17].

К тому же клеточная идентичность инсулинэкспрессирующих ТСК до конца не ясна, и при отсутствии легко идентифицируемых специфических маркеров зрелой β -клетки не исключена вероятность того, что эти клетки не являются полностью зрелыми β -клетками, а всего лишь фенотипически сходной популяцией клеток нейроэктодермального [35] или экстрэмбрионального [25] происхождения.

В ряде современных исследований (в первую очередь, с использованием ЭСК) сделаны попытки картирования экспериментальных протоколов по известным путям развития панкреатических эндокринных клеток. Полученные результаты не исключают, что существующие протоколы дифференцировки *in vitro* генерируют не β -клетки, а клетки, обладающие некоторым фенотипическим и функциональным сходством с аутентичными β -клетками. К примеру, предполагается, что применение избирательных для нестинположительных предшественников условий культивирования [35] приводит к экспрессии инсулина в клетках с нейронным фенотипом [50].

При отсутствии специфических и высокоэкспрессированных маркеров для аутентичных β -клеток трудно однозначно определить происхождение ИПК, генерированных *in vitro* из плюрипотентных популяций-предшественников. В то же время точная эволюционная идентичность клеток для трансплантационной терапии может не иметь особой важности, пока эти

клетки являются размножаемой популяцией, отвечающей функциональным критериям заместительной терапии β -клетками [8].

Предполагается также, что пути дифференцировки β -клеток *in vitro* могут значительно отличаться от таковых *in vivo* [25], в частности ЭСК мыши дифференцируются в эндокринные клетки без экспрессии Pdx1 [38] и это очень важно в условиях *in vivo* [45].

Наконец, пересаженные ЭСК или ТСК должны избежать деструкции иммунной системой реципиента. Для предотвращения иммунных реакций применяются различные методики, которые не требуют глобальной и пожизненной иммуносупрессии. Однако имеются конкретные проблемы при рассмотрении пересадки β -клеток больным СД 1-го типа, поскольку их иммунная система запрограммирована на деструкцию первичных β -клеток и предположительно будет направлена даже на иммунологически гомологичные заменители β -клеток, которые были бы получены терапевтическим клонированием эмбриональных β -клеток [8].

Одним из возможных решений этой проблемы может быть генерирование ИПК, которые обладают функциональным фенотипом β -клетки, но иммунологически отличаются от первичных β -клеток и, таким образом, не будут подвергнуты иммунной атаке без иммуносупрессии. Не исключено, что суррогатные клетки могут не экспрессировать β -клеточные антигены, являющиеся мишенью для аутоиммунитета [8].

Кроме того, суррогатные β -клетки могут быть более резистентными к апоптозу, индуцированному цитокинами и свободными радикалами, по сравнению с нормальными β -клетками, экспрессирующими относительно низкие уровни антисвободнорадикальных ферментов. Размножение этих клеток в культуре тканей позволяет применить различные методические подходы для дальнейшего усиления их резистентности к иммунной деструкции, как, например, введение антиапоптотических генов [16] или инкапсулирование клеток в капсулы с полупроницаемыми мембранами [15].

Рассматривается также возможность, при которой СК донора могут дифференцировать *in vivo* с образованием ИПК и индуцировать толерантность к вновь образовавшимся клеткам с помощью полуаллогенных спленоцитов, пересаженных диабетическим NOD-мышам [31]. Пересаженные клетки восстанавливают ауто толерантность в этой модели аутоиммунного диабета, возможно, путем «переобучения» Т-клеток реципиента. Кроме того, пересаженные спленоциты дифференцируются с образованием островковых клеток, а также индуцируют регенерацию островков из эндогенных СК. Хотя механизмы этих явлений еще до конца не ясны, подтверждение этих предположений может открыть перспективу для единого терапевтического подхода, направленного как на замещение клеток, так и на предупреждение возвратного аутоиммунитета [17].

Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о возможности образования β -клеток ПЖ из ЭСК и ТСК, однако многие вопросы требуют проведения дальнейших исследований.

Литература

1. Аметов А.С. Перспективы развития диабетологии // Тер. архив. – 2005. – № 10. – С. 5-9.
2. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2004 рік // Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. – К., 2005. – 37 с.
3. Abraham E.J., Leech C.A., Lin J.C. et al. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells // *Endocrinology*. – 2002. – 143. – P. 3152-3161.
4. Assady S., Maor G., Amit M. et al. Insulin production by human embryonic stem cells // *Diabetes*. – 2001. – 50. – P. 1691-1697.
5. Blyszczuk P., Czyz J., Kania G. et al. Expression of Pax4 in embryonic stem cells promotes differentiation of nestin-positive progenitor and insulin-producing cells // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2003. – 100. – P. 998-1003.
6. Bonner-Weir S., Taneja M., Weir G.C. et al. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2000. – 97. – P. 7999-8004.
7. Burns C.J., Minger S.L., Hall S. et al. Generating insulin expressing cells from neural stem cells // *Diabetologia*. – 2003. – 46. – P. A174.
8. Burns C.J., Persaud S.J. and Jones P.M. Stem cell therapy for diabetes: do we need to make beta cells? // *J Endocrinol*. – 2004. – 183. – P. 437-443.
9. Choi J.B., Uchino H., Azuma K. et al. Little evidence of trans-differentiation of bone marrow-derived cells into pancreatic beta cells // *Diabetologia*. – 2003. – 46. – P. 1366-1374.
10. Clarke D.L., Johansson C.B., Wilbertz J. et al. Generalized potential of adult neural stem cells // *Science*. – 2002. – 288. – P. 1660-1663.
11. Cowan C.A., Klimanskaya I., McMahon J. et al. Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts // *N Engl J Med*. – 2004. – 350. – P. 1353-1356.
12. Devaskar S.U., Sadiq H.F., Holtzclaw L. and George M. The developmental pattern of rabbit brain insulin and insulin-like growth factor receptor expression // *Brain Res*. – 1993a. – 605. – P. 101-109.
13. Devaskar S.U., Singh B.S., Carnaghi L.R. et al. Insulin II gene expression in rat central nervous system // *Regul Pept*. – 1993b. – 48. – P. 55-63.
14. Dor Y., Brown J., Martinez O.I. and Melton D.A. Adult pancreatic β -cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation // *Nature*. – 2004. – 429. – P. 41-46.
15. Duvivier-Kali V.F., Omer A., Parent R.J. et al. Complete protection of islets against allo rejection and autoimmunity by a simple barium-alginate membrane // *Diabetes*. – 2001. – 50. – P. 1698-1705.
16. Efrat S. Cell replacement therapy for type 1 diabetes // *Trends Mol Med*. – 2002. – 8. – P. 334-339.
17. Efrat S. Generation of surrogate beta cells from tissue stem cells // *Cur Diab Rep*. – 2004. – 4. – P. 298-303.
18. Ferber S., Halkin A., Cohen H. et al. Pancreatic and duodenal homeobox gene 1 induces expression of insulin genes in liver and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia // *Nat Med*. – 2000. – 6. – P. 568-572.
19. Zulewski H., Abraham E.J., Gerlach M.J. et al. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes // *Diabetes*. – 2001. – 50. – P. 521-533.
20. Halban P.A., Kahn S.E., Lernmark A. and Rhodes C.J. Gene and cell-replacement therapy in the treatment of type 1 diabetes: how high must the standards be set? // *Diabetes*. – 2001. – 50. – P. 2181-2191.
21. Harley C.B. Telomerase is not an oncogene // *Oncogene*. – 2002. – 21. – P. 494-502.
22. Heremans Y., Van De Castelee M., in't Veld P. et al. Recapitulation of embryonic neuroendocrine differentiation in adult human pancreatic duct cells expressing neurogenin 3 // *J Cell Biol*. – 2002. – 159. – P. 303-312.
23. Hess D., Li L., Martin M. et al. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration // *Nat Biotechnol*. – 2003. – 21. – P. 763-770.

24. Hori Y., Rulifson I.C., Tsai B.C. et al. Growth inhibitors promote differentiation of insulin-producing tissue from embryonic stem cells // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2002. – 99. – P. 16105-16110.
25. Houard N., Rousseau G.G. and Lemaigre F.P. HNF-6-independent differentiation of mouse embryonic stem cells into insulin-producing cells // *Diabetologia*. – 2003. – 46. – P. 378-385.
26. Hunziker E. and Stein M. Nestin-expressing cells in the pancreatic islets of Langerhans // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2000. – 271. – P. 116-119.
27. Ianus A., Holz G.G., Theise N.D. and Hussain M.A. In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion // *J Clin Invest*. – 2003. – 111. – P. 843-850.
28. Jahr H. and Bretzel R.G. Insulin-positive cells in vitro generated from rat bone marrow stromal cells // *Transplant Proc*. – 2003. – 35. – P. 2140-2141.
29. Jiang Y., Jahagirdar B.N., Reinhardt R.L. et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow // *Nature*. – 2002. – 418. – P. 41-49.
30. Jones P.M. and Persaud S.J. Protein kinases, protein phosphorylation, and the regulation of insulin secretion from pancreatic b-cells // *Endocr Rev*. – 1998. – 19. – P. 429-461.
31. Kodama S., Kuhlreiber W., Fujimura S. et al. Islet regeneration during the reversal of autoimmune diabetes in NOD mice // *Science*. – 2003. – 302. – P. 1223-1227.
32. Kojima H., Fujimiya M., Matsumura K. et al. NeuroD-beta-celulin gene therapy induces islet neogenesis in the liver and reverses diabetes in mice // *Nat Med*. – 2003. – 9. – P. 596-603.
33. Kojima H., Fujimiya M., Matsumura K. et al. Extrapancreatic insulin-producing cells in multiple organs in diabetes // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2004. – 101. – P. 2458-2463.
34. Kojima H., Nakamura T., Fujita Y. et al. Combined expression of pancreatic duodenal homeobox 1 and islet factor 1 induces immature enterocytes to produce insulin // *Diabetes*. – 2002. – 51. – P. 1398-1408.
35. Lumelsky N., Blondel O., Laeng P. et al. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets // *Science*. – 2001. – 292. – P. 1389-1394.
36. Minger S.L., Fisher L.J., Ray J. and Gage F.H. Long-term survival of transplanted basal forebrain cells following in vitro propagation with fibroblast growth factor-2 // *Exp Neurol*. – 1996. – 141. – P. 12-24.
37. Miyazaki S., Yamato E. and Miyazaki J. Regulated expression of pdx-1 promotes in vitro differentiation of insulin-producing cells from embryonic stem cells // *Diabetes*. – 2004. – 53. – P. 1030-1037.
38. Moritoh Y., Yamato E., Yasui Y. et al. Analysis of insulin-producing cells during in vitro differentiation from feeder-free embryonic stem cells // *Diabetes*. – 2003. – 52. – P. 1163-1168.
39. Nathan D.M. Long-term complications of diabetes mellitus // *N Engl J Med*. – 1993. – 328. – P. 1676-85.
40. Persaud S.J. Pancreatic b-cell lines: their roles in b-cell research and diabetes therapy // In: *Advances in Molecular and Cell Biology*, vol. 29: *The Biology of the Pancreatic b-Cell*, London: JAI Press Inc., 1999, P. 21-46.
41. Ramiya V.K., Maraist M., Arfors K.E. et al. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells // *Nat Med*. – 2000. – 6. – P. 278-282.
42. Rooman I., Lardon J. and Bouwens L. Gastrin stimulates beta-cell neogenesis and increases islet mass from transdifferentiated but not from normal exocrine pancreas tissue // *Diabetes*. – 2002. – 51. – P. 686-690.
43. Ryan E.A., Lakey J.R.T., Rajotte R.V. et al. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton Protocol // *Diabetes*. – 2001. – 50. – P. 710-719.
44. U H.S., Alilain W. and Saljoogue F. Fetal brain progenitor cells transdifferentiate to fates outside the nervous system // *Mol Endocrinol*. – 2002. – 16. – P. 2645-2656.
45. Scharfmann R. Control of early development of the pancreas in rodents and humans: implications of signals from the mesenchyme // *Diabetologia*. – 2000. – 43. – P. 1083-1092.
46. Seaberg R.M., Smukler S.R., Kieffer T.J. et al. Clonal identification of multipotent precursors from adult mouse pancreas that generate neural and pancreatic lineages // *Nat Biotechnol*. – 2004. – 22. – P. 1115-1124.
47. Segev H., Fishman B., Ziskind A. et al. Differentiation of human embryonic stem cells into insulin-producing clusters // *Stem Cells*. – 2004. – 22. – P. 265-274.
48. Shapiro A.M., Lakey J.R., Ryan E.A. et al. Islet transplantation in seven patients with Type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regime // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – 343. – P. 230-238.
49. Shiroy A., Yoshikawa M., Yokota H. et al. Identification of insulin-producing cells derived from embryonic stem cells by zinc-chelating dithizone // *Stem Cells*. – 2002. – 20. – P. 284-292.
50. Sipione S., Eshpeter A., Lyon J.G. et al. Insulin expressing cells from differentiated embryonic stem cells are not beta cells // *Diabetologia*. – 2004. – 47. – P. 499-508.
51. Soria B., Roche E., Berna G. et al. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice // *Diabetes*. – 2000. – 49. – P. 157-162.
52. Stock P.G. and Bluestone J.A. Beta-cell replacement for type I diabetes // *Annu Rev Med*. – 2004. – 55. – P. 133-156.
53. Suzuki A., Zheng Y.-W., Kaneko S. et al. Clonal identification and characterization of self-renewing pluripotent stem cells in the developing liver // *J Cell Biol*. – 2002. – 156. – P. 173-184.
54. Suzuki A., Nakauchi H. and Taniguchi H. Glucagon-like peptide 1 (1-37) converts intestinal epithelial cells into insulin-producing cells // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2003. – 100. – P. 5034-5039.
55. Swenne I. Pancreatic beta-cell growth and diabetes mellitus // *Diabetologia*. – 1992. – 35. – P. 193-201.
56. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N Engl J Med*. – 1993. – 29. – P. 977-986.
57. Tiedge M., Lortz S., Drinkgern J. and Lenzen S. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells // *Diabetes*. – 1997. – 46. – P. 1733-1742.
58. Tosh D. and Slack J.M. How cells change their phenotype // *Nat Rev Mol Cell Biol*. – 2002. – 3. – P. 187-194.
59. Toyooka Y., Tsunekawa N., Akasu R. and Noce T. Embryonic stem cells can form germ cells in vitro // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2003. – 100. – P. 11457-11462.
60. Wagers A.J. and Weissman I.L. Plasticity of adult stem cells // *Cell*. – 2004. – 116. – P. 639-648.
61. Weissman I.L. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities // *Science*. – 2000. – 287. – P. 1442-1446.
62. Wilson M.E., Scheel D. and German M.S. Gene expression cascades in pancreatic development // *Mech Dev*. – 2003. – 120. – P. 65-80.
63. Yang X.J., Kow L.M., Funabashi T. and Mobbs C.V. Hypothalamic glucose sensor: similarities to and differences from pancreatic beta-cell mechanisms // *Diabetes*. – 1999. – 48. – P. 1763-1772.
64. Yang L., Li S., Hatch H. et al. In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2002. – 99. – P. 8078-8083.
65. Yoshida S., Kajimoto Y., Yasuda T. et al. PDX-1 induces differentiation of intestinal epithelioid IEC-6 into insulin-producing cells // *Diabetes*. – 2002. – 51. – P. 2505-2513.
66. Zalzman M., Gupta S., Giri R.K. et al. Reversal of hyperglycemia in mice by using human expandable insulin-producing cells differentiated from fetal liver progenitor cells // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2003. – 100. – P. 7253-7258.
67. Zulewski H., Abraham E.J., Gerlach M.J. et al. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes // *Diabetes*. – 2001. – 50. – P. 521-533.

Пенная склерозирующая терапия

В своем развитии склерозирующая терапия (склеротерапия) прошла несколько этапов. В прошлом, начиная с первоначального энтузиазма Р. Турнея, К. Сига и Дж. Фегана [1, 2], хирургия постоянно выступала в роли противника склеротерапии в лечении венозной недостаточности. Несмотря на достижения лечения эхометодом, лучшим способом считалось оперативное лечение пациентов с варикозным расширением вен до тех пор, пока не появилась склерозирующая терапия [3].

С помощью склерозирующей пены (СП) впервые стало возможно полностью контролировать концентрацию лекарственного средства внутри вены, а также время контакта склерозирующегося агента и эндотелия.

Возможность устранения с первой попытки при помощи инъекций на длительное время ствола подкожной вены вместе с ветвями без госпитализации и анестезии полностью изменило перспективы лечения варикозного расширения вен. Таким образом, лечение может проводиться с меньшими затратами и практически безболезненно.

Идея использования сочетания воздуха и лекарственного средства не нова, Е. Орбах в 1944 г. предложил метод «воздушного блока» с использованием тетрадецилсульфата натрия [4]. В 1993 г. сосудистый хирург из Испании Х. Кабрера использовал при лечении варикозного расширения вен лечебную пену, состоящую из тетрадецилсульфата натрия и полидоканола. Это было настоящей революцией в медленно развивающемся мире склеротерапии и серьезным шагом вперед в лечении поверхностной венозной недостаточности [3].

Впоследствии многие авторы предлагали различные способы производства пены. А. Монфре в 1997 г. описал технику использования стеклянных шприцов и стерильных тампонов для производства низкоконцентрированной пены [6]. Два года спустя П. Бенини и С. Садун предложили свою технику производства полидоканоловой пены с одноразовым шприцом и краником [7]. М. Гарсия в 1999 г. предложил свою технологию с использованием гелия и специального устройства [1, 2].

Поворотным пунктом в пенной склеротерапии стал 2000 год, когда Л. Тессари представил трехходовой кран,

с помощью которого производили пену высокого качества с минимальными затратами [9]. Трехходовой запорный кран соединяют со шприцом объемом 2,5 мл, содержащим 1 см³ лекарственного средства, и шприцом объемом 5 мл с 4-5 мл атмосферного воздуха. Для создания высококачественной пены высокой плотности делают 20 быстрых проходов раствора, при этом после 10 – задвижку максимально сужают. Доктор Тессари популяризировал метод использования длинного катетера для инъекций, но он может взаимодействовать со структурой СП, что меняет ее характеристики. Полярные макромолекулы склерозанта соединяются для образования пузырьков. Силикон, который обычно присутствует в катетерах и шприцах, разрушает эти связи, изменяя период полураспада пены. Поэтому чем короче воздействие на молекулы (как в случае с небольшими канюлями или стальными иглами), тем лучше качество. К тому же при использовании пены не имеет значения место доставки: СП образует связанные болюсы, которые перемещаются по вене под полным контролем эхографа, даже на больших отрезках.

В том же 2000 г. Фруллини представил метод, сходный с предложенным Тессари, согласно которому пену производят в пробирке с резиновой крышкой, где находится склерозирующий раствор. Пенообразование происходит благодаря эффекту Вентури, который наблюдается при энергичном прохождении детергентной жидкости через узкий проем. Первоначально использовали небольшое (факультативное) соединение для сцепления шприца и пробирки. Обычно требовалось 5 проходов, чтобы создать качественную пену, подобную пене Тессари. Важным условием является правильный выбор размера пробирки и шприца, поскольку маленький шприц не может быть соединен со слишком большой пробиркой.

Между тем фармацевтические компании начали интересоваться пеной, и в настоящее время британская компания разрабатывает высокостандартизованную микропену (varisolve™ – provensis) технического сорта, которая может выступать в качестве основной пены для лечения варикозного расширения вен [12].

¹ Studio Flebologico Incisa Valdarno, Florence, Italy.

Свойства склерозирующей пены

Склеротерапия – это инъекции лекарственных средств, способных трансформировать стенки варикозной вены в фиброзный тяж. Типичной конечной точкой данной терапии должна быть постоянная окклюзия, но это не всегда происходит с жидкими склерозантами. Главный фактор неудовлетворительной склеротерапии состоит в объеме крови, в котором будет растворен препарат.

В случае с жидкими склерозантами инъекция в венный участок повышает внутреннюю концентрацию лекарственного средства до максимума, за которой следует довольно резкое уменьшение внутренней концентрации склерозанта. Форма кривой зависит от скорости введения и соотношения впрыскиваемого объема, размера сосуда и тока крови. Фиброзное уплотнение будет задействовано при условии, если достигнут пороговый уровень концентрации вводимых препаратов, или так называемая минимальная эффективная концентрация для достаточного периода времени.

При телеангиэктазии можем ожидать прямой подъем и относительно длинный пологий участок кривой, внутри которой будет только лекарство.

В больших подкожных венах ноги со значительным рефлюксом максимальная концентрация препарата будет достигнута медленнее по сравнению с телеангиэктазией и будет зависеть от размера иглы и текучести впрыскиваемого материала, а также от объема крови, в котором он будет растворен.

Это может послужить объяснением, почему при лечении телеангиэктазии никогда не вызвала сомнений эффективность склеротерапии и почему всегда с ее помощью было сложно лечить фиброзно-уплотненные подкожные вены.

Появление СП полностью изменило эту ситуацию. При введении пены образуются сцепленные болюсы внутри вены, которые имеют контролируемую и постоянную интенсивность действия в течение определенного времени и места. Впервые это приводит к оптимальному и управляемому фиброзу уплотнению вен.

Пена – неравновесная дисперсия пузырьков газа в относительно маленьком объеме жидкости, который содержит поверхностно-активные макромолекулы. Они предпочтительно адсорбируются на газовой/жидкой межфазных границах и ответственны как за тенденцию перехода жидкости в пену, так и за стабильность произведенной дисперсии.

СП – это смесь газа и жидкого раствора с поверхностно-активными свойствами. При этом газ должен хорошо переноситься пациентом; предпочтительный размер пузырьков – меньше 100 мкм. При введении действие СП отличается от жидкого раствора, потому что она формирует

сцепленные болюсы внутри вены, которые препятствуют смешению лекарственных средств с кровью.

Наиболее распространенная ошибка – рассматривать пену как однородное вещество. В действительности, согласно выбранному методу, возможно создание пены с различными характеристиками, уровнями сложности и терапевтическими предназначениями.

Мы можем классифицировать пену по диаметру пузырьков (вспенивание, пена, минипена и макропена) и по относительному количеству жидкости, благодаря чему форма является результатом конкуренции между поверхностным натяжением и межфазными силами:

- влажная пена (практически шаровидные пузырьки) с частью объема жидкости более 5% (рис. 1);
- сухая пена (многогранные пузырьки) с частью объема жидкости менее 5% (рис. 2).

Влажная СП имеет максимум стабильности, потому что когда пузырек многогранный, как в сухой пене, существует более сильная конкуренция между поверхностным натяжением и межфазными силами. Одинаковые диаметры также означают большую стабильность, поскольку по закону Лапласа меньшие пузырьки впадают в большие, так как для меньших диаметров будет выше внутреннее давление. Неподготовленная СП, например пена Монфре, часто имеет двухэтапное действие, выступая как сухая пена с многогранными пузырьками в самые первые моменты после образования, затем после растворения пузырьков создает влажную среду с образованием шаровидных пузырьков. Более стандартизированная СП, например пена Тессари, влажная даже на первых стадиях, то есть более стабильная и однородная. Существует еще одна классификация пены с точки зрения стандарта производства: он может быть низко- и среднесортным для неподготовленной пены, но максимальным только для промышленной высокопробной.

Даже когда пена кажется стабильной, она постоянно изменяется. Нарушения могут вызвать три фактора: дренаж (отвод жидкости из пены), диспропорционирование (изменение размера пузырьков в процессе распределения) и коалесценция (слияние пузырьков). Со временем эти факторы приводят к полному растворению пены. С помощью нескольких способов, например заморозки, этот процесс можно замедлить, но для медицинских целей это не требуется, поскольку терапевтические свойства более важны, чем длительность.

Другой важный аспект пены – ее реакция на внешние воздействия. Она может проявлять свойства основных состояний вещества: выступая как твердое тело, как жидкое вещество или газ.

