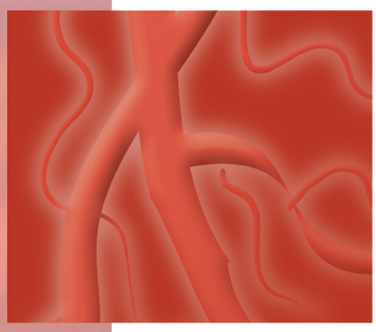
Red_kol.qxd 05.03.2008 11:44 Page 3



Практична ангіологія

ЗМІСТ

Рекомендації

Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (2007) 5

Погляд на проблему

Доказательная медицина. Насколько она доказательна?
В.А. Шульман 30

Нифедипин в лечении артериальной гипертонии у беременных: за и против
Н.К. Рунихина, Б.Я. Барт, О.Н. Ткачева 34

Огляд

Обновленные рекомендации AHA/ACC по ведению пациентов со стабильной стенокардией (2007)
В.И. Савченко 41

Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению аневризм брюшной части аорты
П.И. Никульников, Г.Г. Влайков, А.А. Гуч и др. 45

Лекція

Гострий коронарний синдром без стійкої елевації сегмента ST: діагностика та оцінка ризику
В.О. Шумаков 52

Зарубіжний досвід

Феномен резистентности к антитромбоцитарным препаратам
C. Patrono, B. Rocca 58

Практика

Эффективность догоспитальной тромболитической терапии у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST
В.К. Гринь, О.И. Столика, В.Б. Костогрыз 68

Клінічні дослідження

Агренокс® в системе реабилитации постинсультных больных пожилого возраста
С.М. Кузнецова, В.В. Кузнецов, Д.В. Шульженко и др. 74

Практическая ценность измерения ликворного давления в дифференциальной диагностике и прогнозе исхода геморрагического и ишемического инсульта в острейший период
М.М. Гуйтур, Н.М. Гуйтур, А.А. Шумейко 78

Дайджест

Распределение абдоминального жира влияет на развитие заболеваний сердца 67

Издательский дом «Здоровье Украины»
периодические издания для врачей

Здоров'я України
Медична газета
Подписной индекс 35272

Практична ангіологія
Подписной индекс 94976

Клінічна імунологія
Алергологія
Інфектологія
Подписной индекс 94977

Медицинские аспекты здоровья женщины
Подписной индекс 95404

Рациональная фармакотерапия
Научно-практический журнал для врачей
Подписной индекс 96488

Бібліотека «Здоров'я України»

НЕЙРО NEWS
Подписной индекс 96489

Острые и неотложные состояния в практике врача
Подписной индекс 95403

www.health-ua.org

Red_kol.qxd 05.03.2008 13:59 Page 4

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
Вадим Финаев

Менеджеры 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 05. 03. 2008
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.
Защищено авторским правом.

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

www.angio.health-ua.com

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

Панькив Владимир Иванович
Д.м.н., профессор, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (г. Киев)

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)

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 5

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)

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 5 (10), 6 (11), 2007.

7. Терапевтический подход при особых состояниях

7.1 Пожилой возраст

У пациентов пожилого возраста доказана польза антигипертензивной медикаментозной терапии в виде снижения СС заболеваемости и смертности независимо от того, имеют ли они систолическо-диастолическую или изолированную систолическую АГ [294, 471]. Это было доказано в значительном количестве рандомизированных исследований, которые включали пациентов в возрасте 60 лет и старше. Метаанализ этих исследований показал, что уменьшение числа фатальных и нефатальных СС событий, также как и инсульта, наблюдалось при лечении пациентов в возрасте 80 лет и старше, хотя показатель общей смертности не снижался [599]. Снижение заболеваемости, но не смертности у пациентов старческого возраста недавно подтверждено в пилотном исследовании HYVET [600].

В рандомизированных контролируемых исследованиях, которые показали пользу антигипертензивного лечения в сравнении с плацебо или отсутствием лечения у больных пожилого возраста с систолическо-диастолической АГ, в качестве терапии первой линии использовали либо диуретик, либо β-блокатор [281, 282, 287, 288]. Данные последнего метаанализа свидетельствуют, что у лиц пожилого возраста β-блокаторы могут иметь менее выраженный эффект относительно предотвращения СС событий, чем диуретики, но у многих из этих пациентов диуретики и β-блокаторы использовались вместе [601]. В исследованиях у больных с изолированной систолической АГ препаратами первой линии были диуретик [280] или дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов [284]. Лечение препаратами антагонистов кальция более позднего поколения было изучено в двух китайских исследованиях, одно из которых рассматривало систолическо-диастолическую АГ [285], а другое – изолированную систолическую [286], при этом для распределения больных использовался принцип альтернативы, а не рандомизация. Во всех этих исследованиях активная терапия имела преимущество перед плацебо или отсутствием лечения. Эффективность других классов антигипертензивных препаратов изучалась только в тех исследованиях, в которых более «новые» препараты сравнивались с более «старыми». В исследовании STOP-2 [314] показано, что частота развития СС событий у лиц пожилого возраста, страдающих АГ, которые были рандомизированы по лечению антагонистом кальция, иАПФ или стандартной терапией диуретиком или β-блокатором, была одинаковой, в исследовании

Итоговые положения: антигипертензивное лечение у пациентов пожилого возраста

Рандомизированные исследования у больных с систолическо-диастолической или изолированной систолической АГ в возрасте старше 60 лет показали, что с помощью антигипертензивного лечения может быть достигнуто достоверное уменьшение СС заболеваемости и смертности.