Фактически пена проявляет удивительные механические свойства внутри вены, поскольку упруго противостоит нажиму или ведет себя, как жидкое вещество при наборе в шприц. Кроме того, разрушение пузырьков полностью превращает пену в жидкое вещество или газ. СП обладает особенными свойствами:

- адгезионной способностью и плотностью;
- возможностью управления после введения и замещающим эффектом на крови;
- возможностью введения маленькой иглой без потери характеристик;
- большим объемом для того же количества жидкого агента;



Рис. 1. Микроскопическое изображение влажной СП

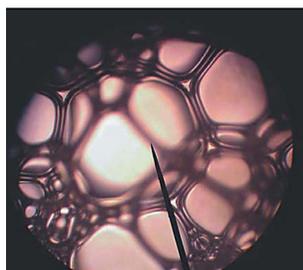


Рис. 2. Микроскопическое изображение сухой СП

- возможностью лечения более длинных участков вены;
- значительной продолжительностью (достаточно длительной для терапевтического действия);
- улучшенным формированием спазма (меньшим риском депонирования крови внутри склерозированной вены);
- эховидностью, усилением склерозирующей силы при уменьшении дозы и концентрации лекарственных средств;
- избирательностью воздействия на эндотелий (меньшим риском в случае кровоизлияния).

И снова необходимо подчеркнуть, что каждый тип пены имеет различные свойства и характеристики.

Клиническое применение пенных склерозантов

Пену можно использовать в каждом виде склеротерапии. Более того, новые удивительные показания были успешно апробированы.

Исходя из нашего опыта, паховая реваскуляризация и ствол подкожной вены имеют очень хорошие показатели, промежуточные результаты очень обнадеживающие.

Первые результаты лечения стволов подкожных вен микропенной Кабрера опубликованы в 1997 г., в которых сообщалось о лечении 261 большой подкожной вены с помощью инъекций стандартизированной микропены под контролем эхоустройств [13].

В 1999 г. опубликована первая статья в английской литературе о пенной склеротерапии, а в 2000 г. Фруллини и Кавецци представили хорошие результаты по лечению больших вен с помощью эхосклероза у 167 пациентов [15].

Лечение пеной из полидоканола обычно проводится с помощью цветной доплерографии.

Чтобы приготовить густую пену по методу Тессари или Фруллини, обычно выбирают 1 или 1,5% раствор тетрадецилсульфата натрия и 2 или 3% раствор полидоканола. Достаточно 3 мл такой пены для лечения самых больших подкожных вен. Иногда для больших вен требуется более концентрированная жидкость или большее количество пены. В любом случае для безопасного лечения рекомендуется максимум 5 мл неподготовленной пены. Пену технического сорта можно использовать в больших объемах, но уровень слипания неподготовленной пены еще не доказан, чтобы контролировать безопасность инъекций, превышающих 5 мл.

Телеангиэктазия имеет наихудшие показатели для СП. При лечении стандартных телеангиэктазий в некоторых клиниках предпочтение отдается использованию жидких склерозантов (полидоканол). Полидоканоловую пену (или в очень редких случаях тетрадецилсульфат натрия) применяют у пациентов, невосприимчивых к лечению, или для капиллярного мэтинга, который, наоборот, имеет очень хорошие показатели для полидоканоловой пены от 0,1 до 0,25%.

Благодаря своей небольшой плотности пена Монфре является наиболее подходящей для телеангиэктазий. Более плотную пену, такую как пена Тессари или Фруллини, очень трудно ввести в маленькие сосуды.

Имеются данные о небольших осложнениях при использовании пены, как и при жидких склерозантах. Единственное исключение — лечение телеангиэктазий, где даже опытные врачи сообщали о пигментации и некрозе кожи. Это вызвано большой склерозирующей силой пены.

К серьезным осложнениям относят частичный тромбоз глубоких вен. В каждом случае он был бессимптомным, и ухудшения состояния на протяжении 3 месяцев после лечения не наблюдалось. Подобный уровень тромбоза глубоких вен прослеживается и при хирургическом лечении пациентов с варикозным расширением вен. К сожалению, больные, прошедшие курс лечения склеротерапией или хирургическим способом, в редких случаях наблюдаются сразу же после лечения по сравнению с пациентами, у которых лечение проводилось эхометодом.

Важную роль в снижении риска тромбоза глубоких вен играют уменьшение концентрации склерозирующего лекарства, используемого для образования пены, и предупреждение введения больших объемов в малые подкожные вены (< 2 мл). Хотя тромбоз глубоких вен и считается редким осложнением, необходимо подчеркнуть важность регулярной цветной доплерографии после курса лечения.

Выводы

Появились новые подходы к лечению варикозного расширения вен: внутривенная лазерная абляция, радиочастотное закрытие вен и пенная склеротерапия.

Основные требования, которые выдвигаются к современным методам лечения: они должны быть эффективными, малоинвазивными и безопасными для пациента, в тоже время недорогими, простыми для медперсонала и в случае рецидива — повторяемыми.

Лазерная или радиочастотная методика является только вариантами хирургического вмешательства при лечении стволов подкожных вен: пациенты находятся в операционной, подготавливается стерильный участок, применяется анестезия. Затем проводится венозная катетеризация и помещается катетер в большую подкожную вену. Флебэктомия проводится на ветвях вен. Единственная разница состоит в том, что в стриппинг-флебэктомии проводят соединительное лигирование. Более того, слабый инвагинированный стриппинг при местной анестезии кажется менее инвазивным при правильном проведении, чем лазерная абляция или радиочастотное закрытие вен.

Учитывая, что причиной, по крайней мере, 60% случаев недостаточности больших подкожных вен является клапанная недостаточность, правильное назначение лечения, которое не включает перевязку бедренной вены, встречается только в редких случаях.

Если необходим другой метод лечения недостаточности подкожных вен, то только пенная склеротерапия имеет в данный момент идеальные характеристики: она экономичная, кратковременная (продолжительность всего периода процедуры — 10 минут), легко выполняется подготовленным врачом, который одновременно может лечить ветви вен, и возвращение к повседневной деятельности возобновляется после 15-минутной прогулки. Анестезия не нужна, болевые ощущения после лечения практически отсутствуют. Объем воздуха или физиологического газа, вводимого с пеной, намного меньше, чем неконтролируемый объем дыма в венозной системе, вызванный лазером.

До сих пор не провели исчерпывающее исследование, в котором бы сравнивали эффективность нескольких методов лечения. Небольшое количество доступных исследований не сравнивают однородные случаи или

правильно проведенное лечение. В любом случае необходимо подчеркнуть, что лечение, альтернативное хирургическому, не должно излишне затруднять работу врачей и угрожать жизни пациентов. И если она способна получать такие же хорошие результаты, как и при оперативном вмешательстве, тогда будет сделан уверенный шаг вперед в контроле над венозной недостаточностью.

Література

1. Tournay R. Terapia sclerosante delle varidi. – Milan: Raffaello Cortina Editore, 1984. – P. 65-72.
2. Fegen W.G. Common compression technique of injecting varicose veins // Lancet. – 1963. – Vol. 20. – P. 100-112.
3. Cabrera Garrido J.R., Cabrera Garcia-Olmedo J.R., Garcia-Olmedo Dominguez M.A. Elargissement des limites de la sclerotherapie: nouveaux produits sclerosants // Phlebologie. – 1997. – Vol. 50. – P. 181-188.
4. Orbach E.J. Sclerotherapy of varicose veins: utilization of intravenous air block // Am J Surg. – 1944. – Vol. 66. – P. 362-366.
5. Cabrera Garrido J.R., Cabrera-Garcia Olmedo J.R., Garcia-Olmedo D. Nuevo metodo de esclerosis en las varices tronculares // Pathologies Vasculaires. – 1993. – Vol. 1. – P. 55-72.
6. Monfreux A. Traitement sclerosant des troncs saphenies et leurs collatdrales de gros calibre par la methode MUS // Phlebologie. – 1997. – Vol. 50. – P. 351-353.
7. Benigni J.P., Sadoun S., Thirion V., Sica M., Demagny A., Chahim M. Telangiectasies et varices reticulaires // Phlebologie. – 1999. – Vol. 3. – P. 283-290.
8. Mingo-Garcia J. Esclerosis venosa con espuma // Revista Espanola de Medicina y Cirugia Cosmetica. – 1999. – Vol. 7. – P. 29-31.
9. Tessari L. Nouvelle technique d'obtention de la sdero-mousse // Phlebologie. – 2000. – Vol. 53. – P. 129.
10. Frullini A. New technique in producing a sclerosing foam in a disposable syringe: the Frullini method // Derm Surg. – 2000. – Vol. 26. – P. 705-706.
11. Frullini A. Sclerosing foam in the treatment of recurrent varicose veins // In: Henriot J.P. Foam Sclerotherapy – Stats of the Art. – Paris: Editions Phlebologique Francaises, 2002. – P. 73-78.
12. Cabrera J.Jr., Garcia-Olmedo M.A., Dominguez J.M., Mitasol J.A. Microfoam: a novel pharmaceutical dosage form for sclerosant // In: Henriot J.P. Foam sclerotherapy – Stats of the Art. – Paris: Editions Phlebologique Francaises, 2002. – P. 17-20.
13. Cabrera J., Cabrera J. Jr., Garcia-Olmedo M.A. Treatments varicose long saphenous veins with sclerosant in microfoam form: long term outcomes // Phlebology. – 2000. – Vol. 15. – P. 19-21.
14. Cavezzi A., Frullini A. The role of sclerosing foam in ultrasound guided sclerotherapy of the saphenous veins of recurrent varicose veins: our personal experience // Aust N Z J Phlebol. – 1999. – Vol. 3. – P. 49-50.
15. Frullini A., Cavezzi A. Echosclerose par mousse de; tetradecylsulfate de sodium et de; polidocanol: deux annees d'experience // Phlebologie. – 2000. – Vol. 53-54. – P. 431-435.
16. Frullini A., Cavezzi A. Sclerosing foam in the treatment of varicose veins and telangiectases: history and analysis of safety and complications // Dermatol Surg. – 2002. – Vol. 28. – P. 11-15.
17. Puttaswamy V., Fisher M., Neale M., Appleberg M. Venous thromboembolism following varicose vein surgery: a prospective analysis // J Vase Surg.

Phlebology. – 2003. – Vol. 40. – P. 125-129.



Склерозант **№1** в Україні



СКЛЕРОВЕЙН®
www.nozhki.in.ua

Новітня методика лікування
варикозу

Склеротерапія – новий,
безболісний метод лікування
варикозних розширень. Без
хірургічного втручання. З
препаратом Склеровейн –
першим, легальним препаратом в
Україні.

Ексклюзивний дистриб'ютор
на території України
ТОВ "РЕВМОФАРМ"
тел: 8 (044) 408-33-88

Визнаний та рекомендований
швейцарським медичним союзом
ліцензія МОЗ України Серія АБ №106155



Гипертриглицеридемия: этиология, клиника и лечение

Гипертриглицеридемия — это повышенное содержание триглицеридов (ТГ) в плазме крови натощак. В качестве границ нормы уровня ТГ используют 95-й процентиль для данной популяции в зависимости от возраста и пола. Гипертриглицеридемии могут сопровождаться количественными или качественными нарушениями со стороны липопротеидов, уровень и соотношение которых при этом может также существенно изменяться [1, 2]. Показатели ТГ при различных состояниях могут поддаваться значительным колебаниям: адекватное метаболическое напряжение с умеренной гипертриглицеридемией может переходить в тяжелую. Повышенная концентрация ТГ в плазме крови увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как самостоятельный фактор и в комплексе с другими связанными факторами риска, такими как ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД), повышенные уровни провоспалительных и предтромботических биомаркеров [2]. При повышении уровня ТГ (особенно > 10 ммоль/л) также существует риск развития острого панкреатита (ОП).

Главные источники поступления ТГ в плазму крови можно разделить на эндогенные (из печени) и экзогенные (пищевые жиры). В первом случае ТГ поступают в составе частиц, содержащих липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), во втором — в составе хиломикрон. При поступлении липопротеидов и хиломикрон из капилляров в жировую или мышечную ткань под воздействием липопротеинлипазы происходит их гидролиз в свободные жирные кислоты. После еды более чем 90% ТГ, циркулирующих в плазме крови, поступает из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в составе хиломикрон, тогда как во время ограниченного приема пищи эндогенные триглицериды секретируются печенью и преобладают в составе ЛПОНП. Таким образом, увеличение уровня ТГ в плазме происходит в результате их повышенного образования в ЖКТ или печени или вследствие снижения процессов периферического катаболизма жиров (главным образом, в результате снижения липопротеидной активности липазы).

Классификация

Гипертриглицеридемия может быть разделена на первичную и вторичную. Учитывая быстрое развитие различных методов, генетического анализа, гипертриглицеридемия следовало бы классифицировать, основываясь на выявленных молекулярных нарушениях, однако на сегодня менее чем в 5% случаев первичной гипертриглицеридемии можно обнаружить связь с генетическими

изменениями, и ни в одном случае при вторичной [1]. Дело в том, что у большинства пациентов с гипертриглицеридемией присутствует, по крайней мере, один генетически обусловленный вторичный фактор, однако он не всегда проявляется тяжелой дислипидемией, учитывая роль эндогенной первичной моно- или полигенной восприимчивости.

В панели III по ведению взрослых пациентов Канадской национальной образовательной программы по холестерину было предложено разделить уровень ТГ на четыре группы в контексте определения риска ССЗ:

- 1) нормальный ($< 1,7$ ммоль/л);
- 2) пограничный ($1,7-2,3$ ммоль/л);
- 3) высокий ($2,3-5,6$ ммоль/л);
- 4) очень высокий ($> 5,6$ ммоль/л) [3].

Также существует классификация Дональда Фредриксона, принятая Всемирной организацией здравоохранения в качестве международной стандартной номенклатуры гиперлипидемий. Однако данная классификация не учитывает уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), который является важным фактором, снижающим риск атеросклероза, а также роль генов, вызывающих липидные нарушения. По этим причинам она иногда рассматривается как устаревшая. Тем не менее система остается самой распространенной классификацией, поэтому типы нарушений в статье будут указаны в скобках.

Первичная гипертриглицеридемия

ТГ выводятся из состава хиломикрон в тканях (кроме печени) путем гидролиза липопротеинлипазной системой с помощью кофактора аполипопротеина (Апо) С-II. Наследственная хиломикронемия (гиперлипопротеинемия I типа) и первичная смешанная гиперлипидемия (V тип) характеризуются патологическим появлением хиломикрон после 12-14-часового ограничения приема пищи. Особенностью клинических проявлений, наблюдаемых при наследственной хиломикронемии и первичной смешанной гиперлипидемии, является появление ксантом (рис. А), липемия сетчатки глаз (рис. С), гепатоспленомегалия, симптомы со стороны ЦНС, такие как раздражительность, рецидивирующая эпигастральная боль с повышенным риском развития ОП. В образцах липемической плазмы после ночного охлаждения образуется всплывающий на поверхности густой слой (рис. В). И при наследственной хиломикронемии, и при смешанной гиперлипидемии натощак в плазме крови определяется уровень ТГ выше 10 ммоль/л.

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

При наследственной хиломикронемии клиническая симптоматика появляется в детском возрасте и сопровождается дефицитом липопротеинлипазы, снижением активности Apo-CII, а также гомозиготными генными мутациями. При первичной смешанной гиперлипидемии с нечастыми генными мутациями симптомы появляются во взрослом возрасте с менее тяжелым функциональным дефицитом и значительно повышенным общим холестерином (ОХС), чем при наследственной хиломикронемии.

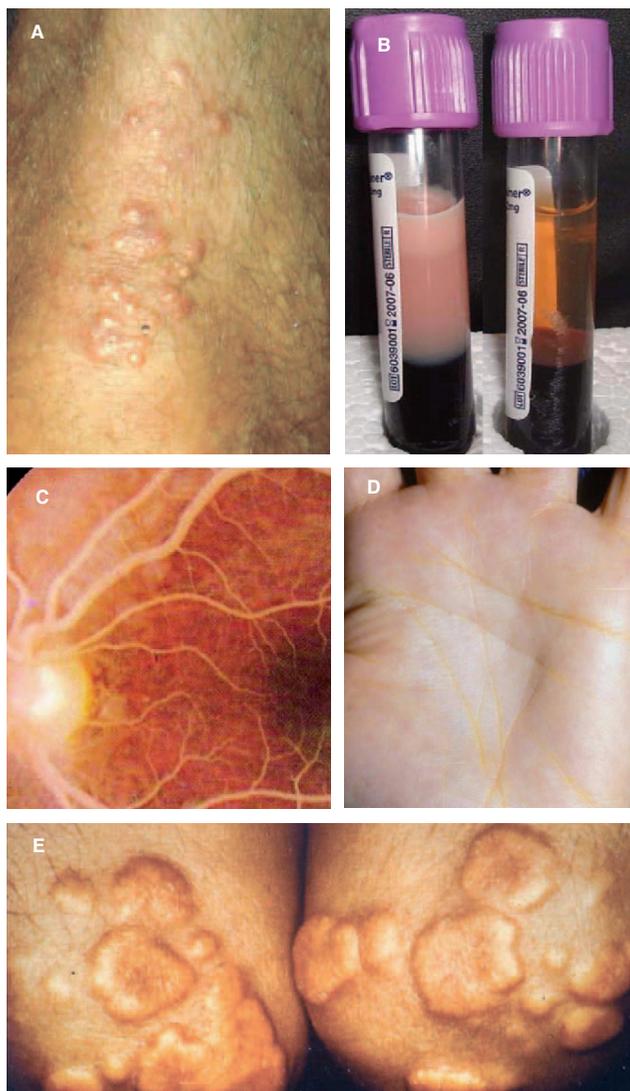


Рисунок. Клинические проявления первичной гипертриглицеридемии

A – кожные ксантомы в области колен пациента, заполненные пенистыми клетками (2-5 мм в диаметре), иногда с эритематозным ареолом, являются частым клиническим признаком повышения уровня хиломикрон в крови при наследственной хиломикронемии (гиперлипопротеинемия I типа) или первичной дислипидемии (гиперлипопротеинемия V типа), чаще всего с локализацией в области туловища, ягодиц или конечностей.
B – липемическая плазма. Цельная кровь, отстоянная при температуре 4 °С. Образец слева взят у пациента с уровнем ОХС натощак 14,2 ммоль/л и уровнем ТГ 41,8 ммоль/л. Образец справа взят у пациента с нормальными показателями липидов.
C – липемия сетчатки глаза. Данные проявления могут наблюдаться при уровне ТГ > 35 ммоль/л.
D – ксантомы ладонных складок, заполненные пенистыми клетками, появляются в виде желтоватых отложений. Эти поражения кожи являются патогномичными для наследственной дисбеталипопротеинемии (гиперлипопротеинемия III типа).
E – бугристые ксантомы, заполненные пенистыми клетками, появляются в виде красноватых, оранжевых или ярко-желтых узелков до 3 см в диаметре, подвижны и грубые на ощупь. У больных с наследственной дисбеталипопротеинемией (гиперлипопротеинемия III типа) они обычно появляются на разгибательных локтевых поверхностях.

Распространенность наследственной хиломикронемии в популяции по сравнению с первичной смешанной гиперлипидемией ниже (около 1 на 10 млн и 1 на 10 тыс. соответственно). При семейной хиломикронемии во время проведения биохимического анализа снижается активность липопротеинлипазы плазмы, взятой после внутривенного введения гепарина, однако этот тест проводят далеко не во всех лабораториях.

Наследственная гипертриглицеридемия (гиперлипопротеинемия IV типа) определяется исключительно повышением уровня ЛПОНП, которые содержат намного меньше ТГ, чем хиломикроны. Распространенность этого нарушения в популяции составляет около 5-10% [1]. Как правило, отмечается умеренное увеличение ТГ плазмы крови (3-10 ммоль/л), зачастую с низким уровнем ЛПВП. Наследственная гипертриглицеридемия напрямую связана с повышенным риском развития ССЗ, ожирения, резистентности к инсулину, СД, артериальной гипертензии (АГ) и гиперурикемии.

В отдельную группу наследственных заболеваний объединены комбинированные гиперлипопротеинемии (тип IIb) с аутосомно-доминантным типом наследования при переменной пенетрантности. Распространенность этих заболеваний в популяции составляет 2-5% [4]. Основным отличительным признаком данной группы заболеваний является увеличение фракции ЛПОНП и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) со снижением уровня ЛПВП. Эти изменения связаны с наследованием, как минимум, от одного родственника первой степени родства, у которого определялись подобные нарушения липидного профиля. Предполагается, что нарушения передаются через гетерозиготу случайным образом, изменяя активность липопротеинлипазы, или путем мутаций гена APOC₃, но молекулярное основание, лежащее в основе комбинированных наследственных гиперлипопротеинемий, как правило, обнаружить невозможно [1]. Недавно был определен ген USF₁, который может кодировать запускающий фактор, однако и другие гены, включая APOA₅ и APOC₃, иногда могут играть роль в развитии данных нарушений [5, 6].

Существует также наследственная дисбеталипопротеинемия (гиперлипопротеинемия III типа), популяционная распространенность которой составляет около 1-2 случаев на 20 тыс. населения [7]. Основным признаком заболевания является повышение уровня богатых триглицеридами липопротеидовых остатков, известных как липопротеиды средней плотности (ЛПСР) или β-ЛПОНП, которые приводят к эквивалентному повышению уровня ОХС и ТГ в плазме крови. Люди с этим нарушением являются чаще всего гомозиготными по дефектному изоформе APOE E₂, в котором аргинин заменяется цистеином, что отличает его от изоформа E₃ в остатке 158. Фенотипическая экспрессия, однако, обычно требует сопутствующих факторов, таких как ожирение, СД 2-го типа или гипотиреоза [7].

Уровень ЛПНП плазмы снижается вследствие нарушения метаболизма ЛПОНП. Определяется повышение уровня холестерина (ХС) ЛПОНП, при этом диагностическим тестом является соотношение ТГ и E₂/E₂ гомозиготы. Пациенты с данными заболеваниями часто имеют повышенный риск развития ССЗ. Характерным клиническим проявлением нарушений являются бугристые ксантомы или высыпания на разгибательных локтевых поверхностях конечностей (рис. E) и плоские в области ладонной складки (рис. D).

Вторичная гипертриглицеридемия

Некоторые состояния, связанные с метаболическими нарушениями, часто (но не всегда) связаны с повышенным уровнем ТГ. Это может означать, что у лиц с вторичной гипертриглицеридемией могут определяться незначительные наследственные метаболические дефекты. Ожирение является наиболее частым метаболическим стрессовым фактором, связанным с гипертриглицеридемией. Подобная связь обнаружена и с плохо контролируемым СД 2-го типа и чрезмерным употреблением спиртных напитков.

Ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет

Люди, у которых определяется увеличенное содержание висцеральной жировой ткани, имеют повышенный уровень ТГ и пониженный уровень ХС ЛПВП. Приблизительно у 80% мужчин с окружностью талии > 90 см и уровнем ТГ плазмы крови ≥ 2 ммоль/л характерной является метаболическая триада нетрадиционных маркеров ССЗ: гиперинсулинемия, увеличенные уровни Аро-В и ЛПНП. Эта триада может увеличивать риск развития ССЗ в 20 раз [8].

При СД 2-го типа происходит ухудшение способности поглощения глюкозы тканями под действием инсулина и отсутствуют адекватные механизмы замены этого процесса. Кроме того, среди лиц без СД 2-го типа, но с резистентностью к инсулину гиперинсулинемия связана с рядом метаболических расстройств, названных МС. Этот синдром часто наблюдается у пациентов с ожирением центрального генеза и является серьезным фактором риска развития СД 2-го типа. Он характеризуется наличием толерантности к глюкозе, дислипидемией (ТГ > 1,7 ммоль/л и низким уровнем ХС ЛПВП) и АГ [3].

При МС и СД гипертриглицеридемия проявляется увеличением уровня ЛПОНП в плазме крови с/без хиломикронемии; снижением активности липопротеинлипазы и повышением активности белков, отвечающих за транспорт холестерина; повышенным высвобождением и метаболизмом свободных жирных кислот. Клинически у таких пациентов часто отмечается ожирение печени [9].

Существует несколько определений МС, которые объединяют в одном понятии несколько факторов риска. Это сделано для того, чтобы выяснить, выше ли риск сердечно-сосудистых событий при наличии комплекса факторов, чем от каждого фактора в отдельности. При этом обнаружено, что при ожирении, СД 2-го типа, МС контроль веса и гликемии приводит к снижению гипертриглицеридемии.

Алкоголь

При чрезмерном употреблении спиртных напитков гипертриглицеридемия связана с увеличением ЛПОНП с/без хиломикронемии. В некоторых случаях ТГ плазмы могут оставаться в пределах нормального диапазона в результате адаптивного увеличения липолитической активности. Однако алкоголь может и ухудшать липолиз, особенно когда у пациента присутствует функциональный дефицит липопротеинлипазы, что приводит к заметному увеличению ТГ.

Заболевания почек

При нефротическом синдроме увеличение фракции ХС ЛПНП является основным проявлением дислипидемии, которая часто сопровождается увеличением

Аро-В, включая ЛПОНП. Основным механизмом повышения ТГ является усиление функции печени, при этом также происходит увеличение синтеза альбумина в качестве компенсации почечного белкового истощения. Уремия ассоциирована с повышением уровня ЛПОНП, что отражает снижение липолиза в результате токсичного эффекта уремиических метаболитов [10].

Беременность

В течение третьего триместра беременности ТГ плазмы крови часто повышаются в три раза от начального уровня. Как правило, такие изменения являются физиологичными, не проявляются клинически и бесследно исчезают при нормальной липопротеинлипазной активности. Хиломикронемия во время беременности в норме встречается очень редко, и ее появление может свидетельствовать о риске развития ОП, который может быть фатальным как для матери, так и для плода [12].

Неалкогольный стеатоз печени

Эти нарушения могут встречаться приблизительно у трети жителей Северной Америки, что отражает увеличение частоты ожирения, резистентности к инсулину и МС. У трети пациентов с гипертриглицеридемией может отмечаться неалкогольный стеатогепатит. Кроме того, токсичное действие различных фракций липидов, оксидантный стресс, цитокины и провоспалительные медиаторы вносят свою лепту в прогрессирование заболевания от жирового перерождения печени до неалкогольного стеатогепатита. Основными проявлениями дислипидемии при нарушениях, связанных с неалкогольным стеатозом печени, являются повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС ЛПВП. Небольшие исследования показали, что лечение таких нарушений статинами более эффективно по сравнению с фибратами [13-15].

Другие состояния

Гипотиреоз обычно сопровождается повышением уровня ЛПНП, при этом уровень ТГ может также быть увеличен. Парапротеинемии (гипергаммаглобулинемия при макроглобулинемии, миеломной болезни, лимфоме и лимфоцитарных лейкозах) и аутоиммунные нарушения (например, системная волчанка, эритематоз) также могут вызвать гипертриглицеридемию, вероятнее всего, путем воздействия на процессы липолиза.

Действие лекарственных препаратов

Большое количество лекарственных средств может увеличивать концентрацию ТГ в плазме крови. В таких случаях необходимо рассматривать возможность коррекции гипертриглицеридемии. Если невозможно снизить дозировку, изменить путь введения препарата или заменить его другим классом, то при выявлении нарушений необходимо назначить либо диету, либо препараты, снижающие уровень ТГ.

У пациентов, которым назначается антиретровирусная терапия, особенно протеазные ингибиторы, часто имеется липодистрофия, дислипидемия и резистентность к инсулину. У 80% из них развивается гипертриглицеридемия и у 50% – гиперхолестеринемия. При комбинации этих нарушений у лиц, которым проводится активная антиретровирусная терапия, относительный риск ССЗ увеличивается на 26%. Ритонавир и лопинавир наиболее часто вызывают дислипидемию, ингибиторы обратной

Вторичные причины, приводящие к гипертриглицеридемии

- Ожирение
- МС с уровнем ТГ > 1,7 ммоль/л
- Высококалорийная диета с большим содержанием жиров и углеводов с положительным энергетическим балансом
- Недостаточная физическая активность
- Употребление алкоголя
- СД 2-го типа
- Заболевания почек, уремия или гломерулонефрит
- Гипотиреоз*
- Беременность: физиологическое повышение уровня ТГ на протяжении третьего триместра
- Аутоиммунное нарушение (парапротеинемия, системная волчанка, эритематоз)
- Любой препарат из представленных групп:
 - кортикостероиды
 - пероральные эстрогены
 - тамоксифен
 - гипотензивные средства (неселективные β-блокаторы, тиазиды)
 - изотретиноин
 - смолы желчных кислот
 - циклофосфамид
 - антиретровирусные препараты, применяемые при ВИЧ-инфекции
 - психотропные препараты (фенотиазины, антипсихотики второго поколения)

Примечание: * – часто является причиной гипертриглицеридемии при нормальном уровне ОХС.

транскриптазы (ставудин, неврирапин и эфавиренз) – меньше. Часто уровень ТГ нормализуется, когда препараты могут временно отменяться или заменяться другими, если нет альтернативы назначению антиретровирусной терапии [16-19]. Например, в одном из исследований изменение протеазного ингибитора на неврирапин или эфавиренз снизило уровень ТГ примерно на 25%, добавление к терапии правастатина или безафибратом позволило снизить его примерно на 40%.

Антипсихотики второго поколения часто связаны с развитием ожирения, гипертриглицеридемии, гипергликемии и СД 2-го типа. Клозапин и оланзапин наиболее сильно нарушают метаболизм, арипипразол и zipразидон – наименее, а рисперидон и кветиапин имеют промежуточное действие [20-22]. Психические расстройства, связанные с образом жизни, также могут предрасполагать к нарушениям обмена веществ. Таким образом, при назначении антипсихотиков второго поколения необходимо регулярно (каждые 8-12 месяцев) контролировать уровни гликемии и липопротеидов.

Триглицериды и атеросклероз

Умеренная гипертриглицеридемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий. В ходе исследования PROCAM обнаружено увеличение сердечно-сосудистых событий при повышении уровня ТГ от 2,3 ммоль/л до 9,0 ммоль/л после коррекции других факторов риска. В других исследованиях показана сильная взаимосвязь между уровнем ТГ плазмы крови и вероятностью ССЗ. Метаанализ, проводившийся более 10 лет и охвативший несколько тысяч

пациентов, показал, что повышение ТГ на 1 ммоль/л увеличило риск развития ССЗ на 32% у мужчин и на 76% у женщин независимо от начального уровня ХС ЛПВП [23-25].

Сложные механизмы, которые лежат в основе ассоциации ТГ и атеросклероза, препятствуют обнаружению любого прямого причинно-следственного соотношения. Проатерогенные метаболические или биохимические расстройства (например, ожирение, СД 2-го типа, снижение уровня ХС ЛПВП, увеличение уровня ЛПНП и свободных жирных кислот, изменения уровня глюкозы в крови, гиперинсулинемия, увеличение вязкости крови, повышение концентрации провоспалительных молекул, нарушения свертываемости крови) часто связаны с повышенным уровнем ТГ [2, 24, 25]. Кроме того, липопротеиды, богатые ТГ, и их остатки могут непосредственно способствовать формированию артериальных пристеночных пенистых клеток. Хиломикроны не являются непосредственно атерогенным фактором, хотя и встречаются редкие сообщения о развитии атеросклероза у больных с гиперхиломикронемией [26], тогда как остатки хиломикронов, ЛПОНП и ЛПСП являются атерогенными [27]. На сегодня изучается определение уровня липемии после приема пищи в качестве независимого показателя ССЗ [28]. Но поскольку подготовка к пробе и условия ее проведения до конца не установлены, ее показатели не имеют достоверного прогностического значения.

Гипертриглицеридемия и острый панкреатит

В небольшом количестве случаев, но с высокой вероятностью, гипертриглицеридемия повышает риск развития ОП. При уровне ТГ 5-10 ммоль/л риск развития ОП небольшой, но он резко возрастает при уровне > 10 ммоль/л, когда ТГ в основном представлены хиломикронами [29-32]. Возрастание риска развития ОП при концентрации ТГ – 1000 мг/дл (около 11,3 ммоль/л), однако в клинике применяется округленный показатель – 10 ммоль/л, который указывает на очень высокий уровень ТГ. Способность поджелудочной железы производить липазу объясняет связь ОП с повышенным уровнем ТГ.

Нарушение обмена липопротеидов часто обнаруживается еще до установления диагноза ОП, связанного с гипертриглицеридемией [1]. Риск развития ОП возрастает при наличии любого фактора, при котором уровень ТГ может превышать 10 ммоль/л. Острому панкреатиту, связанному с гипертриглицеридемией, часто предшествуют эпизодическая тошнота и эпигастральная боль, при которых амилаза по показаниям серологического исследования находится в пределах нормы. Диагноз могут подсказать и такие симптомы, как наличие ксантом или ретикулярной липемии (рисунок).

Диета с ограничением пищевых жиров или использование фибратов могут предупредить развитие ОП. Лечение острого панкреатита включает: стабилизацию показателей гемодинамики, назначение только парентерального питания, назогастральное интубирование и нормализацию показателей обмена веществ. Снижение уровня ТГ плазмы крови неотъемлемо связано с ограничением калорийной пищи. Назначение плазмафереза не всегда эффективно, поэтому используется очень редко. У разных людей порог ТГ для развития ОП может очень отличаться, у некоторых пациентов симптомы заболевания отсутствуют при постоянном уровне ТГ > 40 ммоль/л.

Немедикаментозное лечение

Пациенты с гипертриглицеридемией часто страдают ожирением, МС, АГ или СД. Все состояния являются факторами риска развития ССЗ. Поэтому лечение должно включать уменьшение веса, коррекцию диеты и физическую нагрузку [3]. Коррекция диеты должна быть направлена на уменьшение веса, общей калорийности пищи, употребления жиров и чистых углеводов (то есть продуктов с высоким гликемическим индексом) [33]. Употребление спиртных напитков следует ограничить. В случаях тяжелой гиперхиломикронемии рекомендуется снизить потребление жиров в общем объеме пищи до 10-15% (приблизительно 15-20 г/сут) с ограничением насыщенных, ненасыщенных и комбинированных жиров. Рекомендуется консультация врача-диетолога. В случаях умеренной гипертриглицеридемии ограничение потребления насыщенных и комбинированных жиров и увеличение аэробной нагрузки может привести к снижению уровня ТГ. Согласно Канадской национальной образовательной программе по холестерину, потребление углеводов в суточном рационе должно составлять 55-60%, белков – 15-20%, тогда как потребление жиров, в том числе и насыщенных, не должно превышать 30 и 7% соответственно [3]. Приблизительно у 25% пациентов отмечается нормализация показателей ТГ в результате соблюдения диеты и снижения веса [34].

Омега-3 жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты) являются компонентами средиземноморской диеты, которая включает в себя большое количество морепродуктов [35]. Суточное потребление 4 г омега-3 жирных кислот наряду с ограничением общей калорийности пищи и потреблением насыщенных жиров может снизить уровень ТГ на 20%. Однако при несоблюдении других рекомендаций применение только омега-3 жирных кислот малоэффективно.

Медикаментозная терапия для снижения риска ССЗ

Медикаментозное лечение гипертриглицеридемии необходимо начинать с одного лекарственного препарата в комбинации с коррекцией диеты. Назначение двух препаратов и более проводится при тяжелой гипертриглицеридемии и резистентности к монотерапии и диете под контролем креатинина, креатинкиназы и трансаминаз.

Фибраты

Производные фибриновой кислоты (гемфиброзил, безафибрат и фенофибрат) являются основой медикаментозного лечения гипертриглицеридемии [36]. Фибраты могут снижать уровень ТГ в плазме крови на 50% и повышать уровень ХС ЛПВП на 20% (на практике соотношение уровней может изменяться) [37]. Сложный механизм действия фибратов включает активацию рецепторов PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor-alpha) со снижением печеночной секреции ЛПОНП и увеличением липолиза плазменных ТГ. Фибраты снижают уровень ЛПНП и увеличивают уровень ХС ЛПВП [38]. Как правило, терапия фибратами хорошо переносится. Очень редко возникают такие побочные эффекты, как гепатит или миозит [36].

Уже довольно длительное время у ученых вызывает интерес эффективность фибратов в снижении неблагоприятных исходов ССЗ. В более ранних исследованиях

показано, что фибраты статистически достоверно снижали частоту сердечно-сосудистых событий. Например, у мужчин с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХС ЛПВП при применении гемфиброзила отмечена существенная польза [38-40].

В недавнем исследовании FIELD обнаружено, что применение фенофибрата положительно влияло на уровни ТГ, ЛПНП и ХС ЛПВП у пациентов с СД, однако сокращение целевых конечных точек сердечно-сосудистых событий (16%) было незначительным. Вторичные и поздние исходы (нефатальный инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, развитие альбуминурии и ретинопатии) были значительно уменьшены. Креатинин был приблизительно на 15% выше у пациентов, принимавших фенофибрат, но снижался при его отмене, что свидетельствует о функциональном, а не структурном характере изменений [41].

Исследования, сравнивающие эффективность в группе комбинированной терапии фенофибратом и статинами с группой плацебо, в которой назначали только повышенные дозы статинов, показали значительное преимущество комбинированного лечения у больных без предшествующих ССЗ. Таким образом, несмотря на то, что фибраты назначаются реже, чем статины, их использование в определенных случаях могло бы принести значительную пользу [42].

Статины

Статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза). Более новые препараты из группы статинов при применении в более высоких терапевтических дозировках могут заметно уменьшать уровень ТГ. Однако они не являются препаратами первой линии при уровне ТГ > 5 ммоль/л.

Преимуществом статинов является их более сильное влияние на сокращение конечных точек при ИБС, особенно у пациентов с СД 2-го типа [43, 44]. Как и фибраты, статины хорошо переносятся, и их назначение редко вызывает миопатию или гепатотоксичность. Данные о безопасности исследования FIELD не показали ни одного случая рабдомиолиза более чем у 1 тыс. пациентов, которые принимали и фенофибрат, и статины. Потенциальное благоприятное воздействие комбинации статинов с фибратами в лечении СД 2-го типа в настоящее время изучается в продолжающемся исследовании ACCORD [45].

Никотиновая кислота

Прием никотиновой кислоты до 3 г/сут может снизить уровень ТГ на 45%, повысить ХС ЛПВП на 25% и уменьшить ХС ЛПНП на 20%. Клинические испытания показали сокращение сердечно-сосудистых заболеваний при назначении никотиновой кислоты [46].

Однако никотиновая кислота часто вызывает головокружение, кожные высыпания и зуд. Эти отрицательные эффекты могут минимизироваться стартовой терапией в низких суточных дозах с ее постепенным увеличением, а также дополнительное назначение ацетилсалициловой кислоты или препаратов никотиновой кислоты пролонгированного действия [47]. Возможны и другие менее частые побочные эффекты, такие как повышение уровня печеночных ферментов, мочевой кислоты, толерантности к глюкозе, а также нарушения со стороны ЖКТ [48].

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

Таблиця. Стратегія лічних заходів у пацієнтів з підвищеним рівнем ТГ

Уровень ТГ, ммоль/л	Лічні заходи	Повторне тестування, місяці
< 2	Продолжити наблюдение Необходимо регулярно переоценивать липидный профиль и проводить коррекцию ХС ЛПНП	6-12
2-5	1. Коррекция образа жизни: контроль веса; уменьшение потребления жиров, простых углеводов; снижение потребления алкоголя; увеличение физической активности Необходимо регулярно переоценивать липидный профиль и проводить коррекцию ХС ЛПНП 2. Лечение вторичных факторов: при СД контролировать гликемический профиль; провести коррекцию лечения и назначить препараты, которые не влияют на липидный профиль 3. При необходимости рассмотреть фармакологическое лечение: снизить уровень ЛПНП назначением статинов; применять омега-3 ненасыщенных жирных кислот в виде морепродуктов или лекарственных препаратов; никотиновая кислота в пролонгированной форме	3-6
5-10	4. Более интенсивно проводить мероприятия, описанные в пунктах 1-3, а также: ХС ЛПНП не оценивается при уровне ТГ > 5 ммоль/л; информативным может быть определение уровня Аро-В 5. Назначить терапию фибратами: безафибрат по 400 мг/день; фенофибрат (липидил микро в дозе 200 мг/день, липидил супра в дозе 160 мг/день, липидил EZ по 145 мг/день, гемфиброзил (лопид) по 600-1200 мг/день)	2-3
≥ 10	6. Более интенсивно проводить мероприятия, описанные в пунктах 1-3 При клинике ОП: обезжиренная диета (10-15% жиров от общей калорийности пищи); отказ от приема алкоголя; инсулин для нормализации уровня глюкозы в крови; госпитализация пациента (парентеральное питание, плазмозамещающая терапия малоэффективна) 7. Начинать терапию фибратами под контролем биохимии крови 8. Пациент должен находиться под постоянным наблюдением	1-2

Другие липидоснижающие средства

Смолы желчных кислот повышают уровень ТГ, тогда как ингибиторы поглощения холестерина (эзетимиб), наоборот, снижают.

Комбинация фенофибрата и эзетимиба, по данным недавно проведенных исследований, безопасна и эффективна у пациентов с повышенными уровнями ТГ и ХС ЛПНП.

Как и США, Канада одобрила комбинацию этих препаратов для терапевтического использования [36, 49, 50].

Новые лекарственные препараты

Римонабант – антагонист рецепторов СВ1, препарат, который подавляет чувство голода, что приводит к уменьшению количества употребляемой пищи [51, 52]. В четырех трехфазных рандомизированных двойных слепых контролируемых плацебо исследованиях (RIO-Europe, RIO-Lipids, RIO-North America и RIO-Diabetes) оценивали римонабант при лечении ожирения в различных группах пациентов, которые показали успешное долгосрочное снижение веса с нормализацией показателей различных метаболических процессов, в том числе и ТГ. Однако отмечались отрицательные воздействия, такие как депрессия, беспокойство, которые были распространены в этих группах. Тем не менее римонабант имеет хорошие перспективы в лечении ожирения и дислипидемии [52-56].

Препараты группы глитазара – двойные агонисты рецепторов PPAR- α (подобный фибратам) и PPAR- γ (подобный тиазолидиндионам) теоретически должны были принести значительную пользу при лечении СД 2-го типа и МС. Однако при анализе 2-й и 3-й фазы исследования обнаружено достоверную связь между муроглитазаром и увеличением случаев смерти от инфаркта миокарда и инсульта [56]. В связи с этим препараты этого класса были отозваны из клинического использования.

Липопротеинлипазная генотерапия. Гиперлипопротеинемия I типа возникает в результате дефицита липопротеинлипазы при рецидивирующем и потенциально фатальном ОП [1]. В некоторых областях Восточного Квебека распространенность заболевания, связанного с наследственным дефицитом липопротеинлипазы, составляет 1 случай на 5 тыс. человек [57]. У таких пациентов интересным методом лечения представляется генотерапия. Применение фибратов для контроля дефицита липопротеинлипазы малоэффективно. Что касается немедикаментозного лечения, большинству пациентам тяжело постоянно соблюдать диету, содержащую менее 10% жиров [58]. Даже при строгом лечении показатель уровня ТГ у больных с наследственной

хиломикронемией часто остается на границе 10 ммоль/л [59]. Генотерапия может стать в таких случаях довольно эффективным методом лечения, а при незначительном увеличении активности липопротеинлипазы мышц может резко уменьшать уровень ТГ. Используя «полезную» аллель липопротеинлипазы, была проведена коррекция повышенного уровня ТГ у животных, что может лечь в основу применения этого метода и у людей.

Рекомендации по коррекции уровня ТГ

В 2006 г. в рекомендациях Канадской рабочей группы по гиперхолестеринемии и дислипидемиям не указывалось, какого уровня ТГ необходимо достигнуть [60]. Тогда как в рекомендациях Национальной образовательной программы по холестерину США упоминалось, что при уровне ТГ > 1,7 ммоль/л терапия должна быть направлена на коррекцию уровня ХС ЛПНП в соответствии с риском ИБС у данного пациента [3]. В таблице представлена стратегия лечебных мероприятий у пациентов с повышенным уровнем ТГ.

Заключение

Таким образом, умеренная гипертриглицеридемия – фактор риска развития ССЗ, тяжелая – ОП. Снижение уровня ТГ уменьшает риск развития ССЗ, однако клинические испытания показали, что снижение уровня ХС ЛПНП эффективнее. Тем не менее нормализация показателей ТГ с помощью контроля вторичных факторов может уменьшить риск ССЗ. Использование фибратов с целью профилактики ОП при уровне ТГ > 10 ммоль/л более достоверно. В будущем результаты новых клинических исследований с использованием комбинации статинов и фибратов и появление новых видов терапии может значительно дополнить современные взгляды на лечение гипертриглицеридемий.

Список литературы находится в редакции.

Translated and reprinted by The Journal of Practical Angiology from the original English version published in Canadian Medical Association Journal CMAJ 10-Apr-07; 176 (8), Page(s) 1113-1120 «Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment» with permission of the publisher. © 2007 Canadian Medical Association www.cmaj.ca

Канадская медицинская ассоциация не несет ответственности за неточности или ошибки, которые могут быть допущены в тексте, и использование любой информации или рекомендаций, содержащихся в этом материале.

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)



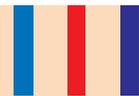
№183736

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

E-mail: info@dila.com.ua

Ліцензія АВ № 367206 від 3.08.2007 р.

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



Трентал™



ПЕРЕВІРЕНИЙ ЧАСОМ
КОРЕКТОР РЕОЛОГІЇ КРОВІ



Здоров'я - це важливо

Пентоксифиллин в лечении ВЕНОЗНЫХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Применение пентоксифиллина в комбинации с компрессионной терапией может значительно улучшить исход заболевания у пациентов с не заживающими язвами нижних конечностей – к такому выводу пришли исследователи из Новой Зеландии.

Приблизительно 40% взрослого населения имеет хронические заболевания вен нижних конечностей, а их осложнения (кровотечения, тромбозы, трофические язвы) часто приводят к длительной утрате трудоспособности, иногда являясь причиной инвалидности.

Первый признак трофических нарушений – гиперпигментация кожи. Впоследствии в процесс вовлекается подкожная клетчатка и развивается липодерматосклероз. В результате образуется трофическая язва, при минимальной травме которой формируется длительно не заживающий дефект кожи и подкожной клетчатки.

Типичная локализация трофических расстройств при хронической венозной недостаточности – нижняя треть внутренней поверхности голени, где расположены наиболее крупные и значимые в гемодинамическом отношении перфорантные вены. Высокое компрессионное лечение (повязка на коротком протяжении с тремя-четырьмя слоями или специальная ортопедическая одежда и обувь) довольно эффективно при венозных язвах нижних конечностей. Несмотря на это, у около 30% пациентов не удается достичь улучшения, что свидетельствует о необходимости дополнительного воздействия, которым может служить пентоксифиллин. Данный препарат улучшает реологические свойства крови: уменьшает ее вязкость, увеличивая гибкость эритроцитов, способствует миграции белых клеток крови, тормозит образование скопления тромбоцитов, что в свою очередь положительно влияет на микроциркуляцию. Результаты различных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность пентоксифиллина, противоречивы, и возможности лекарственного средства оставались неясными.

В связи с этим авторы обзора, опубликованного в The Cochrane Database of Systematic Reviews (2007 Issue 4), провели анализ 12 рандомизированных контролируемых плацебо исследований (864 пациента), целью которого была количественная оценка эффективности пентоксифиллина для заживления венозных язв нижних конечностей в группе, где он применялся, как вспомогательный фактор к компрессии в сравнении с группой плацебо.

Отбор исследований проводили по базам данных Cochrane, Central, Medline, Embase и Cinahl (дата последнего поиска – февраль 2007 г.).

В 11 исследованиях сравнивали пентоксифиллин с плацебо или отсутствием лечения; в 7 из них пациенты получали компрессионную терапию. Анализ показал, что данный препарат эффективнее плацебо при учете времени полного заживления язвы или значительного выздоровления (относительный риск [ОР] 1,70; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,30-2,24). Значительная

гетерогенность связана с различиями в выбранных группах (сравнивали пациентов с плохо и нормально заживающими язвами). Пентоксифиллин в комбинации с компрессионной терапией был более эффективен по сравнению с плацебо совместно с компрессионной терапией (ОР 1,56; 95% ДИ 1,14-2,13). Монотерапия пентоксифиллином при отсутствии компрессии более эффективна, чем плацебо или отсутствие лечения (ОР 2,25; 95% ДИ 1,49-3,39), хотя и не так эффективна, когда пентоксифиллин использовался в качестве вспомогательного фактора. В одном испытании, в котором проводили сравнение результатов после приема пентоксифиллина и других лекарственных средств, применяющихся для лечения язв нижних конечностей и влияющих на реологические свойства крови на фоне компрессионной терапии, не обнаружено статистически значительного различия в частоте заживления. Время полного заживления язв в этом исследовании не сравнивали. Также обнаружено, что препарат более эффективен в исследованиях, которые продолжались свыше 12 недель, однако такой результат может объясняться и тем, что длительные исследования по сравнению с краткосрочными являлись более качественными.

В исследованиях Falanga at coll. показано, что соотношение излеченных пациентов не зависело от дозы пентоксифиллина (1 200 и 2 400 мг), но время заживления значительно отличалось (83-й и 71-й день соответственно). Таким образом, у пациентов, получавших большую дозу препарата, заживление язв наступало значительно раньше. Однако количество неблагоприятных событий (в основном нарушения со стороны ЖКТ) при приеме пентоксифиллина также возрастало с увеличением дозы. Хотя их число было незначительным, повышать дозу необходимо с осторожностью, учитывая индивидуальные особенности пациента.

По результатам проведенного анализа A. Jull at coll. пришли к выводу, что пентоксифиллин в комбинации с компрессионной терапией может значительно улучшить результаты лечения пациентов с неблагоприятным прогнозом в отношении заживления язв (неэффективность компрессионного лечения в течение 24 недель), включая больных с площадью язвы более 5 см², у которых компрессионная терапия была неэффективна на протяжении более 6 месяцев или отмечалась ее переносимость.

A. Jull at coll. выдвинули несколько возможных механизмов действия пентоксифиллина на процессы заживления венозных язв нижних конечностей. По мнению авторов, препарат способствует заживлению язв путем воздействия на протеолитические ферменты, фактор некроза опухоли альфа и процессы перекисного окисления.

<http://mrw.interscience.wiley.com>

С.А. Лихачев, А.В. Астапенко, Э.К. Сидорович,
Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск

Гетерогенность инфарктов мозга при атеросклерозе экстракраниального отдела внутренней сонной артерии

Проблема цереброваскулярных заболеваний является одной из наиболее социально значимых во всем мире, а также оказывает существенное влияние на такие важные демографические показатели, как заболеваемость и смертность населения [4]. Несмотря на совершенствование диагностики с внедрением методов нейровизуализации и расширение спектра применяемых медикаментозных препаратов, в Республике Беларусь сохраняется тенденция роста заболеваемости, показатели смертности от цереброваскулярных заболеваний остаются на высоком уровне. Около 80% инсультов составляют инфаркты мозга (ИМ).

В основе этиопатогенеза ИМ в большинстве случаев лежит атеросклероз экстра- и интракраниальных артерий [3, 7]. В последние годы в зарубежной литературе атеросклеротическое поражение сонных артерий рассматривают как каротидную болезнь, подчеркивая тем самым особенности стенозирующего процесса, формирование тандемных и сочетанных стенозов, важную роль в развитии нарушений мозгового кровообращения [12, 17].

Чаще всего встречается атеросклеротическое поражение в области синуса внутренней сонной артерии (ВСА) с ее стенозированием, которое приводит к нарушению кровотока по интрацеребральным артериям, что в условиях недостаточности механизмов коллатерального кровообращения, снижения центральной гемодинамики, нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения определяет развитие ишемии ткани головного мозга [1, 2]. Турбулентность потоков крови при атеросклеротическом стенозе ВСА обуславливает повышение агрегации тромбоцитов с образованием рыхлых фибрин-тромбоцитарных агрегатов, которые, попадая с током крови в дистальные отделы стенозированной артерии, могут вызывать их преходящую закупорку — микроэмболию [11, 15]. Образование пристеночного тромба в месте расположения атеросклеротической бляшки (атеротромбоз) вследствие ее деструкции, снижения антитромбогенных свойств сосудистой стенки является одной из основных причин острых церебральных ишемий, особенно у лиц пожилого возраста [3, 12]. Определенную роль в развитии ишемии мозга может играть нарушение функции баро- и хеморецепторов каротидного синуса, приводящее к вегетативной дисфункции и нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения [10].

В целом, более 30% ИМ определяются стенозом ВСА [18]. В большинстве случаев увеличение степени стеноза ВСА коррелировало с повышением риска инсульта [12].

С развитием концепции гетерогенности инсульта, внедрением новых методов нейровизуализации установлено, что этиопатогенетическими механизмами развития ИМ при стенозе ВСА являются атеротромбоз с прекращением кровотока в области кровоснабжения пораженной артерии, нарушение центральной гемодинамики с формированием инфарктов зон смежного кровообращения и артерио-артериальная эмболия с преимущественно корковой локализацией ИМ [3, 19]. Выявление лакунарных ИМ при стенозирующем поражении сонных артерий заставило задуматься о роли атеротромбоза в формировании данного подтипа ИМ [8, 16]. В то же время на практике выявление у больного ИМ атеросклеротического стенозирующего поражения ВСА зачастую определяет ошибочную гипердиагностику атеротромботического подтипа ИМ, что сказывается на качестве этиопатогенетического лечения и разработанной схемы вторичной профилактики.

Цель настоящего исследования — изучение гетерогенности ИМ при стенозирующем поражении экстракраниального отдела ВСА на основании анализа основных факторов риска, клинических проявлений и данных нейровизуализации.

Материалы и методы исследования

Клинические проявления и основные факторы риска изучили у 107 больных (62 мужчины и 45 женщин в возрасте 32-90 лет, средний возраст — $62,8 \pm 1,8$ лет) с ИМ, который развился при наличии стенозирующего поражения ВСА.

Всем больным провели стандартное неврологическое обследование, лабораторные исследования, магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию (КТ), ультразвуковую доплерографию (УДГ) брахиоцефальных артерий, транскраниальную доплерографию. МРТ и КТ головного мозга осуществляли по общепринятым методикам. УДГ выполняли по стандартной методике. В 10 случаях проводили рентгенконтрастную ангиографию. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0 for Windows.

У большинства больных наблюдали ИМ в каротидных бассейнах артерий (КБА); у 60 (53,3%) пациентов – в левом, у 29 (27,1%) – в правом, у 3 (2,8%) – в обоих КБА. В большинстве случаев инсульт развивался на стороне стеноза ВСА, хотя у 21 (19,6%) больного – в области другого бассейна кровоснабжения. У 7 лиц наблюдали полушарный ИМ на контрлатеральной стороне ВСА, у 14 (13,1%) – в вертебробазиллярном бассейне артерий (ВББА).

У 57 (53,2%) пациентов выявили малый или умеренный (до 50%) стеноз экстракраниального отдела ВСА, у 29 (27,1%) – выраженный (50-75%), у 21 (19,6%) – критический (> 75%).

Результаты исследования и их обсуждение

С целью выявления особенностей клинических проявлений, факторов риска ИМ при стенозирующем поражении ВСА выделили две группы больных. Первую группу составили 70 (65,4%) пациентов с нелакунарными ИМ, размеры которых превышали 20 мм в диаметре. По локализации они подразделялись на территориальные кортикальные, субкортикальные и кортиканосубкортикальные инфаркты зон смежного кровообращения. Во вторую группу вошли 37 (34,6%) больных с лакунарными ИМ, диаметр которых не превышал 20 мм. У 25 (23,4%) пациентов имели место единичные лакунарные ИМ, у 12 (11,2%) – множественные, локализовавшиеся в области базальных ганглиев, внутренней капсулы, лучистого венца, вентральных отделов моста.

Анализ основных факторов риска ИМ при атеросклерозе экстракраниального отдела ВСА приведен в таблице 1.

Наиболее частым фактором риска как для нелакунарного, так и для лакунарного ИМ является артериальная гипертензия (АГ), которую наблюдали в 59 (84,3%) и 36 (97,3%) случаях соответственно и чаще всего встречалась при лакунарном ИМ ($p = 0,088$). Ишемическую болезнь сердца (ИБС) чаще наблюдали у больных при нелакунарном ИМ (84,3%), чем при лакунарном (56,8%); различия достоверны по точному одностороннему критерию Фишера ($p = 0,002$) и по скорректированному критерию хи-квадрат с поправкой Йетса ($p = 0,004$). Гиперхолестеринемия также чаще наблюдали при нелакунарном (72,9%), чем при лакунарном ИМ (40,5%); различия статистически достоверны по точному одностороннему критерию Фишера ($p = 0,001$) и по скорректированному критерию хи-квадрат с поправкой Йетса ($p = 0,002$). Частота инсультов, ИМ, сахарного диабета (СД), мерцательной аритмии в анамнезе значительно не отличалась при нелакунарном и лакунарном ИМ. Хронический бронхит чаще наблюдали у больных с лакунарным (35,1%) по сравнению с нелакунарным ИМ (14,3%); различия статистически достоверны по точному одностороннему критерию Фишера ($p = 0,001$) и по скорректированному критерию хи-квадрат с поправкой Йетса ($p = 0,002$). Имела место тенденция более частой встречаемости сопутствующего атеросклероза нижних конечностей у пациентов при нелакунарном (14,2%), чем при лакунарном ИМ (10,8%), $p = 0,056$.

Основные клинические синдромы, которые наблюдали у больных с нелакунарными ИМ, представлены в таблице 2.

У 19 (27,1%) пациентов выявили тотальный ИМ, характеризующийся поражением всей области кровоснабжения верхней и нижней ветвей средней мозговой артерии, развитием корково-подкоркового ИМ при наличии гемиплегии, гемигипестезии, афазии при поражении доминантного полушария, геминеглектом при поражении недоминантного полушария и контралатеральной гомонимной гемианопсии. Тотальные ИМ, характерные для больных с критическим (> 75%) стенозом ВСА, наблюдали у 11 (57,9%) лиц, в то время как при стенозе < 50% и 50-75% – у 3 (10,0%) и 5 (9,5%) соответственно.

Парциальные ИМ наблюдали у 45 (64,3%) пациентов с нелакунарными ИМ, причем у 12 (17,1%) выявили территориальные подкорковые (стриокапсулярные) ИМ, свидетельствующие либо о хорошо развитых лептоменингеальных анастомозах при критическом стенозе, либо об эмболическом генезе при малых и умеренных стенозах ВСА. У 33 (47,1%) больных определили парциальные нелакунарные ИМ корковой локализации, которые сопровождались развитием гемипарезов с явным преобладанием слабости одной конечности, монопарезами, изолированной или сочетающейся с пирамидной недостаточностью афазией, нарушением других корковых функций. Корковые ИМ чаще имели место при менее выраженных стенозах: у 15 (50,0%) больных со стенозом ВСА менее 50% и у 13 (61,9%) – со стенозом 50-75%, что предполагало их эмболический генез. При стенозе ВСА > 75% нелакунарные ИМ корковой локализации наблюдали у 5 (26,3%) пациентов, которые,

Таблица 1. Частота основных факторов риска ИМ при атеросклерозе экстракраниального отдела ВСА

Факторы риска	Характер ИМ		Всего, n = 107
	нелакунарный, n = 70	лакунарный, n = 37	
АГ	59 (84,3%)	36 (97,3%)	95 (88,8%)
ИБС	59 (84,3%)	21 (56,8%)*	80 (74,8%)
Гиперхолестеринемия > 5,7 ммоль/л	51 (72,9%)	15 (40,5%)*	66 (61,7%)
Инсульт	18 (25,7%)	8 (21,6%)	26 (24,3%)
Хронический бронхит	10 (14,3%)	13 (35,1%)**	23 (21,5%)
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	18 (25,7%)	4 (10,8%)	22 (20,6%)
Инфаркт миокарда	11 (15,7%)	5 (13,5%)	16 (14,9%)
Мерцательная аритмия	9 (12,9%)	4 (10,8%)	13 (12,1%)
СД	12 (17,1%)	6 (16,2%)	18 (16,8%)
Нарушение функции почек	9 (12,8%)	7 (18,9%)	16 (14,9%)

Примечания: * – достоверность различия частоты факторов риска в группах с нелакунарным и лакунарным ИМ, $p < 0,01$;

** – достоверность различия частоты факторов риска в группах с нелакунарным и лакунарным ИМ, $p = 0,01$.

Таблица 2. Основные синдромы нелакунарных ИМ при атеросклерозе экстракраниального отдела ВСА

Клинические синдромы	Степень стеноза ВСА			Всего, n = 70
	< 50%, n = 30	50-75%, n = 21	> 75%, n = 19	
Тотальный ИМ в КБА	3 (15,8%)	5 (26,3%)	11 (57,9%)	19 (27,1%)
Парциальный ИМ в КБА:				
подкорковый	7 (58,3%)	2 (16,7%)	3 (25%)	12 (17,1%)
корковый	15 (45,5%)	13 (39,4%)	5 (15,1%)	33 (47,1%)
ИМ в ВББА:				
гемианопсия	5 (83,3%)	1 (16,7%)	-	6 (8,5%)
нарушение координации	3 (100,0%)	-	-	3 (4,3%)
бульбарные расстройства	2 (66,7%)	1 (33,3%)	-	3 (4,3%)

соответствуя зонам смежного кровообращения, у 3 из них были связаны с резким снижением артериального давления на фоне приема гипотензивной терапии. ИМ в ВББА, связанные с малым или умеренным стенозом (до 50%) ВСА выявили у 6 (8,6%) больных. В целом, более частое развитие территориальных корково-подкорковых и подкорковых нелакунарных ИМ при критическом стенозе отмечали у 14 больных (73,6%), тогда как при малом и умеренном стенозе преобладали корковые ИМ в КБА и ИМ в ВББА: у 20 (66,7%) пациентов при стенозе < 50% и у 14 (66,7%) – при стенозе 50-75%, предполагая более значительную, чем при критическом стенозе, частоту эмболических инсультов.

Как видно из таблицы 3, среди больных с лакунарным ИМ синдром чисто двигательного инсульта наблюдали у 15 (40,5%), чисто сенсорного инсульта – у 1 (2,7%) больного. Сенсомоторный инсульт имел место у 6 (16,2%), синдром дизартрии и неловкости в руке – у 9 (24,3%) пациентов. Более редкими были синдромы атактического гемипареза и когнитивных нарушений, которые наблюдали у 5 (13,5%) и 1 (2,7%) больного соответственно.

У 27 (72,9%) лиц лакунарные ИМ развивались на фоне малого или умеренного стеноза ВСА (до 50% просвета), в то время как при выраженном (50-75%) и критическом (> 75%) стенозах лакунарные ИМ встречались у 8 (21,6%) и 2 (5,4%) пациентов соответственно.

Анализ частоты встречаемости нелакунарных и лакунарных ИМ в зависимости от степени стенозирующего поражения ВСА (табл. 4) показал, что среди 57 больных со стенозом ВСА < 50% нелакунарные ИМ наблюдали у 30 (52,6%). Лакунарные ИМ встречались несколько реже, но имели место у 27 (47,4%) пациентов.

В группе больных со стенозом 50-75% отмечалось значительное преобладание нелакунарных ИМ у 21 больного (72,4%), а доля лакунарных – уменьшилась у 8 (27,6%). Стеноз > 75% определял развитие нелакунарных ИМ у 19 больных (90,5%), а лакунарные имели место лишь у 2 (9,5%), то есть по мере прогрессирования стеноза ВСА увеличивалось количество нелакунарных ИМ, а лакунарных – уменьшалось. Различия в частоте нелакунарных и лакунарных ИМ среди пациентов с малым, умеренным (< 50%) и критическим (> 75%) стенозом ВСА были статистически достоверными по коррективному критерию хи-квадрат с поправкой Йетса ($p = 0,005$). Достоверными также оказались различия частоты встречаемости нелакунарных и лакунарных ИМ в объединенной группе больных со стенозом ВСА < 75 и > 75% ($p = 0,015$).

Таким образом, результаты исследований подтвердили данные о том, что при наличии атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов ВСА может развиваться весь спектр этиопатогенетических подтипов ИМ [5, 13, 14]. Атеротромботический подтип наблюдали при выраженном и критическом стенозе ВСА, очаги ИМ соответствовали бассейну пораженной артерии, варьировались в объеме от среднего до большого (корково-подкорковые, подкорковые при хорошо развитых корковых коллатеральных). Гемодинамический подтип с формированием ИМ зон смежного кровообращения также чаще имел место при критическом стенозе ВСА и был связан с эпизодами нарушения центральной гемодинамики. Преобладание

ИМ корковой локализации при стенозах < 75% указывало на ведущую роль артерио-артериальной микроэмболии в развитии ИМ при гемодинамически незначимых стенозирующих поражениях ВСА. У 34,6% больных отмечали единичные или множественные лакунарные ИМ, свидетельствующие о ведущей роли микроангиопатии в развитии ишемического процесса при наличии атеросклероза магистральных артерий головы.

Анализ факторов риска подтвердил этиопатогенетическое значение АГ в развитии ИМ при стенозирующем поражении ВСА [1, 2]. Наиболее характерным для АГ является поражение сосудов второго структурно-функционального уровня артериальной системы головного мозга с гипертрофией средней мышечной оболочки, развитием гиперэластоза, плазмо- и геморрагиями в стенке артерий, некрозом миоцитов и формированием лакунарных ИМ. АГ приводит также к усугублению поражения магистральных артерий головы в связи со стимулированием мышечно-эластической гиперплазии, склерозированием стенок, формированием септальных стенозов, приводя к ишемическим нарушениям мозгового кровообращения по типу больших артериальных нарушений (large artery disease). АГ оказывает значимое влияние на состояние общей и церебральной гемодинамики, состояние цереброваскулярного резерва [2, 3]. Более частая встречаемость ИБС, гиперхолестеринемии и атеросклероза сосудов нижних конечностей при критическом стенозе ВСА является отражением системности атеросклеротического процесса и его ведущей роли в развитии ИМ.

Критические стенозы экстракраниального отдела ВСА наблюдали у 57,9% больных и определяли в основном развитие нелакунарных ИМ. Среди последних преобладали территориальные ИМ с развитием тотального ИМ по атеротромботическому типу. Корковые ИМ при критическом стенозе, которые локализовались, как правило, в наружных зонах смежного кровообращения и были связаны в основном с нарушением центральной гемодинамики, наблюдались у 5 (26,3%) пациентов. Эти данные

Таблица 3. Основные синдромы лакунарных ИМ при атеросклерозе экстракраниального отдела ВСА

Клинические синдромы	Степень стеноза ВСА			Всего, n = 37
	< 50%, n = 27	50-75%, n = 8	> 75%, n = 2	
Чисто двигательный инсульт	10 (66,7%)	3 (20,0%)	2 (13,3%)	15 (40,5%)
Чисто сенсорный инсульт	1 (100,0%)	-	-	1 (2,7%)
Сенсомоторный инсульт	5 (83,3%)	1 (16,7%)	-	6 (16,2%)
Дизартрия и неловкость в руке	8 (88,9%)	1 (11,1%)	-	9 (24,3%)
Атактический гемипарез	2 (40,0%)	3 (60,0%)	-	5 (13,5%)
Когнитивные нарушения	1 (100,0%)	-	-	1 (2,7%)

Таблица 4. Частота нелакунарных и лакунарных ИМ при атеросклерозе экстракраниального отдела ВСА различной степени выраженности

Степень стеноза	Нелакунарный ИМ	Лакунарный ИМ	Всего
< 50%	30 (52,6%)	27 (47,4%)	57
50-75%	21 (72,4%)	8 (27,6%)	29
> 75%	19 (90,5%)	2 (9,5%)*	21
Всего	70	37	107

Примечание: * – различия частоты нелакунарных и лакунарных ИМ в группах больных со стенозом > 75 и < 75% статистически достоверны ($p < 0,01$).

коррелируют с результатами исследований Lee P.H. et al. (2004), продемонстрировавших преобладание тотального ИМ с более тяжелым течением, а также инсультов в наружных зонах смежного кровообращения (на уровнях водоразделов средней и передней, средней и задней мозговых артерий) при каротидной болезни со стенозом ВСА [8, 17]. Не исключается, что этиологическую роль в развитии ИМ наружных зон смежного кровообращения может играть сочетание гипоперфузии и микроэмболии сосудов [9, 17].

Среди больных с менее выраженным стенозом ВСА (до 50%) почти одинаково часто наблюдали нелакунарные и лакунарные ИМ (52,6 и 47,4% соответственно). Нелакунарные ИМ в половине случаев имели корковую локализацию и при отсутствии гемодинамически значимых нарушений кровотока дистальнее стеноза были обусловлены в первую очередь эмболией корковых ветвей средней мозговой артерии. Лакунарные ИМ наблюдались достоверно чаще при незначительном (> 50%) стенозе ВСА, чем при стенозе, превышающем 75%. Это согласуется с данными ряда авторов, по мнению которых гемодинамически значимый атеросклероз ВСА не является самостоятельным фактором риска развития единичных и множественных лакунарных ИМ [16]. Основную роль в патогенезе лакунарных ИМ в таких случаях могут играть другие факторы, вызывающие нарушение кровообращения в бассейне перфорирующих артерий, такие как АГ, приводящая к развитию липогиалиноза, фибриноидного некроза и микроэмболия. К факторам риска развития микроангиопатии относят также СД, алкоголизм, хроническую почечную недостаточность, обструктивные легочные заболевания. Достоверно более частая встречаемость хронического бронхита у больных с малым стенозом ВСА подтверждает роль этого фактора в развитии лакунарных ИМ. В то же время развитие лакунарных ИМ в бассейне перфорирующих артерий может проходить по механизму «последнего луга» при недостаточности церебральной перфузии на фоне тандемного стеноза ВСА. Не исключается также атеросклеротическое поражение перфорирующих артерий [5, 6].

Выводы

Таким образом, исследования продемонстрировали гетерогенность ИМ, развившихся при атеросклерозе экстракраниального отдела ВСА. Гемодинамически значимый критический стеноз ВСА определял развитие тотального ИМ в области кровоснабжения обеих ветвей средней мозговой артерии, реже — корковых ИМ в наружных зонах смежного кровообращения. Ведущими факторами риска в данных случаях были АГ, ИБС, гиперхолестеринемия. ИМ были преимущественно нелакунарными и развивались по механизму атеротромботического, гемодинамического и эмболического подтипов. Гемодинамически незначимый стеноз ВСА сопровождался развитием преимущественно корковых нелакунарных ИМ, обусловленных артерио-артериальной и кардиогенной эмболией корковых ветвей средней мозговой артерии, а также лакунарных ИМ, патогенетические аспекты развития которых при атеросклерозе ВСА требуют уточнения. Дальнейшее изучение полиморфизма клинико-нейровизуализационных проявлений с использованием современных методов МРТ, дуплексного сканирования и цветного транскраниального исследования сосудов позволит разработать паттерны различных форм

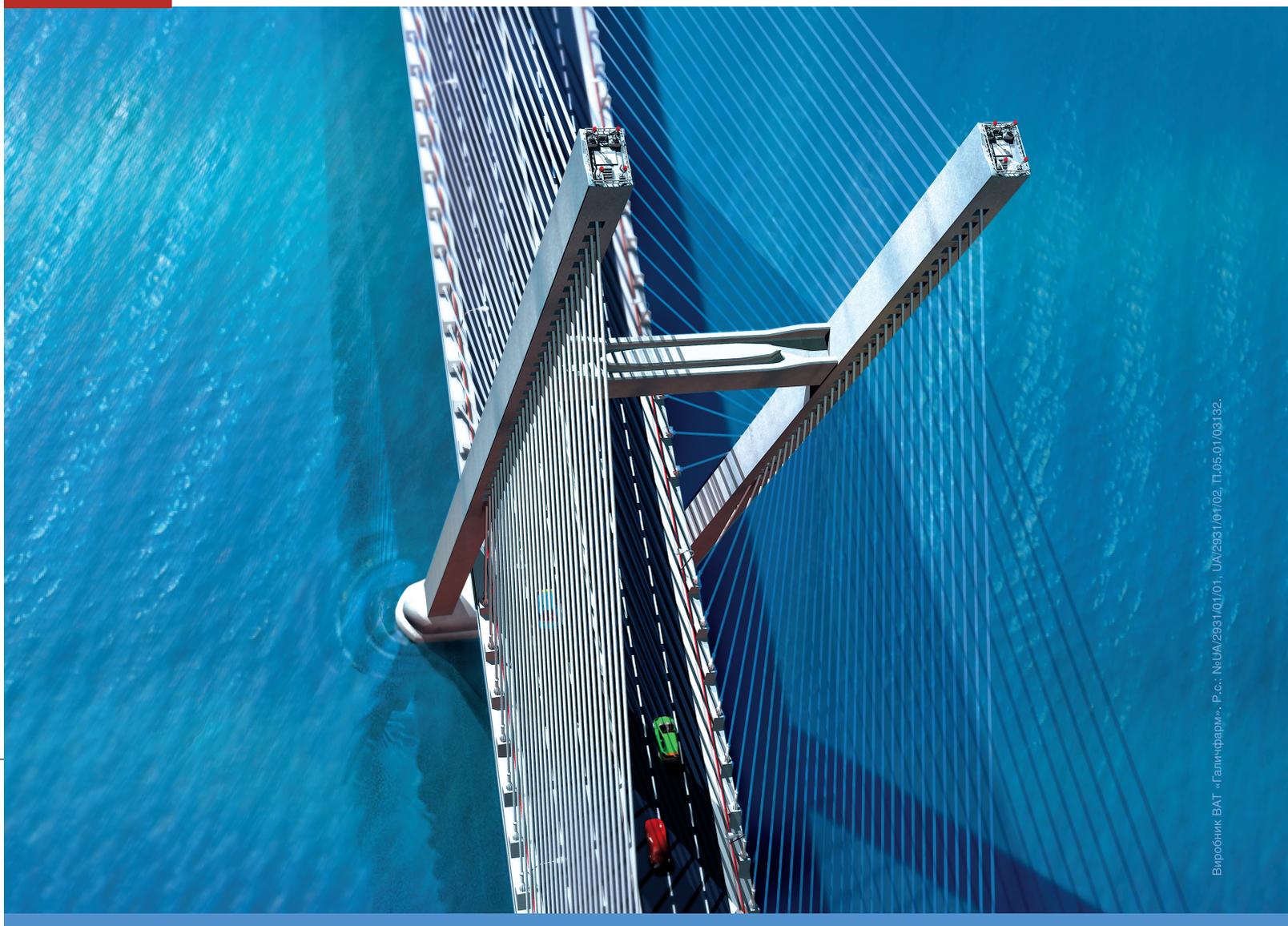
нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе ВСА. Это даст возможность усовершенствовать диагностику, разработать патогенетически обоснованный спектр терапевтических воздействий от тромболитика и назначения антикоагулянтов при прогрессирующем течении ИМ, препаратов, стабилизирующих атеросклеротические бляшки при атеротромботическом и эмболическом подтипах до улучшения церебральной перфузии, назначения анти-тромбоцитарных препаратов при наличии ограничений в назначении антикоагулянтов и тромболитика при лакунарном ИМ.

Литература

1. Бархатов Д.Ю., Джибладзе Д.Н., Бархатова В.П. Связь между клиническими и биологическими нарушениями при атеросклеротическом поражении сонных артерий // Журн. неврологии и психиатрии. — 2006. — Вып. 106, № 4. — С. 10-14.
2. Джибладзе Д.Н., Лагода О.В., Бархатов Д.Ю. и др. Роль факторов риска в развитии ишемического инсульта при патологии экстракраниального отдела сонных артерий // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2004. — Т. 10. — № 4. — С. 28-34.
3. Кузнецова С.М. Этиопатогенез инсульта. Клинические варианты // Doctor. — 2003. — № 3. — С. 13-16.
4. Сулина З.Ф., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 254 с.
5. Тоуда Ф.И., Гачеладзе Д.Г., Ахведиани М.В. Состояние сонных артерий и основные сосудистые риск-факторы при инфарктах мозга передней циркуляции // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2004. — Т. 10. — № 1. — С. 70-75.
6. Bamford J.M., Warlow C.P. Evolution and testing of the lacunar hypothesis // Stroke. — 1988. — Vol. 19. — P. 1074-1082.
7. Barnett H.J.M., Gunton R.W., Eliasziw M. et al. Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid stenosis // JAMA. — 2000. — Vol. 283. — P. 1429-1436.
8. Boitem J., Rothwell P., Slaterry J. et al. Ischemic lacunar Stroke in the European carotid surgery trial. Risk factors, distribution of carotid stenosis. Effect of surgery and type of recurrent stroke // Cerebrovasc Dis. — 1996. — Vol. 6. — P. 281-287.
9. Caplan L.R., Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke // Arch Neurol. — 1998. — Vol. 55. — P. 1475-1482.
10. Doux J.D., Yun A.J. The link between carotid artery disease and ischemic stroke may be partially attributable to autonomic dysfunction and failure of cerebrovascular autoregulation triggered by Darwinian maladaptation of the carotid baroreceptors and chemoreceptors // Medical Hypotheses. — 2006. — Vol. 66. — P. 176-181.
11. Ferro J.M. Patterns of ischemic cerebral diseases // J Neurol. — 2004. — Vol. 251. — P. 1-10.
12. Inzitari D., Eliasziw M., Gates P. et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic carotid Endarterectomy Trial Collaborators // N Engl J Med. — 2000. — Vol. 342, № 23. — P. 1693-1700.
13. Kang D.W., Chu K., Ko S.B. et al. Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease // Arch of neurology. — 2002. — Vol. 59, № 10. — P. 1577-1582.
14. Kastrup A., Schulz J.B., Mader I. et al. Diffusion-weighted MRI in patients with symptomatic internal carotid artery disease // J Neurol. — 2002. — Vol. 249. — P. 1168-1174.
15. Lee P.H., Oh S.H., Bang O.Y. et al. Infarct patterns in atherosclerotic middle cerebral artery versus internal carotid artery disease // Neurology. — 2004. — Vol. 62. — P. 1291-1296.
16. Mead G.E., Lewis S.C., Wardlaw J.M. et al. Severe ipsilateral carotid stenosis and middle cerebral artery disease in lacunar ischemic stroke: innocent bystanders? // J Neurol. — 2002. — Vol. 249. — P. 266-271.
17. Momjian-Mayor I., Baron J-C. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease. — 2005. — Vol. 36. — P. 567-586.
18. Timsit S.G., Sacco R.L., Mohr J.P. et al. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism // Stroke. — 1992. — Vol. 23, № 4. — P. 486-491.
19. Young S.W., Bang O.Y., Lee P.H. et al. Internal and cortical Border-Zone infarction. Clinical and diffusion-weighted imaging features // Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 841-847.

Тіотриазолін

таблетки 0,1 г №50,
розчин для ін'єкцій 1% 2 мл №10,
розчин для ін'єкцій 2,5% 2 мл № 10
розчин для ін'єкцій 2,5% 4 мл № 10



Виробник БАТ «Галічфарм», Р.с.: №UA2831/01/01, UA/2831/01/02, П.05.01/03132.

ПОДВІЙНА ОПОРА, ПОДВІЙНИЙ ЕФЕКТ!

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

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

ТІОТРИАЗОЛІН проявляє наступні ефекти:

- антиоксидантний
- протиішемічний
- мембраностабілізуючий
- антиангінальний.

Увага! Відтепер і в ампулах по 4 мл



* дані корпорації «Артеріум»



Додаткова інформація по продукту
8 800 307 0000*

* дзвінки зі стаціонарних телефонів у межах України безкоштовні

Ближче до людей

ARTERIUM

В.А. Визир, И.Н. Волошина, И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.Б. Приходько,
Запорожский государственный медицинский университет

Гепатопротекция у больных ишемической болезнью сердца

Распространенность и заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) в Украине составляет третью часть в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы [6]. Главными причинами смертности при ИБС являются инфаркт миокарда и внезапная (аритмическая) смерть, поэтому длительная, патогенетически обоснованная многокомпонентная терапия данной патологии жизненно необходима. Во многих крупных рандомизированных исследованиях доказана эффективность антиагрегантной, липидоснижающей, гипотензивной, антиаритмической терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых катастроф. Однако вопросы безопасности групп используемых препаратов, особенно в условиях их комбинирования, освещены недостаточно [6, 10, 15]. Пациенты с ИБС, получающие длительную терапию тремя-четырьмя препаратами, зачастую обеспокоены экстракардиальным влиянием данных лекарственных средств, особенно на функции желудочно-кишечного тракта и почек. Получив ответ от врача, что польза от медикаментозной терапии гораздо больше, чем наносимый вред печени, многие пациенты нарушают комплаенс на амбулаторном этапе, занимаются самолечением либо отменяют часть препаратов. В результате постулируемые отечественные и международные рекомендации о как можно более длительной антиишемической терапии становятся формальностью, что неблагоприятно сказывается на показателях заболеваемости и смертности населения [6, 9, 13].

Учитывая детоксикационную роль печени, можно априори утверждать, что не существует лекарственных препаратов, которые в определенных условиях не вызывали бы нарушений ее функций [2, 8]. В современных источниках литературы отмечено увеличение числа лекарственных поражений печени, которые связаны с широкой доступностью медикаментов вследствие безрецептурного отпуска. Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых средств: если больной принимает шесть препаратов и более, вероятность побочного действия может достигать 80% [2, 12]. В большинстве случаев гепатобилиарные осложнения реализуются изолированным повышением уровня аминотрансфераз без отчетливых клинических проявлений или сопровождаются умеренным астеническим и диспептическим синдромами [8, 14]. Бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз

может наблюдаться при использовании таких лекарственных средств, как амиодарон, статины, аспирин, обязательных при лечении ИБС.

Практически во всех крупномасштабных исследованиях по применению амиодарона у больных ИБС была отмечена достоверно большая частота нарушений функции печени по сравнению с плацебо. Так, в исследовании АТМАИ проанализированы основные побочные эффекты амиодарона, о которых сообщалось в шести двойных слепых контролируемых плацебо испытаниях [9]. Амиодарон повышал риск развития гипотиреоза (отношение шансов [ОШ] составляло 7,3), гипертиреоза (ОШ 2,5), легочных инфильтратов (ОШ 3,1), брадикардии (ОШ 2,6) и нарушений функции печени (ОШ 2,7). Через два года в группе амиодарона от лечения отказалось больше больных, чем в группе плацебо (41 и 27% соответственно), преимущественно из-за побочных эффектов.

В метаанализе АТМАИ использованы данные по каждому больному, но многофакторный регрессионный анализ не проведен. В исследовании САМІАТ до его полного завершения были исключены 42,3% пациентов группы амиодарона и 28,5% – группы плацебо. Разница (Δ 14%) между этими показателями обусловлена побочными эффектами амиодарона [11]. Во многоцентровом исследовании КОРСАР-СН, проводившемся в Украине, частота побочных эффектов амиодарона, потребовавшая его отмены, составила 4,9%. Однако исследование проводилось только в течение трех недель, чего явно недостаточно для оценки безопасности длительного применения препарата [4].

Изолированное повышение активности аминотрансфераз при длительном приеме лекарственных средств, метаболизирующихся в печени, может впоследствии способствовать развитию тяжелых гепатитов с трансформацией в цирроз, бессимптомное течение которого отмечается более чем у 30% пациентов [8, 14]. В связи с этим наличие изолированного цитолитического синдрома может быть расценено как возможный маркер лекарственной патологии печени. Для коррекции медикаментозных гепатопатий рекомендовано назначать гепатопротекторы, воздействующие на основные патогенетические механизмы повреждения органа [7, 8]. Одним из высокоэффективных гепатопротекторов считается тиотриазолин, обладающий антиоксидантным, мембраностабилизирующим, антиоксидантным, репаративным, противовоспалительным и иммуномодулирующим влиянием на печень [3].

Цель настоящего исследования – оценка влияния длительной терапии амиодароном на функцию печени у больных ИБС и возможность проведения коррекции выявленных нарушений гепатопротектором тиотриазолином.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 52 пациента (39 мужчин и 13 женщин) с документированной ИБС, которые получали комбинированную медикаментозную терапию согласно отечественным и международным рекомендациям на протяжении трех месяцев и более [6, 10, 15]. Средний возраст больных составил $56,7 \pm 3,4$ года. Критерий включения пациентов в исследование – длительный прием трех препаратов и более, обязательным из которых был амиодарон, назначенный для лечения манифестных аритмий. В таблице 1 представлена частота различных форм ИБС в когорте обследованных больных. Критериями исключения были документированные гепатиты и циррозы печени различной этиологии, диагностированные до начала приема препаратов для лечения ИБС.

Для оценки функционального состояния печени были проанализированы показатели содержания билирубина, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), тимоловой пробы, щелочной фосфатазы до приема препаратов и через 3 месяца терапии. В эти же сроки всем больным проводили ультразвуковое исследование печени. При выявлении перечисленных показателей выше референтных значений на фоне проводимой терапии пациентам дополнительно назначали тиотриазолин в суточной дозе 600 мг/сут (по 2 таблетки 3 раза в день) в течение 21 дня, после чего повторно анализировали лабораторные показатели. Результаты обрабатывали методами вариационной статистики, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что базисная терапия ИБС у каждого пациента состояла в среднем из четырех препаратов (табл. 2). Амиодарон назначали всем

Таблица 1. Формы ИБС в группе обследованных пациентов

Диагноз	Число наблюдений, n = 52	
	абсолютное число	%
ИБС, постинфарктный кардиосклероз, желудочковая экстрасистолия	11	21,2
ИБС, постинфарктный кардиосклероз, персистирующая форма фибрилляции предсердий	8	15,4
ИБС, диффузный кардиосклероз, персистирующая форма фибрилляции предсердий	9	17,3
ИБС, стабильная стенокардия напряжения III ФК, желудочковая экстрасистолия	14	26,9
ИБС, стабильная стенокардия напряжения III ФК, персистирующая форма фибрилляции предсердий	10	19,2

Таблица 2. Удельный вес препаратов в группе наблюдения

Препарат	Число наблюдений	
	абсолютное число	%
Амиодарон	52	100
Аспирин	40	76,9
β-блокаторы	37	71,2
Статины	32	61,5
Нитраты	20	38,5
иАПФ	19	36,5
Антикоагулянты	12	23,1
Другие группы препаратов	9	17,3

пациентам, вторым по частоте назначения был аспирин, далее – β-блокаторы, статины, нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антикоагулянты. Базисную терапию предписывали согласно действующим отечественным и международным рекомендациям, в которых постулируется неопределенно длительный прием данных препаратов.

До приема базисной терапии у больных ИБС не отмечено субъективных и объективных признаков поражения печени, через 3 месяца приема препаратов 6 пациентов (11,5%) предъявили жалобы на чувство тяжести в правом подреберье, увеличение размеров печени и признаки различных форм стеатоза, верифицированные при проведении ультразвукового исследования, отмечены у 14 больных (26,9%), бессимптомный цитолитический синдром зарегистрирован у 25 больных (48%). Динамика основных лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени, представлена в таблице 3.

Как видно из приведенных данных, на фоне базисной терапии достоверное увеличение уровней аминотрансфераз и тимоловой пробы, являющихся критериями цитолитического синдрома, отмечено у 31 пациента (59,6%), также имела место тенденция к повышению уровней общего билирубина и щелочной фосфатазы, однако их значения не превышали референтных. Базисные препараты не отменяли, поскольку в этом случае значительно возрастал потенциальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, продолжение терапии представлялось рациональным.

В качестве гепатопротектора и стабилизатора клеточных мембран в дополнение к базисной терапии ИБС 31 пациенту с документированными нарушениями функции печени назначали тиотриазолин.

В результате проведения гепатопротекторной терапии наблюдалась положительная динамика клинических и лабораторных симптомов, через 21 день после приема тиотриазолина у большинства пациентов уменьшилась выраженность астенического синдрома. На тяжесть в правом подреберье продолжал предъявлять жалобы один больной, который отмечал уменьшение выраженности болевого синдрома. Размеры и экоструктура печени, подтвержденные ультразвуковым исследованием, нормализовались у 10 пациентов (32,2%). Анализ динамики лабораторных показателей на фоне приема тиотриазолина свидетельствовал о достоверном снижении уровней аминотрансфераз и тимоловой пробы, причем их значения были сопоставимы с исходными показателями (табл. 4).

Таблица 3. Динамика показателей функции печени на фоне лечения базисными препаратами

Показатель	До лечения базисной терапией	Через 3 месяца лечения базисной терапией	Референтное значение
Общий билирубин, мкмоль/л	$13,4 \pm 2,1$	$19,8 \pm 2,7$	До 20,5
Тимоловая проба, Sh	$2,3 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,6^*$	0-4
АЛТ, ммоль/л	$0,45 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,04^*$	0,10-0,68
АСТ, ммоль/л	$0,32 \pm 0,02$	$0,85 \pm 0,03^*$	0,10-0,45
Щелочная фосфатаза, ммоль/с х л	$2054 \pm 56,5$	$2212 \pm 58,6$	740-2290

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

Таким образом, применение тиотриазолина на фоне базисной терапии у больных ИБС способствовало достоверному снижению количества побочных эффектов, обусловленных многокомпонентной терапией. Это объясняется, прежде всего, особенностями механизмов взаимодействия изучаемых препаратов.

В данном исследовании амиодарон получали все пациенты, поэтому выявленные изменения следует рассматривать с точки зрения влияния этого препарата на метаболизм клеток печени. Амиодарон медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте и связывается с белками плазмы крови, его максимальная концентрация достигается в течение нескольких часов после приема. Препарат депонируется в жировой ткани, скелетных мышцах, печени и других органах. Период полувыведения амиодарона может колебаться от нескольких недель до трех месяцев [1], что обуславливает медленное начало действия и длительный эффект. Накапливаясь в митохондриях гепатоцитов, препарат подавляет метаболизм жирных кислот и вызывает стеатоз печени (теория «первичного толчка») [1, 5, 8, 13]. Амиодарон также нарушает процессы переноса электронов в дыхательной цепи, что способствует выработке супероксид-анионов, инициирующих каскад оксидативного стресса, приводящего к повреждению печени и развитию стеатогепатита (теория «второго толчка»). Препарат значительно повышает продукцию митохондриями активных форм кислорода и в 5-10 раз интенсифицирует активность оксидативного стресса. Активные формы кислорода потенцируют перекисное окисление липидов, при этом высвобождаются продукты перекисного окисления, повреждающие мембраны гепатоцитов и других клеток печени. В дальнейшем активные формы кислорода и продукты перекисидации повреждают дыхательную цепь и митохондриальный геном, что приводит к апоптозу и некрозу вследствие энергетического дисбаланса. Активные формы кислорода оказывают также стимулирующее влияние на звездчатые клетки, что в итоге вызывает фиброз. При микроскопическом исследовании установлено появление крупнокапельного ожирения гепатоцитов.

Мелкокапельное ожирение гепатоцитов может развиваться и на фоне приема аспирина, который в данном исследовании был вторым по частоте назначения препаратом [8]. Жировые капли не повреждают непосредственно гепатоциты, однако в ряде случаев вызывают воспалительные изменения, подобные алкогольному

гепатиту: набухание гепатоцитов и отложение в них теллец Меллори, инфильтрацию нейтрофилами и перипеллюлярный фиброз. Данная особенность может трактоваться как неалкогольный стеатогепатит, который является предцирротическим состоянием [8].

Статины могут увеличивать чувствительность рецепторов гепатоцитов к липопротеидам низкой плотности, в результате чего увеличивается захват клетками печени жирных кислот, что способствует развитию гиполлипдемического эффекта. Избыток жирных кислот в гепатоцитах в условиях повышенной активности процессов оксидативного стресса приводит к накоплению недоокисленных жирных кислот внутри гепатоцитов. Недоокисленные жирные кислоты оказывают повреждающее действие на мембраны гепатоцитов, вызывая цитоллиз. Таким образом, длительное применение комбинации амиодарона, аспирина и статинов может потенцировать негативные эффекты относительного повреждающего влияния на печень, приводить, по меньшей мере, к стеатогепатиту. Учитывая тот факт, что основным патофизиологическим компонентом стеатогепатита является оксидативный стресс, при котором значительно снижен уровень супероксиддисмутазы, назначение эффективной антиоксидантной и антиапоптотической терапии представляется актуальным и рациональным. Добавление тиотриазолина к базисному лечению ИБС в данном исследовании значительно улучшало клиническо-биохимические показатели функционирования печени. Это объясняется способностью препарата «улавливать» активные формы кислорода, которые в большом количестве вырабатываются в митохондриях гепатоцитов под влиянием амиодарона. Подобное действие тиотриазолин проявляет благодаря наличию в его структуре тиогруппы, которая придает всей молекуле высокие восстановительные свойства и способность принимать электроны от активных форм кислорода [3]. Активируя внутриклеточные антиоксидантные ферменты, тиотриазолин способствует более экономному расходованию эндогенного токоферола и предотвращает процессы окисления липидов, которые накапливаются в большом количестве в гепатоцитах под влиянием аспирина, статинов и амиодарона. При этом жирные кислоты представляют угрозу для клеточного функционирования при условии активации их окисления. Отчетливый гепатопротекторный эффект тиотриазолина продемонстрирован во многих экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных в различных регионах Украины [3]. В работах, выполненных под руководством профессора В.Н. Хворостинки, после изучения действия тиотриазолина в сравнении с карсилом сделано заключение, что больным с диффузными поражениями печени с преимущественным нарушением пигментного, белкового и ферментативного обменов предпочтительнее назначать тиотриазолин [7].

Таким образом, в традиционной кардиологической практике существует необходимость оценки возможных взаимодействий длительного применения традиционных препаратов для лечения ИБС, в частности амиодарона с другими препаратами, которые могут существенно влиять на показатели эффективности и безопасности лечения.

Таблица 4. Динамика показателей функции печени на фоне лечения тиотриазолином

Показатель	Через три месяца лечения базисной терапией	На фоне лечения базисной терапией и тиотриазолином	Исходное значение
Общий билирубин, мкмоль/л	19,8 ± 2,7	14,6 ± 2,2	13,4 ± 2,1
Тимолова проба, Sh	6,4 ± 0,6	2,5 ± 0,4*	2,3 ± 0,5
АЛТ, ммоль/л	1,12 ± 0,04	0,52 ± 0,05*	0,45 ± 0,03
АСТ, ммоль/л	0,85 ± 0,03	0,46 ± 0,04*	0,32 ± 0,02
Щелочная фосфатаза, ммоль/с × л	2212 ± 58,6	2203 ± 51,3	2054 ± 56,5

Примечание: * – p < 0,01 по сравнению со значением через 3 месяца лечения базисной терапией.

Выводы

1. Базисная терапия ИБС, применяемая длительное время, может вызывать нарушения функции печени по типу неалкогольного стеатогепатита или малосимптомного цитолитического синдрома.

2. В случае необходимости длительного приема базисных препаратов для лечения ИБС целесообразно назначать эффективные гепатопротекторы, из которых наибольшее патогенетическое обоснование имеет тиотриазолин.

3. Тиотриазолин достоверно уменьшает количество и выраженность побочных эффектов препаратов, традиционно применяемых в терапии ИБС, что позволяет рекомендовать его для уменьшения явлений гепатотоксичности.

Литература

1. Бобров В.А. Клиническая фармакодинамика и фармакокинетика амиодарона и тактика его применения // Ліки. – 2003. – № 2. – С. 44-48.
2. Вікторов О.П., Порохняк Л.А. Побічний вплив ліків на печінку // Ліки. – 1996. – № 1. – С. 3-13.
3. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименковский Б.С., Стец В.Р. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. – Запорожье, 2005. – 160 с.
4. Воронков Л.Г., Дзяк Г.В., Целуйко В.И. и др. Организация и результаты многоцентрового исследования КОРСАР-СН // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 1. – С. 62-67.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Лебедева О.В. и др. Амиодарон (кордарон): место в современной антиаритмической терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 1999. – № 8 (4). – С. 71-77.
6. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання. Аналітично-статистичний посібник для лікарів – кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / Під ред. В.М. Коваленка. – К., 2004. – 124 с.

7. Хворостинка В.Н. Эффективность применения тиотриазолина при хронических гепатитах и циррозах печени / Клинический отчет, представленный в Фармакологический комитет. – Харьковский медицинский институт, 1992.

8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство / Пер. с англ. – М.: Гэотар-Медицина, 1999. – 864 с.

9. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1417-1424.

10. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina-summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 149-158.

11. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R., Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT: Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 675-682.

12. DeLeve L.D., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease // Gastroenterol Clin N Am. – 1995. – Vol. 24. – P. 787-810.

13. Goldschlager N., Epstein A.E., Naccarelli G. et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone // Arch Intern Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 1741-1748.

14. Madan K., Batra Y., Panda S.K. et al. Role of polymerase chain reaction and liver biopsy in the evaluation of patient with asymptomatic transaminitis: implication in diagnostic approach // J Gastroenterol Hepatol. – 2004. – Vol. 19. – № 11. – P. 1291-1299.

15. O'Rourke R.A. Optimal medical management of patients with chronic ischemic heart disease // Curr Probl in Cardiol. – 2001. – Vol. 26. – № 3. – P. 193-238.

медичинський портал «Здоров'я України»

www.health-ua.org

новости медицины
 медицинские консультации
 медицинская литература
 работа для медработников
 медицинское видео
 и многое другое...

мир медицины доступный каждому



Л.Н. Юрьева, А.А. Дукельский, А.И. Мамчур,
Днепропетровская государственная медицинская академия

Влияние ципралекса на качество жизни больных ишемической болезнью сердца после инфаркта миокарда и стентирования коронарных артерий

Современная диагностика и лечение депрессии и тревоги у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является актуальной проблемой как для психиатра, так и для кардиолога [1, 4, 5, 6]. Согласно принципам доказательной медицины, качество жизни (КЖ) пациента является одним из ведущих и наиболее адекватных критериев оценки результатов лечения [2, 3].

Задачей нашего исследования было изучение и внедрение показателей КЖ как оценочного маркера эффективности лечения депрессии и тревоги у больных ИБС.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 27 больных мужского пола в возрасте от 48 до 77 лет (средний возраст составил $58,6 \pm 5,9$ года) с ИБС и сопутствующей депрессией. В комплекс соматотропной терапии был включен антидепрессант ципралекс в дозе 10 мг/сут (без титрования), препарат назначался утром во время еды на протяжении всего послеоперационного периода лечения (6 недель). Динамику выраженности клинической депрессивной симптоматики оценивали до начала лечения и спустя 6 недель после. У всех пациентов имели место признаки депрессивного расстройства, что соответствовало критериям депрессивного эпизода легкой и умеренно выраженной степени по МКБ-10 (F30.0-F30.1) продолжительностью не менее двух недель. С учетом того, что депрессивная симптоматика у обследованных развилась вслед за обнаружением предполагаемого органического фактора (верифицирован диагноз ИБС), клиническое состояние больных расценено как депрессивное расстройство органической природы (F06.32). Все пациенты получали традиционную комплексную терапию для лечения ИБС (подробно клинико-психопатологические особенности и лечение больных с ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий сердца, описаны в других наших работах [2, 7]).

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели КЖ оценивали дважды: до начала и спустя 1 месяц после начала лечения ципралексом в дозе 10 мг/сут. Использовали методику оценки интегративного показателя КЖ (J.E. Mezzich et al., 1999). Оценка проводилась: пациентами, их родственниками и врачами. Ниже представлен перечень анализируемых параметров и приведены их средние показатели у здоровых людей по их собственной оценке, оценке родственников и врачей [3]:

1. Физическое благополучие (ощущение энергичности, отсутствие боли и физических проблем): 7,8-8,3-8,1.
 2. Психологическое и эмоциональное благополучие (хорошее самочувствие, удовлетворенность собой): 8,4-8,5-8,1.
 3. Самообслуживание и независимость действий (выполнение жизненных повседневных задач, принятие собственных решений): 8,7-8,8-8,4.
 4. Работоспособность (возможность выполнять рабочие, школьные или домашние обязанности): 7,5-8,5-8,6.
 5. Межличностные взаимодействия (возможность отвечать и поддерживать хорошие отношения в семье, с друзьями, в группе): 8,8-8,5- 8,6.
 6. Социально-эмоциональная поддержка (наличие людей, которым вы доверяете и которые могут предложить помощь и эмоциональную поддержку): 8,0-8,7-8,7.
 7. Общественная и служебная поддержка (приятные и безопасные соседи, доступ к финансовым, информационным и другим ресурсам): 7,6-8,2- 8,1.
 8. Личностная реализация (наличие ощущения равновесия, получение удовлетворенности от секса, искусства и др.): 7,6-8,2-7,9.
 9. Духовная реализация (ощущение веры, религиозности и выход за пределы обычной материальной жизни): 7,6-8,1-8,2.
 10. Общее восприятие жизни (ощущение удовлетворенности и счастья в вашей жизни в целом): 8,4-8,1-7,9.
- Величину интегративного показателя КЖ определяли путем вычисления среднего арифметического из суммы показателей вышеперечисленных десяти шкал.
- Сопоставление показателей КЖ больных по их собственным оценкам, оценкам родственников и врачей до лечения представлено на рисунке 1.
- Следует отметить, что все участники триалога оценили КЖ исследуемых больных до лечения антидепрессантом как достаточно низкое, о чем свидетельствует интегративный показатель КЖ: по оценке пациентов – 5,7 балла; по оценке родственников – 5,3; по оценке врачей – 4,8. У здоровых лиц эти показатели находились на уровне 8,1; 8,4 и 8,3 балла соответственно.
- Наиболее низко больные оценили свое состояние по шкалам 7 (общественная и служебная поддержка), 2 (психологическое и эмоциональное благополучие) и 1 (физическое благополучие) соответственно на уровне 3,6; 4,1 и 4,5 балла. У здоровых людей эти показатели равны 7,6; 8,4 и 7,8 балла соответственно.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

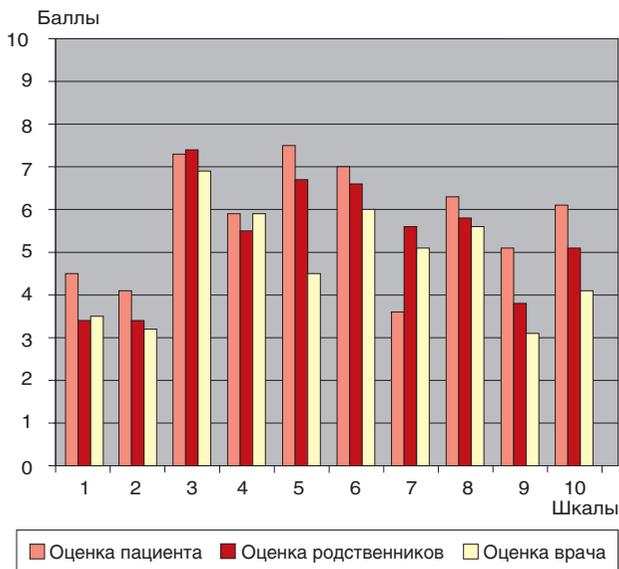


Рис. 1. Показатели КЖ больных депрессией и ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий сердца по их собственным оценкам, оценкам родственников и врачей до начала лечения ципралексом

Обращает на себя внимание то, что КЖ по показателю физического состояния пациенты оценили выше, чем КЖ, связанное с психоэмоциональным статусом, а также социальной поддержкой и безопасностью. Родственники ниже всего оценили физическое и психологическое благополучие пациентов (по 3,4 балла) и их духовную реализацию (3,8 балла); у здоровых лиц этот показатель составил 8,1 балла.

Аналогичным образом оценили исследуемые параметры КЖ пациентов и врачи. Наиболее низкие оценки они выставили по шкалам 9, 2 и 1 (духовная реализация, психологическое и физическое благополучие): 3,1; 3,2 и 3,5 балла соответственно. Следует отметить, что доктора, также как и пациенты, ниже всего оценили КЖ больных не в связи с состоянием их физического здоровья, а в связи с их психоэмоциональным статусом, в отличие от родственников, которые видели причину низкого КЖ, прежде всего, в физическом состоянии пациента. В целом выраженной диссоциации между оценками КЖ всеми участниками диалога не выявлено.

После проведенного лечения ципралексом в дозе 10 мг/сут все участники диалога оценили КЖ исследуемых больных достоверно ($p < 0,05$) выше, чем до лечения по таким показателям КЖ, как физическое и психологическое благополучие, общественная и служебная поддержка, общее восприятие КЖ. Также возрос интегративный показатель КЖ (до 7 баллов по оценке пациентов и родственников; до 6,9 – по оценке врачей).

Сопоставление показателей КЖ больных по их собственным оценкам, оценкам родственников и врачей после лечения представлено на рисунке 2.

По оценке пациентов их КЖ, прежде всего, улучшилось в связи с возросшей общественной и служебной поддержкой, оценка которой увеличилась на 2,9 балла (с 3,6 до 6,5), гармонизацией психоэмоционального состояния, которое они оценили на 2,4 балла выше (с 4,1 до 6,5) и возросшим на 1,8 балла физическим благополучием (с 4,5 до 6,3).

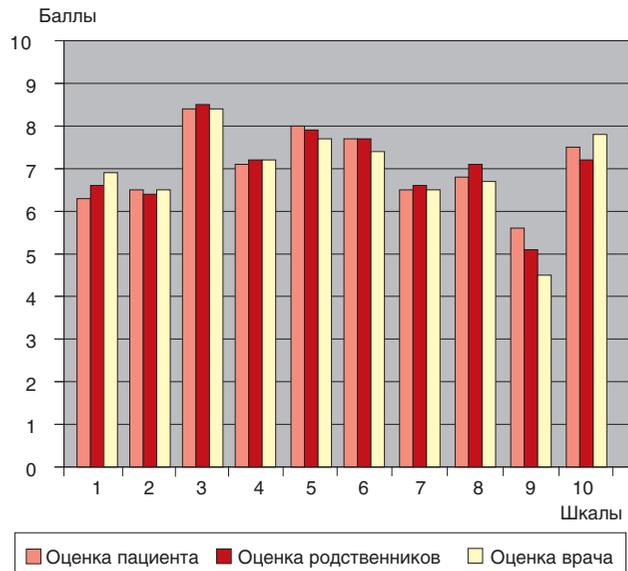


Рис. 2. Показатели КЖ больных депрессией и ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий сердца спустя 1 месяц после начала лечения ципралексом

По оценке родственников КЖ больных значительно возросло, прежде всего, по показателю физического благополучия – на 3,2 балла (с 3,4 до 6,6), психологическое благополучие оценено выше на 3,0 балла (с 3,4 до 6,4), общее восприятие качества жизни – на 2,1 балла (с 5,1 до 7,2).

Врачи констатировали значительное улучшение КЖ по параметрам: общее восприятие качества жизни – на 3,7 балла (с 4,1 до 7,8), физическое благополучие – на 3,4 балла (с 3,5 до 6,9), психологическое благополучие – на 3,3 балла (с 3,2 до 6,5).

В целом динамика оценок основных показателей КЖ до и после лечения ципралексом как самими пациентами, так и их родственниками и врачами оценивалась положительно. Наиболее выраженные позитивные изменения КЖ были связаны с возросшим физическим и психологическим благополучием, общественной и служебной поддержкой пациентов и, как следствие, возросшим показателем общего восприятия качества жизни.

Выводы

Таким образом, применение ципралекса в дозе 10 мг/сут на фоне традиционной комплексной терапии у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий сердца и страдающих коморбидным тревожно-депрессивным расстройством, достоверно ($p < 0,05$) улучшает такие показатели КЖ, как физическое и психологическое благополучие, общественная и служебная поддержка, общее восприятие качества жизни. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения в схему лечения пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий сердца и страдающих депрессивным расстройством, современного антидепрессанта, такого как ципралекс, высокоэффективного при купировании депрессии и тревоги, с хорошей переносимостью и отсутствием кардиотоксического действия. Ципралекс может являться препаратом первого выбора у больных депрессией с сопутствующей кардиологической патологией.

Список литературы находится в редакции.

Сравнение безопасности антикоагулянтов при чрескожном коронарном вмешательстве

В ходе рандомизированного двойного слепого исследования OASIS-5 (The Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) установлено, что у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST применение фондапаринукса в сравнении с эноксапарином приводило к уменьшению риска развития больших кровотечений на 50% и снижению 30-дневной смертности – на 17%. Около 12 тыс. участников были подвергнуты ранней катетеризации сердца, в том числе с применением чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Критериями включения послужили: возраст старше 60 лет, повышение биомаркеров некроза или ишемические изменения на ЭКГ. Пациентам вводили подкожно фондапаринукс в дозе 2,5 мг один раз в сутки или эноксапарин в дозе 1 мг/кг дважды в сутки или один раз в сутки при клиренсе креатинина < 30 мл/мин. Длительность терапии у больных после ЧКВ составила 2,5 дня. Если последняя доза фондапаринукса или эноксапарина была введена менее 6 часов до ЧКВ, то при сопутствующей терапии ингибиторами рецепторов гликопротеина GP IIb/IIIa (ингибиторами GP IIb/IIIa) дополнительной антикоагуляции не требовалось, без терапии – в группе фондапаринукса дополнительно вводился фондапаринукс в дозе 2,5 мг внутривенно, в группе эноксапарина – дополнительная терапия не предусматривалась. Если от последней дозы фондапаринукса или эноксапарина прошло более 6 часов, в группе фондапаринукса вводился дополнительно внутривенно болюсно фондапаринукс в дозе 2,5 мг (при сопутствующей терапии ингибиторами GP IIb/IIIa) или 5,0 мг (без терапии ингибиторами GP IIb/IIIa), в группе эноксапарина – болюс нефракционированного гепарина (НФГ): 65 МЕ/кг – при терапии ингибиторами GP IIb/IIIa; 100 МЕ/кг – без терапии ингибиторами GP IIb/IIIa.

Конечные точки испытания: при определении эффективности – комбинация смерти, инфаркт миокарда и инсульт на 9, 30 и 180-й день; и безопасности – частота больших кровотечений в те же сроки.

Реваскуляризация миокарда выполнена у 8 100 пациентов, в том числе ЧКВ – у 6 238 и коронарное шунтирование – у 1 862 больных. Раннее ЧКВ (до 24 ч от рандомизации) проведено у 1 414 и 1 420 пациентов в группах фондапаринукса и эноксапарина. В сроки от 24 до 48 ч ЧКВ выполнена у 1 976 и 1 972, от 48 ч до 8 суток – у 1 158 и 1 162 больных соответственно. Подкожное введение препарата изучения начато в среднем за 2,4 дня до ЧКВ в группе фондапаринукса и за 2,6 дня в группе эноксапарина.

В обеих группах около 99% пациентов получали аспирин, в группах фондапаринукса и эноксапарина 91,1 и 92,3% соответственно – клопидогрель, 38,8 и 40,4% – ингибиторы GP IIb/IIIa. Стентирование коронарных артерий выполнено у 84,4% больных группы фондапаринукса и у 85,3% больных группы эноксапарина. Из них у 23,2 и 22,9% пациентов соответственно использовали драг-элютинг стенты.

Частота комбинированной конечной точки эффективности (смерть + ИМ + инсульт) между группами фондапаринукса и эноксапарина не различалась: за 9 суток – 6,3 против 6,2% соответственно (отношение рисков [OR] 1,03; $p = 0,79$), за 30 суток – 7,4 против 7,4% (OR 1,00; $p = 0,99$), за 180 суток – 10,1 против 10,2% (OR 0,99; $p = 0,99$). Однако в группе фондапаринукса число больших кровотечений было в 2 раза меньше: за 9 дней – 2,4 против 5,1%

(OR 0,46; $p < 0,00001$), за 30 – 2,9 против 5,4% (OR 0,52; $p < 0,00001$), за 180 – 3,4 против 6,3% (OR 0,53; $p < 0,00001$). Большая безопасность фондапаринукса при больших кровотечениях проявлялась уже с 1-го дня после рандомизации (OR 0,35; $p = 0,037$) и сохранялась на протяжении 9 суток (OR 0,40-0,45; $p < 0,001$). Более того, фондапаринукс реже, чем эноксапарин, вызывал геморрагии у пациентов после ЧКВ, которым возобновлялась (1,9 против 4,4% соответственно; OR 0,42; $p < 0,00001$) или прекращалась (3,7 против 6,6%; OR 0,55; $p < 0,00001$) терапия антикоагулянтами.

Безопасность фондапаринукса не зависела от возраста и функции почек. У лиц старше 65 лет частота больших кровотечений за 30 суток отмечена у 4,1% в группе фондапаринукса против 8,0% в группе эноксапарина (OR 0,49; $p < 0,00001$); у лиц до 65 лет – 1,5 и 2,5% соответственно (OR 0,58; $p = 0,047$). За этот же период у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации ниже медианы (< 71 мл/мин) большие геморрагии также были реже в группе фондапаринукса (3,9 против 8,0% в группе эноксапарина; OR 0,47; $p < 0,00001$); при СКФ ≥ 71 мл/мин – 2,0 против 3,5% соответственно (OR 0,58; $p = 0,01$).

Таким образом, общий клинический эффект (смерть + ИМ + инсульт + большие кровотечения) был выше при терапии фондапаринуксом при всех запланированных сроках наблюдения: за 9 суток – 8,2 против 10,4% (OR 0,78; $p = 0,004$), за 30 – 9,5 против 11,8% (OR 0,80; $p < 0,05$), за 180 – 12,7 против 14,8% (OR 0,84; $p = 0,013$).

Среди участников с ранним ЧКВ фондапаринукс также был более безопасен. Частота больших кровотечений в группе фондапаринукса составила 2,3 против 4,9% в группе эноксапарина (OR 0,48; $p = 0,0005$), а общий клинический эффект – 7,3 против 9,5% (OR 0,76; $p = 0,035$). Осложнения со стороны сосудистого доступа также были реже при терапии фондапаринуксом (3,2 против 8,1%; OR 0,40; $p < 0,0001$), включая большие гематомы (1,5 против 4,5%; OR 0,34; $p < 0,0001$) и псевдоаневризмы (1,0 против 1,6%; OR 0,63; $p = 0,038$). Тромбоз катетера встречался менее чем у 1% пациентов, но был чаще в группе фондапаринукса (0,9%), чем при терапии одним эноксапарином (0,4%) и эноксапарином в сочетании с НФГ (0,2%). После разрешения открытого применения в группе фондапаринукса НФГ перед ЧКВ зарегистрировано 10 случаев тромбоза катетера: у 9 пациентов НФГ не применялся, у одного использовалась очень низкая доза НФГ (5 МЕ/кг). Важно, что добавление НФГ к фондапаринуксу не привело к росту больших геморрагий (1,3% при фондапаринуксе с НФГ против 3,3% при монотерапии фондапаринуксом). Кроме того, исследователи отметили сходную редукцию риска больших кровотечений среди пациентов в группе фондапаринукса, получавших и не получавших ингибиторы GP IIb/IIIa и клопидогрель.

Таким образом, у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST использование фондапаринукса с дополнительным болюсом НФГ непосредственно перед ЧКВ выглядит весьма привлекательной антикоагулянтной стратегией.

*Обзор статьи подготовлен интернет-журналом MedMir.com «Обзоры мировых медицинских журналов на русском языке»
www.medmir.com*

Г.П. Арутюнов¹, Т.К. Чернявская¹, Н.А. Былова¹, А.А. Бейтуганов¹,
Ж.Д. Кобалава², Ю.А. Карпов³, Р.С. Овчинников⁴, М.И. Дзидзария⁴, О.Н. Волгина⁴,
П.В. Митрофанов⁴, К.Б. Шавгулидзе⁴, Е.Б. Лискина⁴, К.И. Иванов⁴, Н.О. Баланина⁴,
Н.Ю. Воеводина⁴, Л.В. Степанова⁴, А.А. Марфунина⁴

Двойное открытое параллельное исследование по изучению влияния квинаприла в сравнении с лизиноприлом на дисфункцию эндотелия у курящих пациентов, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании со стенокардией и имеющих микроальбуминурию (MERCUРИЙ.RU)

Российская Федерация относится к странам с высоким уровнем курящих. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного С.А. Шальной и др., среди курящих – 63,2% мужчины и 10% женщины [1]. Анализ встречаемости курения в Западной Европе, выполненный в рамках исследования EUROASPIRE II, показал, что количество курящих варьируется от 14,6% (в Словакии) до 30,1% (в Венгрии) и в среднем составляет 20%, что в три раза меньше, чем этот же показатель в России [2].

Собственный анализ популяции курящих пациентов работоспособного возраста (старше 35 лет, n = 489) показал, что в 67% случаев респонденты демонстрируют высокую или умеренную табачную зависимость (> 5 баллов по тесту Фагенстрема) [3]. Не прошли тест «готовность к отказу от курения» 75% респондентов (4 ± 0,9 балла) [3]. Таким образом, среди большого числа курящих примерно 70–75% будут продолжать курение в обозримом будущем.

В связи с этим правомерным будет создать новый клинический подход – органопротекцию у курящего. В первую очередь это касается кардиопротекции.

Однако до настоящего времени остается неясным, как конкретно курение оказывает влияние на тонус сосудов, в частности на тонус коронарных артерий, определяя изменение коронарного кровотока. Предполагается, что никотин, монооксид углерода и, по-видимому, другие токсичные вещества воздействуют непосредственно на поверхность эндотелиальных клеток, приводя к снижению синтеза простаглицина, тем самым нарушая пристеночный кровоток [4] и стимулируя пролиферацию эндотелия и интимы (утолщение комплекса интимы-медиа) [5]. Интересно отметить, что курение приводит не только к увеличению монооксида углерода, циркулирующего в крови, но и в ближайшие минуты после курения повышается циркуляция в крови измененных эндотелиальных клеток, то есть происходит процесс их «слущивания» [6]. Таким образом, вдыхания дыма приводит к острой (немедленной) эндотелиальной

дисфункции и слущиванию клеток эндотелия в ответ на воздействие никотина.

Можно предположить, что такие изменения в клетках эндотелия коронарных артерий, отвечающего за тонус, а потому и за объемный кровоток, не могут не сказаться в дальнейшем на клиническом состоянии пациента.

При этом следует помнить, что J. Vita [7] еще в 1992 г. показал, что у пациентов с минимальными клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС) в значимом проценте (> 30%) случаев возможна извращенная реакция на ацетилхолин, то есть вместо вазодилатации наступает вазоконстрикция. Кроме того, этот же автор отметил значимое усиление ответа на вазоконстрикторы, например на нордреналин. Для объяснения такого феномена обычно используют результаты работы E. Nabel (1988), изучавшего влияние холодовой пробы (то есть стимуляции симпатической системы) на коронарный кровоток [8]. Хорошо известно, что в ответ на холодовое воздействие происходит выброс катехоламинов в синапсах, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 10–30%. То есть катехоламины увеличивают работу сердца и скорость коронарного кровотока у здоровых людей, стимулируя β_1 -рецепторы. Параллельная стимуляция β_2 - и в последующем α_1 -рецепторов приводит к высвобождению оксида азота, что ведет к смене вазоконстрикции на вазодилатацию. Однако измененный эндотелий не может ответить адекватным выбросом оксида азота, что и приводит к выраженному преобладанию вазоконстрикции [3].

Таким образом, налицо все предпосылки для проведения серии пилотных исследований по оценке эффективности сердечно-сосудистых препаратов у курящих пациентов.

Цель исследования – сравнить эффективность двух ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), лизиноприла и квинаприла, по выраженности влияния на эндотелиальную дисфункцию и факторы риска у длительно курящих пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

¹ Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Москва.

² Российский университет дружбы народов, г. Москва.

³ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Научно-исследовательский институт кардиологии имени А.Л. Мясникова, г. Москва.

⁴ Городская клиническая больница № 4, г. Москва.

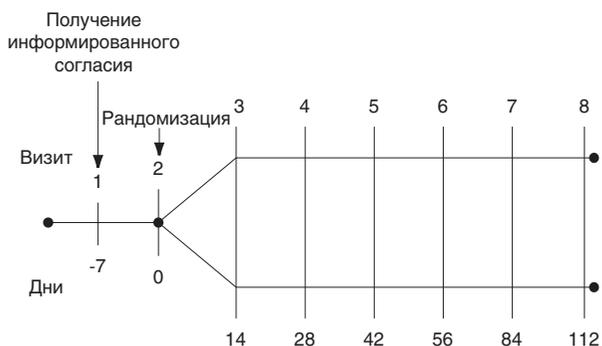


Рис. 1. Дизайн исследования

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Исследование открытое в параллельных группах, рандомизированное. Продолжительность периода наблюдения 112 дней – 8 визитов (рис. 1). Объем обследования пациентов представлен в таблице 1.

Рандомизация осуществлялась по таблице случайных чисел: четные числа соответствовали ветви квинаприла, нечетные – лизиноприла.

Критерии включения и невключения позволили сформировать популяцию пациентов с АГ и ИБС, но которые не получали терапии к началу исследования.

Скрининг осуществляли среди рабочих промышленных предприятий и лиц, обратившихся в поликлинику по поводу острых респираторных вирусных заболеваний. Скринированы 437 человек, включены в исследование – 115.

Этическая экспертиза осуществлялась этическим комитетом Российского государственного медицинского университета и локальным этическим комитетом Городской клинической больницы № 4.

Исследование проводили под контролем наблюдательного комитета: академика Г.И. Сторожакова, профессора Г.Е. Гендина, профессора И.И. Чукаевой, профессора О.А. Кисляка, члена-корреспондента РАМН В.В. Банина.

Для сравнения в исследование выбрали два иАПФ, имеющих принципиальное фармакологическое различие. Квинаприл обладает в 5,5 раза большей аффинностью к тканевому АПФ, чем лизиноприл. Кроме того, квинаприл обладает липофильностью, а лизиноприл нет [9].

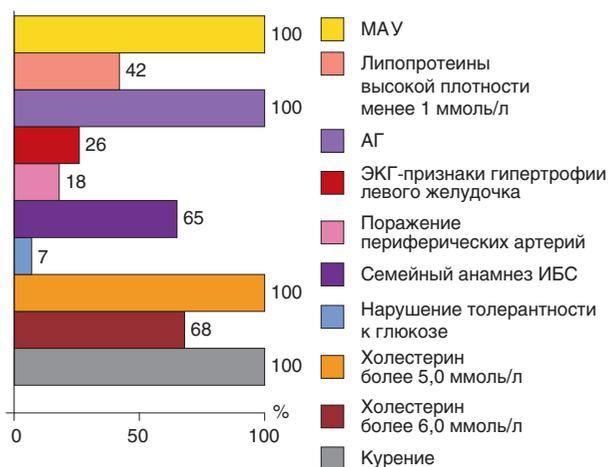


Рис. 2. Распространенность факторов риска ИБС в изучаемой популяции

Титрация препаратов: стартовую дозу квинаприла (20 мг/сут) на 14-й день повышали до 40 мг/сут, при недостижении уровня артериального давления (АД) менее 140/90 мм рт. ст. на 28-й день к терапии добавляли гидрохлортиазид (12,5 мг), доза которого на визите 5 могла быть увеличена до 25 мг. По аналогичной схеме титровали лизиноприл. Средняя доза квинаприла – 38,5 мг/сут, средняя доза лизиноприла – 19,4 мг/сут. Число пациентов на комбинированной терапии (исследуемый препарат с гидрохлортиазидом) составило 8 и 7 соответственно.

Клиническая характеристика пациентов

Данные, приведенные в таблице 2, показывают, что абсолютное большинство больных имели длительный анамнез АГ и курения. Обращает на себя внимание большое количество пациентов с наличием пассивного курения в детстве. Средняя же продолжительность активного курения составила приблизительно 25 лет. Большая часть пациентов имела идеальную массу тела (ИМТ) более 25 кг/м². Показатели теста Фагенстрема (7 баллов и более) свидетельствуют о высокой приверженности к курению. Среди включенных число пациентов, набравших 4 балла по тесту Фагенстрема, составило 100%, 5 баллов – 65%. В результате анализа данных лабораторных показателей (табл. 3) у всех

Таблица 1. Объем обследования пациентов

Параметр	Скрининг	Рандомизация	Титрация дозы исследуемых препаратов	Поддерживающая фаза		
				2 мес.	3 мес.	4 мес.
Номера визитов	Визит 1	Визит 2	Визиты 3, 4, 5	Визит 6	Визит 7	Визит 8
Сроки визитов (± 3 дня)	День 7-й	День 0-й	Дни 14, 28, 42-й	День 56-й	День 84-й	День 112-й
Получение информированного согласия	+					
Анамнез	+					
Физикальное обследование	+	+	+	+	+	+
Контроль массы тела	+	+		+	+	+
АД каузальное	+	+	+	+	+	+
Суточный мониторинг АД	+					+
ЭКГ	+					
Лабораторные исследования	+	+	+	+	+	+
Велоэргометрия	+					+
Определение МАУ (тест-полоски)	+					
Определение МАУ количественно (VCAM, ICAM)		+				+
Определение СПВ		+				+
Определение ПЗВД		+				+

Примечания: МАУ – микроальбуминурия, СПВ – скорость распространения пульсовой волны, ПЗВД – потокзависимая вазодилатация.

Критерии включения

1. Курение в течение более 10 лет. Количество сигарет, выкуриваемых в день, более 15.
2. Пациенты с мягкой и умеренной АГ, имеющие среднесуточные цифры АД < 180/110 мм рт. ст., но > 135/85 мм рт. ст. и казуальное АД > 140/90 мм рт. ст. и < 179/110 мм рт. ст.
3. Наличие МАУ (определение тест-полоской), отсутствие хронических заболеваний почек.
4. Общий холестерин сыворотки > 5 ммоль/л.
5. Стенокардия функционального класса, подтвержденная тестом велоэргометрии.
6. Возможность и желание подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения

1. Наличие в анамнезе каких-либо хронических заболеваний.
2. Пациент имеет алкогольную или лекарственную (наркотическую) зависимость, психическое заболевание или недееспособен.
3. Наличие манифеста сердечно-сосудистых событий.
4. Гиперкалиемия (уровень калия в крови > 5,5 ммоль/л).
5. Женщины до наступления менопаузы, не использующие адекватную контрацепцию.
6. Исходный уровень креатинина сыворотки крови, превышающий верхнюю границу нормы < 50%.

пациентов был отмечен высокий исходный уровень асептического воспаления (уровень С-реактивного белка [СРБ] более 5 мг/л и высокий уровень микроальбуминурии [МАУ]). Обращает на себя внимание высокая скорость распространения пульсовой

волны (СПВ) ($13,2 \pm 3,7$ м/с и $12,8 \pm 2,2$ м/с в группах квинаприла и лизиноприла). Выраженное поражение органа-мишени (сосуда) у пациентов, включенных в исследование, подтверждалось исходными значениями потокзависимой вазодилатации (ПЗВД). Абсолютное большинство пациентов (73%) были нон-дипперами.

Таким образом, для всех включенных в исследование пациентов был характерен повышенный риск сердечно-сосудистых событий (рис. 2). Риск по Фремингемской шкале составил:

- 10-20% – у 24% пациентов;
- 20-40% – у 68% пациентов;
- более 40% – у 8% пациентов.

Результаты исследования

Уровень АД

Исходный уровень АД составил $155 \pm 6/94 \pm 3$ мм рт. ст. в группе квинаприла и $156 \pm 5/95 \pm 2$ мм рт. ст. в группе лизиноприла. Как показано на рисунке 3, в обеих группах на фоне лечения снижались и систолическое АД (САД), и диастолическое АД (ДАД). В группе квинаприла САД снизилось на 27 мм рт. ст., ДАД – на 14 мм рт. ст., а в группе лизиноприла САД снизилось на 24,2 мм рт. ст., ДАД – на 11,9 мм рт. ст. Однако следует отметить, что полученное в группе квинаприла большее снижение САД и ДАД статистически недостоверно по сравнению с группой лизиноприла ($p > 0,05$). Кроме того, следует обратить внимание на изменение АД в течение суток (рис. 4) на фоне приема различных схем гипотензивной терапии. Так, на фоне приема квинаприла снижаются САД и ДАД, особенно в ночные и ранние утренние часы (24% нон-дипперов перешли в группу дипперов).

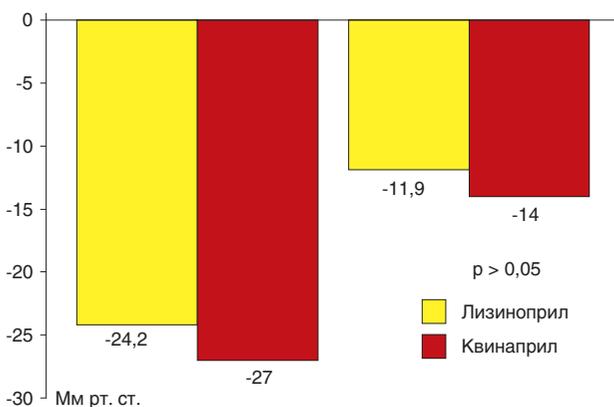


Рис. 3. Динамика АД

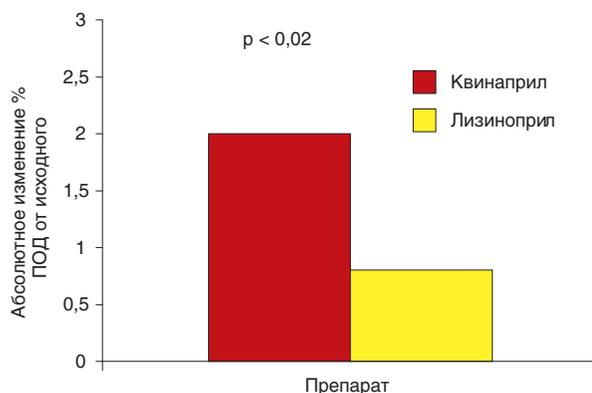


Рис. 5. Влияние на ПЗВД плечевой артерии

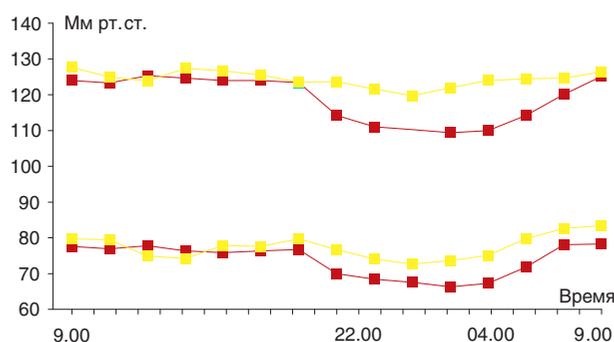


Рис. 4. Влияние препаратов на уровень среднего АД

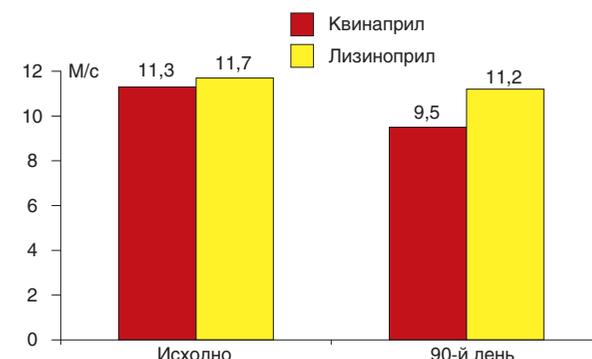


Рис. 6. Влияние на СПВ

Изменение ПЗВД

В обеих группах повышаются показатели ПЗВД: в группе квинаприла увеличение составило 2%, в группе лизиноприла – 0,7% ($p < 0,02$). Таким образом, квинаприл в большей степени оказывает влияние на ПЗВД, повышая ее уровень (рис. 5).

Изменение СПВ

Исходно средние значения СПВ в группе квинаприла составили $11,3 \pm 0,7$ м/с, а в группе лизиноприла – $11,7 \pm 0,2$ м/с, однако разница между этими показателями не была статистически достоверной ($p > 0,05$). В обеих группах отмечено уменьшение показателей СПВ. Уже на 90-й день наблюдения были получены статистически достоверные различия по группам: в группе квинаприла – $9,5 \pm 0,1$ м/с, в группе лизиноприла – $11,2 \pm 0,6$ м/с ($p = 0,025$) (рис. 6).

Изменение толерантности к физическим нагрузкам

При выполнении исходного нагрузочного теста у пациентов обеих групп клинически значимая депрессия сегмента ST определялась на 12-й минуте теста, что соответствовало нагрузке 100 Вт. Через 90 дней лечения у 46% пациентов группы квинаприла депрессия сегмента ST определялась на 17-й минуте выполнения теста, что соответствовало нагрузке 150 Вт, а у 64% больных проба оказалась «отрицательной». У 84% пациентов группы лизиноприла через 90 дней лечения депрессия сегмента ST

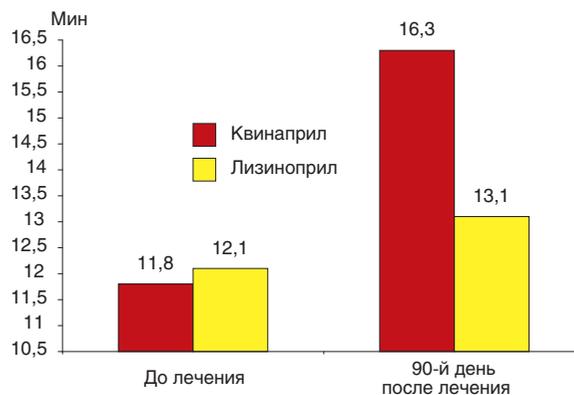


Рис. 7. Изменения толерантности к физическим нагрузкам

определялась на 15-й минуте теста, что соответствовало нагрузке 125 Вт, и только у 16% пациентов проба оказалась «отрицательной». Таким образом, на фоне терапии квинаприлом статистически достоверно увеличивается время развития ишемии миокарда при нагрузочных тестах (рис. 7).

Изменение уровня СРБ

В ходе всего периода наблюдения в обеих группах уровень СРБ был повышен ($7,3 \pm 0,4$ мг/л). Однако на фоне приема квинаприла отмечалась тенденция к еще большему росту уровня СРБ в крови (исходно – $7,5 \pm 0,5$ мг/л, на 90-й день наблюдения – $7,9 \pm 0,1$ мг/л). Аналогичная картина отмечена и в группе лизиноприла. Эти изменения не являются статистически достоверными и не могут быть объяснены с точки зрения имеющихся в настоящее время теорий. Вполне возможно, что столь высокий уровень СРБ просто характерен для курящих (рис. 8).

Изменение уровня МАУ

Исходный уровень МАУ в среднем составил: в группе квинаприла – $132,1 \pm 0,1$ мг/сут, в группе лизиноприла – $128,3 \pm 0,05$ мг/сут ($p > 0,05$). Как и следовало ожидать, на фоне применения гипотензивной терапии уровень МАУ снижался и составил: в группе квинаприла – $75,3 \pm 0,01$ мг/сут, в группе лизиноприла – $87,4 \pm 0,06$ мг/сут ($p = 0,033$). Таким образом, снижение уровня МАУ в группе квинаприла было статистически более значимым (рис. 9).

Изменения уровня холестерина

При оценке липидного спектра исходно и на фоне терапии изменений выявлено не было, за исключением тенденции к снижению уровня общего холестерина (ОХС)

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Группа квинаприла (n = 58)	Группа лизиноприла (n = 57)	P
Возраст, годы	$50,6 \pm 11,1$	$52,6 \pm 12,2$	0,36
Пол, м/ж	51/7	48/9	
Длительность АГ, годы*	$15,9 \pm 2,9$	$12,8 \pm 3,5$	0,0001
Среднее дневное АД, мм рт. ст.	$149 \pm 2/92 \pm 1$	$150 \pm 3/94 \pm 2$	> 0,05
Среднее ночное АД, мм рт. ст.	$135 \pm 1/86 \pm 2$	$136 \pm 2/85 \pm 1$	> 0,05
Среднее казуальное САД, мм рт. ст.	155 ± 2	156 ± 1	> 0,05
Среднее казуальное ДАД, мм рт. ст.	94 ± 3	95 ± 2	> 0,05
Детское пассивное курение, п/годы	27/14,5 ± 3,8	19/12,9 ± 4,9	> 0,05
Продолжительность курения, годы	$28,1 \pm 7,9$	$25,7 \pm 10,3$	0,163
Количество сигарет в сутки	$19,6 \pm 5,6$	$22,2 \pm 6,1$	0,019
Курят легкие сигареты	24	30	
Тест Фагенстрема, баллы	$7,3 \pm 0,9$	$6,9 \pm 1,3$	0,057
ИМТ, кг/м ²	$29,3 \pm 2,7$	$28,7 \pm 3,2$	0,279
Окружность талии м/ж, см	$104 \pm 9,8/95 \pm 12,1$	$101 \pm 8,8/99 \pm 10,8$	0,087/0,064
Уровень образования:			
высшее	4	2	
среднее	15	11	
неоконченное среднее	39	44	
Средний уровень потребляемых ккал в сутки	$2\ 873 \pm 321$	$2\ 589 \pm 407$	0,0001

Примечание: * – уточнялась при сборе анамнеза (среднее рассчитывали по устным данным пациентов).

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов (лабораторные показатели)

Показатели	Группа квинаприла	Группа лизиноприла
ОХС, ммоль/л	$6,2 \pm 0,9$	$6,0 \pm 1,1$
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	$4,0 \pm 0,7$	$4,2 \pm 0,5$
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	$0,75 \pm 0,2$	$0,65 \pm 0,35$
Триглицериды, ммоль/л	$2,3 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,2$
Глюкоза крови, ммоль/л	$4,5 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,3$
МАУ, мг/сут	$79,9 \pm 15,5$	$67,5 \pm 21,9$
Креатинин, мкмоль/л	$134,5 \pm 9,1$	$127 \pm 10,3$
СРБ, мг/л	$6,6 \pm 0,7$	$7,0 \pm 0,9$
VCAM, нг/мл	$291 \pm 23,3$	$267 \pm 20,9$
ICAM, мг/мл	$679 \pm 31,3$	$650 \pm 30,9$

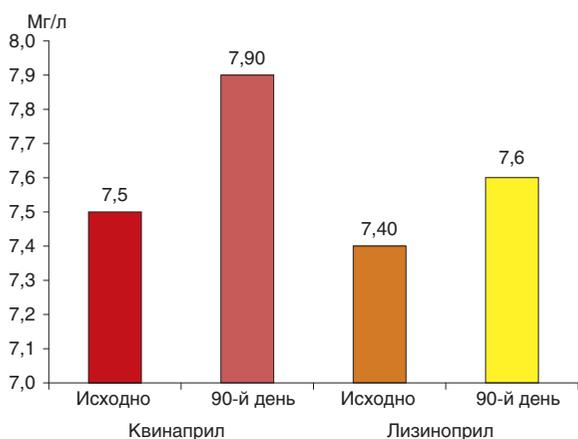


Рис. 8. Изменение уровня СРБ на фоне приема квинаприла и лизиноприла

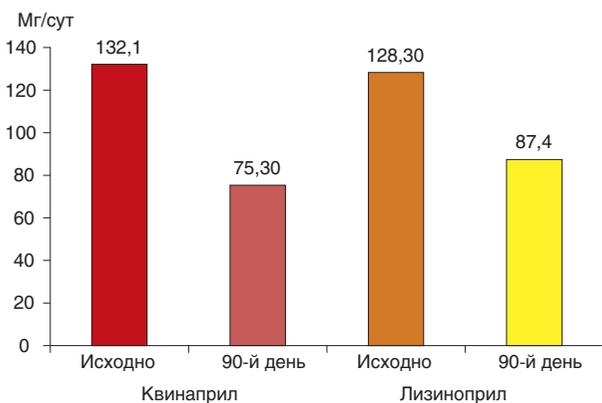


Рис. 9. Влияние на уровень МАУ квинаприла и лизиноприла

в группе квинаприла (исходно – $6,4 \pm 0,03$ ммоль/л, на 90-й день наблюдения – $5,7 \pm 0,03$ ммоль/л). Однако, по нашему мнению, полученные данные не могут являться доказательством такого влияния иАПФ, как снижение холестерина, и требуются повторные дополнительные исследования (рис. 10).

Обсуждение результатов

Медикаментозное влияние на эндотелиальную дисфункцию у курящих

В клинической кардиологии наблюдается диссонанс между количеством работ, посвященных изменению эндотелиальной функции у хронических курильщиков, и попытками ее медикаментозной коррекции. Поиск,

выполненный по критериям «рандомизированное контролируемое исследование с количеством обследованных включенных пациентов более 100», не выявил ни одного исследования. Таким образом, современный опыт основан на единичных работах с незначительным количеством пациентов. Следует признать, что нам не удалось обнаружить работ, посвященных изучению особенностей фармакокинетики препаратов у курящих пациентов. Единичные работы, как нам представляется, целесообразно разделить по принципу используемого препарата.

Ингибиторы АПФ

Работа R. Battler et al. основана на предположении о сходстве изменений эндотелия у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и у курящих [10]. Авторы предположили, что иАПФ, возможно, будет так же эффективен у длительно курящих и не имеющих АГ, как и у больных СД. В исследование включены 23 курящих пациента (средний возраст – 38 ± 12 лет), 13 из них получали лизиноприл в дозе 20 мг/сут. В соответствии с критериями отбора продолжительность курения была свыше 20 лет (в среднем 21 год, а количество выкуриваемых сигарет – 19 в день). Лечение продолжалось 8 недель. Эндотелиальную функцию оценивали по изменению объемного кровотока через предплечье при внутриаартериальном введении эндотелийзависимых и эндотелийнезависимых вазодилататоров, и эндотелийзависимого вазоконстриктора (ацетилхолин, нитропруссид и монометил-L-аргинин соответственно). Лизиноприл на 20% по сравнению с плацебо увеличил объемный кровоток в ответ на ацетилхолин, а также достоверно улучшил реакцию на вазоконстриктор. Таким образом, впервые было показано, что у хронических курильщиков, не имеющих других факторов риска, прием иАПФ достоверно улучшает функцию эндотелиальных клеток. Аналогичные данные были получены в работе S. Chalou [11]. Это сообщение приобретает конкретное прикладное клиническое значение, особенно в контексте работы M.P. Pellegrini [12], показавшего, что применение витамина С в дозе 1 г/сут в течение 35 дней не привело к улучшению исходного состояния эндотелия. А если учесть, что в работы R. Battler и M.P. Pellegrini были включены пациенты с исходно нормальным АД, то можно предположить, что функция эндотелия у курящих более чувствительна к уровню брадикинина (действие иАПФ), чем к действию антиоксидантов. При анализе воздействия

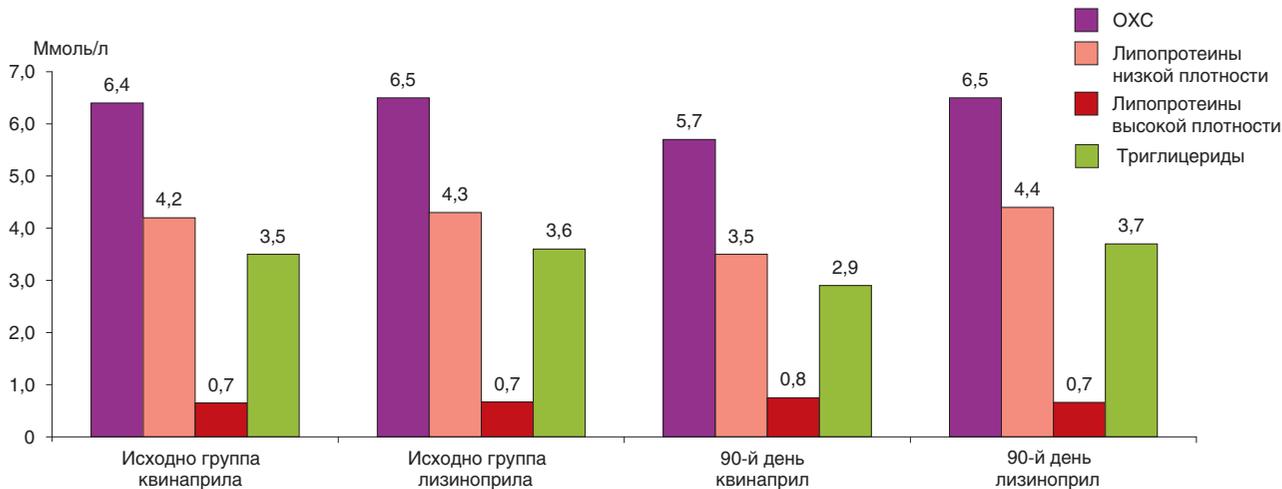


Рис. 10. Изменения показателей липидного спектра на фоне приема квинаприла и лизиноприла

витамина С нельзя исключить тот факт, что для влияния на эндотелий имеет значение способ введения препарата. Так, в работах Т.Н. Shindler и G.E. Drossos показано, что внутривенное введение витамина С обладает способностью улучшать функцию эндотелия коронарных артерий, даже превосходя по эффекту дилтиазем [13, 14]. Окажет ли этот факт влияние на смертность, предположить сложно, так как в исследованиях были использованы результаты, полученные на 60 (суммарно) пациентах, а в исследовании HPS (субпопуляция курящих пациентов с СД составила 2 970) не отмечено влияния на сердечно-сосудистые исходы 600 мг витамина С ежедневно в течение 5 лет.

С другой стороны, по-видимому, нельзя утверждать, что в популяции курящих и имеющих АГ будет получен результат, аналогичный описанному в работе R. Battler, при терапии иАПФ. Так, оказалось, что количество сердечно-сосудистых исходов достоверно различилось в зависимости от степени снижения ДАД. Однако если у больных с СД и гиперхолестеринемией снижение уровня ДАД (≥ 90 , ≥ 85 и ≥ 80 мм рт. ст.) приводило к снижению числа сердечно-сосудистых исходов, то у курильщиков наблюдалась обратная тенденция. И хотя это только ретроспективный субанализ в исследовании HOT [15], он делает актуальным вопрос, по крайней мере, о расчете безопасной скорости снижения АД у курящих пациентов.

В исследовании TREND оценивали влияние квинаприла в сравнении с плацебо на функцию эндотелия коронарных артерий у 129 больных с клиническими проявлениями ИБС. Для включения в исследование пациентам проводили коронароангиографию, в ходе которой оценивали реакцию коронарных артерий на вазодилататор ацетилхолин в различных концентрациях. Ангиографические и клинические признаки ИБС являлись основными для включения в исследование. После рандомизации часть пациентов ($n = 65$) получала квинаприл в дозе 40 мг/сут (1 прием) в течение 6 месяцев. Первичной точкой в исследовании была степень изменения по сравнению с исходными параметрами реакции коронарных артерий на ацетилхолин. Изменения оценивались в наиболее пораженных сегментах коронарных артерий через 6 месяцев в ходе второй коронароангиографии. На рисунке 11 показано, что в ходе лечения квинаприлом произошло существенное улучшение функционального состояния эндотелия коронарных артерий по сравнению с лечением плацебо. Так, у пациентов, получавших квинаприл, прирост

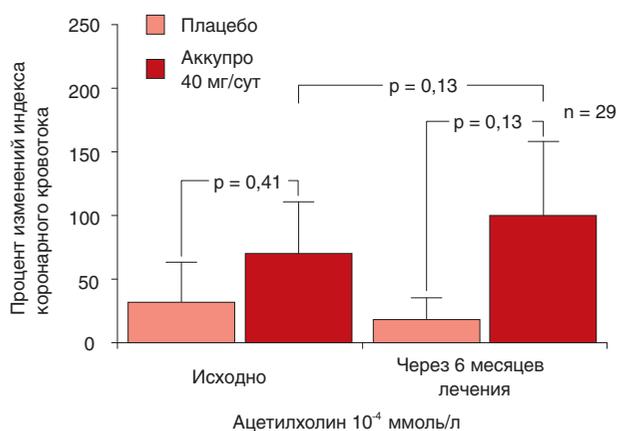


Рис. 11. TREND: влияние аккупро на микрососудистый коронарный кровоток

вазодилатации составил 4,5% по сравнению с прогрессирующим ухудшением этой реакции (то есть развитие стойкой парадоксальной реакции – вазоконстрикции в ответ на вазодилататор) у пациентов, получавших плацебо (-0,1%). Эти различия были зафиксированы при введении низких доз ацетилхолина – 10^{-6} ммоль/л. При введении больших доз ацетилхолина (10^{-4} ммоль/л) отмечены более выраженные различия в реакции коронарных артерий. Так, прирост вазодилатации составил 12%, а в группе плацебо развился более выраженный вазоспазм (-0,8%). На рисунке 12 представлены ангиограммы двух типичных пациентов из исследования TREND. На нем четко видны различия в реакции сегментов коронарных артерий на пиковую концентрацию ацетилхолина. На коронарных ангиограммах пациента группы плацебо видна парадоксальная реакция в ответ на ацетилхолин, в то время как у пациента группы квинаприла в ответ на введенный вазодилататор наступала адекватная вазодилатация. Таким образом, 6-месячное лечение квинаприлом привело к нормализации реакции коронарных артерий.

Особый интерес представило изучение кровотока в зонах миокарда, кровоснабжаемых измененными сегментами коронарных артерий, то есть микроциркуляция. У 29 пациентов в рамках субанализа оценивался микроциркуляторный кровоток [16]. Сопоставление изменений микроциркуляторного кровотока в ответ на воздействие ацетилхолина показало, что 6-месячная терапия квинаприлом (40 мг/сут) привела к 28-процентному его увеличению, в то время как в группе плацебо введение ацетилхолина вызывало парадоксальную реакцию, выразившуюся в 24-процентном снижении микроциркуляции ($p = 0,13$). Эти результаты выявили четко обозначенную тенденцию к улучшению эндотелиальной функции в микрососудах миокарда при терапии квинаприлом.

Суммируя эффект, проявившийся в достоверной вазодилатации макрососуда и увеличении суммарного объемного кровотока через микрососудистое русло, можно прийти к выводу, что квинаприл оказывает эндотелийвосстанавливающий эффект на всех уровнях коронарной артерии.

Ретроспективный анализ влияния квинаприла на функцию эндотелия у курящих пациентов убедительно показывает существующие различия между курящими и некурящими пациентами. Обобщенные показатели коронароангиограмм 23 курящих и 82 некурящих пациентов с интервалом в 6 месяцев основывались на анализе реакции сосуда в 105 наиболее измененных сегментах и анализе реакции во всех 300 сегментах коронарных артерий. Кроме



Рис. 12. TREND: сравнительные ангиограммы

характера ответа, изучался средний диаметр коронарной артерии в исходно измененных сегментах и усредненно по всей коронарной артерии. Важно отметить, что исходные данные в группах сравнения достоверно не различались. Через 6 месяцев у пациентов, получавших квинаприл, произошло улучшение показателей (как у курящих, так и некурящих) по сравнению с плацебо. Через 6 месяцев у некурящих, получавших плацебо, не произошло изменений сосудистой реакции (8,3 против 8,0%), в то время как у некурящих, получавших квинаприл, значительно ослабла реакция вазоконстрикции (2,7 против 13,2%). У курящих, получавших плацебо, отмечено усиление реакции вазоконстрикции с 17,2 до 21,7% ($p > 0,05$), у курящих же пациентов, получавших квинаприл, произошло значимое снижение вазоконстрикции – с 17,9 до 0,5% (!) ($p = 0,002$). На рисунке 12 четко видна вазодилатация в ответ на воздействие ацетилхолином у пациента, получавшего квинаприл, в то время как больной, получавший плацебо, продемонстрировал парадоксальную вазоконстрикцию в ответ на введение вазодилататора ацетилхолина.

Таким образом, влияние квинаприла было более выражено у пациентов с исходно более измененным эндотелием коронарных артерий, то есть разница между курящими (17,9%) и некурящими (13,2%) через 6 месяцев составила 4,7%!

Применение иАПФ оказалось эффективным при коррекции функции эндотелия. Эффект иАПФ, по-видимому, превосходит эффект антиоксидантов.

Антагонисты кальция

На сегодняшний день нам удалось обнаружить всего лишь одну работу К. Yamasaki, исследовавшего влияние нифедипина на функцию эндотелия у 10 хронически курящих пациентов без АГ и других факторов риска развития коронарной болезни сердца [17]. Нифедипин в дозе 20 мг/сут в течение 4 недель не привел к снижению АД и ЧСС по сравнению с исходными значениями, однако на этом фоне, начиная со второй недели лечения, произошло достоверное улучшение эндотелиальной функции. Прекращение приема препарата вернуло показатели объемного кровотока через предплечье к исходным значениям. Таким образом, в работе продемонстрирован четкий эффект влияния антагонистов кальция на функцию эндотелия, не зависящий от уровня АД.

Влияние антиагрегантов

Известно исследование К. Oida, изучавшего влияние цилостазола – антиагреганта, обладающего вазодилатирующим эффектом, который оценивался у 20 курящих (более 10 лет курения, свыше 10 сигарет в сутки) [18]. Введение препарата в дозе 150 мг/сут в течение 2 недель привело к значимому улучшению вазодилатирующей функции эндотелия. Достигнутый в ходе лечения эффект делал вазодилатацию у пациентов, получающих цилостазол, идентичной вазодилатации у некурящих. Однако при отмене препарата через 2 недели показатели вазодилатации возвращались к исходным значениям.

Влияние статинов

Не удалось обнаружить работ по оценке эффекта статинов на эндотелий у курящих. Единственным косвенным источником оценки эффективности такого влияния

статинов является исследование HPS [19]. Представляет интерес сопоставить эффект статинов и антиоксидантов на конечные сердечно-сосудистые исходы. В исследовании получены данные о влиянии статинов и антиоксидантов на пациентов с различной активностью курения. Антиоксиданты не оказали эффективного влияния на частоту сердечно-сосудистых исходов у курящих пациентов, статины были в среднем на 23% эффективнее. Нет данных о том, зависел ли этот эффект от уровня липопротеинов низкой плотности или уровня маркеров воспаления, однако абсолютно очевидно, что наибольший успех достигнут в группе прекративших курить, то есть не получавших прямого токсического воздействия на эндотелий. Действие статинов ослабевало по мере усиления курения, то есть увеличения потребления никотина.

Аналогичные данные приводит Н. Millionis, выполнивший метаанализ по оценке влияния статинов на курящих пациентов при первичной и вторичной профилактике [20]. Снижение риска летального исхода в группе курящих при первичной и вторичной профилактике было значительно ниже, чем в группе прекративших курить или не куривших. Тем самым создается впечатление, что монотерапия статинами будет менее эффективна как в рамках первичной, так и вторичной профилактики, чем комбинация статинов с другим вазопротектором.

В нашем исследовании впервые производилось прямое сопоставление двух иАПФ, различающихся по сродству к тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Квинаприл обладает достоверно большим сродством к тканевой РААС, чем лизиноприл, это различие привело к достоверно большему влиянию квинаприла на спектр суррогатных точек. Так, к числу наиболее важных различий следует отнести ПЗВД и влияние квинаприла на характер ночного АД. Можно предполагать, что курящий пациент, принимающий квинаприл, улучшая функцию эндотелия, снижает вероятность парадоксальной реакции коронарных артерий.

Литература

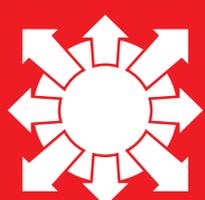
1. Онищенко Г.Г. Информационное письмо главного санитарного врача от 04.05.2000 // www.nonsmoking.ru.
2. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme // *Eur Heart J.* – 2001. – Vol. 22 (7). – P. 554-572.
3. Александров А.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Распространение курения среди врачей РФ // www.nonsmoking.ru.
4. Pittilo M.R. Cigarette smoking, endothelial injury and atherosclerosis // *Int J Exp Pathol.* – 2000. – Vol. 81 (4). – P. 219-230.
5. Hamasaki H., Sato J., Masuda H. et al. Effect of nicotine on the intimal hyperplasia after endothelial removal of the rabbit carotid artery // *Gen Pharmacol.* – 1997. – Vol. 28 (5). – P. 653-659.
6. Davis J.W., Shelton L., Eigenberg D.A. et al. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets // *Clin Pharmacol Ther.* – 1985. – Vol. 37 (5). – P. 529-533.
7. Vita J.A., Treasure C.B., Yeung A.C. et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85 (4). – P. 1390-1397.

Полный список литературы, включающий 20 пунктов, находится в редакции.

Статья впервые опубликована в журнале «Сердце», 2007, № 4, Т. 6, С. 2-7.

Печатается с разрешения редакции.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ?



АККУЗИД®

АККУПРО® 10 мг или 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг



Если монотерапии недостаточно...



Новые возможности статинов при сердечной недостаточности

Статины являются эффективными препаратами в коррекции липидного профиля у больных с ИБС, в профилактике сердечных приступов, они показали эффективность и у больных с сердечной недостаточностью (СН). Возникает вопрос: действительно ли действие статинов связано с их способностью влиять на липидный профиль или с какими-то другими свойствами?

Чтобы ответить на этот вопрос, научная группа во главе с К. Ramasubbu (Мэриленд, США) рассмотрела результаты 11 исследований, в которых участвовали более 120 тыс. пациентов с СН и применялись статины. Был проведен анализ смертности пациентов, определялось влияние статинов на течение СН различного генеза.

Метаанализ исследований показал, что у пациентов с СН, принимавших статины, уровень смертности снизился на 30%. Самый главный вывод метаанализа – этот показатель не зависел от вида СН.

«Ожидалось, что результаты будут лучше в группе пациентов с СН, связанной с ИБС, как следствие нормализации соотношения фракций холестерина и стабилизации атеросклеротической бляшки, однако эффективным оказалось и применение статинов у пациентов с неишемической СН», – отметила в своем докладе на ежегодной научной встрече Американского общества сердечной недостаточности К. Ramasubbu.

Статины (ингибиторы редуктазы HMG-CoA) могут значительно влиять на лечение СН путем воздействия на нелипидные механизмы, а именно:

- уменьшать повреждение клеток свободными радикалами в результате оксидантного стресса;
- нормализовать функционирование кровеносных сосудов и восстанавливать объем крови;
- снижать воспаление, что также может иметь значение в развитии СН.

К. Ramasubbu предостерегает, что эти потенциальные механизмы еще недостаточно изучены, отсутствуют результаты исследований, которые бы подтверждали их. Также имеются данные исследований, которые свидетельствуют о побочных эффектах статинов, негативно влияющих на пациентов с СН. Например, статины в определенных дозах приводят к увеличению бактериальных эндотоксинов, потенцируя воспаление, уменьшают продукцию селенопротеинов, которые часто вовлекаются в иммунный ответ, и могут блокировать функцию антиоксиданта кофермента Q10 – витаминopodobного вещества, играющего немаловажную роль в работе сердца.

Таким образом, к назначению статинов при СН необходимо подходить разумно, но ни в коем случае не отказываться от их использования. Следует подчеркнуть, что все результаты проведенных исследований требуют дополнительного подтверждения, что ожидается после завершения нескольких больших проспективных рандомизированных контролируемых плацебо исследований, таких как CORONA и GISSI-HF.

<http://docnews.diabetesjournals.org>

Новые данные в медикаментозном лечении сердечной недостаточности

Обнаружение гендерных отличий может стать причиной пересмотра принципов лечения СН

16-19 сентября в Вашингтоне состоялась 11-я ежегодная научная встреча Американского общества сердечной недостаточности, на которой специалисты обсуждали гендерные отличия в реакции на стандартную лекарственную терапию при сердечной недостаточности (СН). Различия между мужчинами и женщинами благодаря анатомическим и физиологическим особенностям существенны и в клиническом течении различных заболеваний. Например, от СН чаще умирают мужчины, чем женщины. Специфична для женщин и более выраженная реакция на терапию при СН, они лучше реагируют на лечение блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), чем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

В своем докладе J. Ghali из Уэйнского университета (Детройт, США) сообщил, что, по результатам лечения 20 тыс. пациентов, при назначении БРА у женщин были значительно ниже показатели смертности, чем при приеме

иАПФ, которые являются стандартом лечения СН у пациентов с артериальной гипертензией.

Ответа на вопрос, почему у женщин с СН показатели смертности ниже при приеме БРА, чем иАПФ, пока нет. И БРА, и иАПФ применяют для контроля артериального давления, уменьшения нейрогормональной активности, повышенной при СН. Препараты обеих групп ингибируют продукцию ангиотензина посредством различных механизмов.

J. Ghali также отметил, что похожие результаты получены и у мужчин, однако они, в отличие от женщин, лучше реагируют на прием иАПФ. Эти данные вызывают беспокойство, поскольку стандарты лечения СН не учитывают гендерных особенностей, рекомендуя в первую очередь назначение иАПФ. Основываясь на этих данных, J. Ghali предлагает, что рекомендации по лечению СН должны быть пересмотрены.

<http://docnews.diabetesjournals.org>

Редакция журнала «Практична ангіологія» приглашает авторов к сотрудничеству

Журнал публикует обзоры литературы, клинические лекции, рекомендации, результаты исследований, интересные клинические случаи.

Обращаем внимание на правила оформления статей, направляемых в редакцию:

- статья должна быть набрана на компьютере через 1,5 интервала, шрифтом Times, кеглем 12 на листе формата А4;
- объем статьи – до 15 страниц формата А4;
- материал представляется в электронном или печатном виде (с приложением копии на дискете);
- обязательны сведения об авторах статьи: фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение);
- препараты, указанные в статье, должны быть представлены в виде соответствующих им международных непатентованных названий; дозировки должны быть тщательно выверены, единицы измерения поданы в системе СИ;
- следует использовать только стандартные сокращения (аббревиатуры), не применять сокращений в названии статьи; полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если это не стандартная единица измерения);
- таблицы, графики, диаграммы и т. д. должны быть разработаны в программах пакета MS Office и иметь соответствующие ссылки в тексте;
- иллюстративный материал (рисунки, фотографии) даются отдельно в формате TIFF (CMYK или Grayscale, 300 dpi) или JPEG maximum quality, 300 dpi;

- к каждой иллюстрации (рисунку, таблице, графику, диаграмме и т. д.) делается подпись, при необходимости объяснены все цифровые и буквенные обозначения;
- статья должна содержать список цитируемой литературы, ссылки на литературу должны быть оформлены соответственно списку литературы в квадратных скобках;
- работы необходимо перечислять в алфавитном порядке согласно фамилии первого автора, в первую очередь подаются работы, напечатанные кириллицей, затем – латинским шрифтом;
- если цитируется несколько работ одного автора, их располагают в хронологическом порядке.

Все материалы, поступающие в редакцию, при необходимости редактируются и сокращаются. Редакция подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с ее содержанием. Полученные работы не возвращаются, статьи, ранее опубликованные или представленные для публикации в другие издания, не рассматриваются.

Просьба указывать электронный адрес для переписки, контактный телефон/факс.

Рукописи направлять по адресу:

03049, г. Киев,
ул. Богдановская, 10, офис 6,
редакция журнала «Практична ангіологія»,
тел.: (044) 587-5042, 587-5043.
E-mail: pm@health-ua.com

Медицинские справочники

читайте

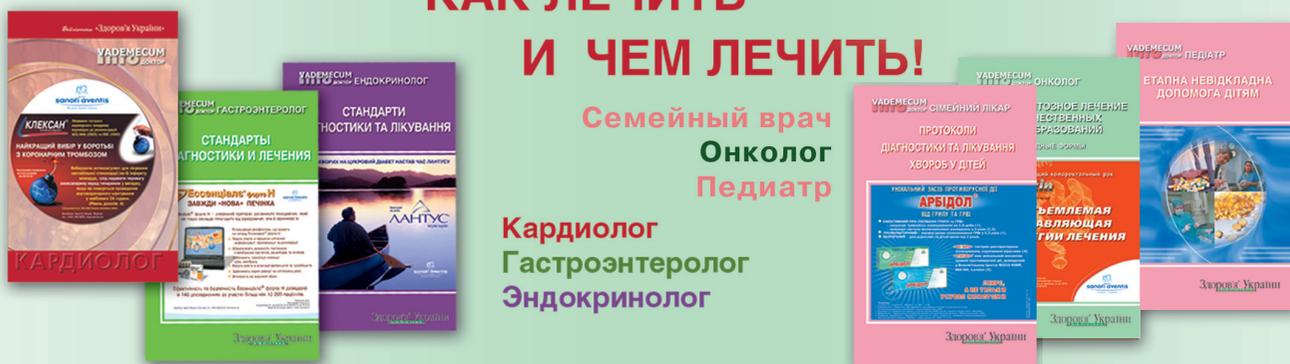
**КОМПЕТЕНТНО:
КАК ЛЕЧИТЬ**

И ЧЕМ ЛЕЧИТЬ!

Семейный врач
Онколог
Педиатр

Кардиолог
Гастроэнтеролог
Эндокринолог

Бібліотека
«Здоров'я України»



030449, Київ, вул. Богданівська, 10, оф. 12/2, ТОВ «Доктор-Медіа».
Довідки щодо придбання довідників за тел. (044) 587-50-46.

УВАГА! ПЕРЕДПЛАТА НА 2008 РІК!

Шановні читачі! Передплатити наші видання Ви можете у будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональному передплатному агентстві за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також в редакції Видавничого дому «Здоров'я України»

АКЦІЯ!

За умови редакційної передплати більш ніж одного примірника видання на рік Ви маєте можливість отримати безкоштовну передплату на будь-яке інше видання!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

«Медична газета «Здоров'я України – XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць/24 рази на рік

Вартість передплати на рік – 84,00 грн

Реквізити: ТОВ «Здоров'я України» р/р 26009301361468 Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153, код ЄДРПОУ 25276619

Практична ангіологія

Журнал «Практична ангіологія»
Про захворювання, в основі яких лежить ураження судин
Передплатний індекс – 94976

Періодичність виходу – 8 разів на рік

Вартість передплати на рік – 56,00 грн

Реквізити: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України» р/р 26003301361334

Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,
код ЄДРПОУ 30217352

НЕЙРО NEWS

Журнал «Нейро NEWS»
Для неврологів, психіатрів та лікарів загальної практики
Передплатний індекс – 96489

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 42,00 грн

Реквізити: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України» р/р 26003301361334

Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,
код ЄДРПОУ 30217352

Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

Журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»
Про функції імунної системи в норм та при патології,
алергію та інфекційні хвороби
Передплатний індекс – 94977

Періодичність виходу – 8 разів на рік

Вартість передплати на рік – 56,00 грн

Реквізити: ТОВ «Медіа-Агентство «Інфомедіа» р/р 26007301362049

Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,
код ЄДРПОУ 33145946

Медицинские аспекты здоровья женщины

Журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины»
Науково-практична інформація для широкого кола лікарів
Передплатний індекс – 95404

Періодичність виходу – 8 разів на рік

Вартість передплати на рік – 56,00 грн

Реквізити: ТОВ «Здоров'я України – XXI сторіччя» р/р 26007301361965

Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,
код ЄДРПОУ 32775808

Острые и неотложные состояния в практике врача

Журнал «Острые и неотложные состояния в практике врача»
Про гострі стани, що потребують невідкладної допомоги
Передплатний індекс – 95403

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 42,00 грн

Реквізити: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України» р/р 26003301361334

Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,
код ЄДРПОУ 30217352

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Журнал «Рациональная фармакотерапия»
Доказова медицина, ефективність
та безпечність сучасних ліків
Передплатний індекс – 96488

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 28,00 грн

Реквізити: ТОВ «Медіа-Агентство «Інфомедіа» р/р 26007301362049

Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,
код ЄДРПОУ 33145946

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ✓ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму за вказаними реквізитами в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати вибране видання та термін передплати;
- ✓ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників + вибраний преміальний примірник;
- ✓ вказати адресу доставки примірників.

Необхідні дані для доставки:

- ✓ прізвище, ім'я, по-батькові, спеціальність, вулиця, № будинку (корпус), № квартири, місто (район, область), індекс, телефон.

Наша адреса:

**Видавничий Дім «Здоров'я України», 03049, м. Київ, вул. Богданівська, 10, оф. 6
Телефон відділу передплати 8 (044) 455-92-00**