Медикаментозное лечение может быть начато с тиазидных диуретиков, антагонистов кальция, антагонистов рецепторов ангиотензина, иАПФ и β-блокаторов в соответствии с общими рекомендациями. Исследования, специально посвященные изучению эффективности лечения изолированной систолической АГ, показали преимущество тиазидных диуретиков и антагонистов кальция, однако субанализ других исследований показал также эффективность антагонистов рецепторов ангиотензина.

Начальные дозы и последующее их титрование должны быть постепенными из-за большей вероятности развития побочных эффектов, особенно у пациентов пожилого возраста и ослабленных.

Целевой уровень АД такой же, как и для молодых пациентов – менее 140/90 мм рт. ст. и ниже, если больной переносит лечение удовлетворительно. Для многих пациентов пожилого возраста необходимы два препарата или более для эффективного контроля АД и достижения снижения САД менее 140 мм рт. ст., что может вызвать трудности на практике.

Медикаментозное лечение должно учитывать факторы риска, специфику ПОМ, сопутствующие СС и некардиальные сосудистые заболевания, которые часто встречаются у людей пожилого возраста. Из-за повышенного риска ортостатической гипотензии следует также во всех случаях измерять АД в положении стоя.

Для пациентов в возрасте 80 лет и старше доказательства пользы антигипертензивного лечения пока остаются необоснованными. Однако нет никаких причин для прерывания успешной и хорошо переносимой терапии при достижении пациентом 80-летнего возраста.

Recomend_3.qxd 05.03.2008 13:11 Page 6

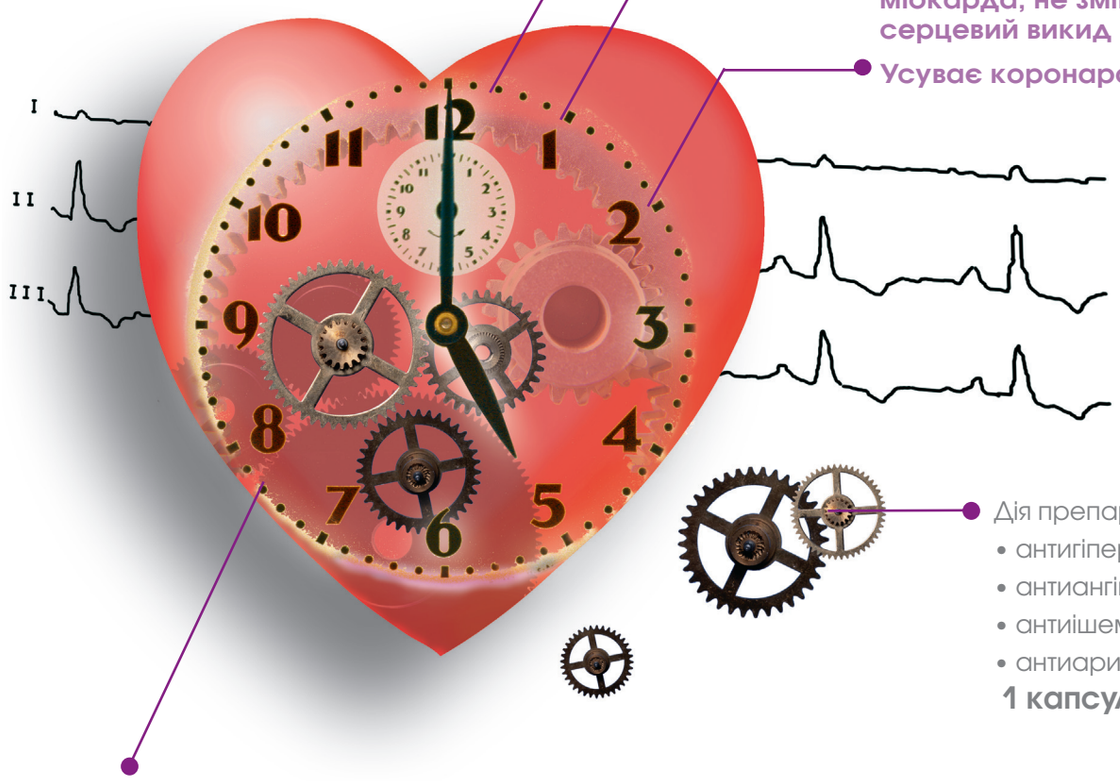
ЗАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД»

Селективний блокатор кальцієвих каналів

ВЕРАТАРД 180

(Верапамілу гідрохлорид)

Капсули з пролонгованою дією, що містять пелети



- Усуває невідповідність між потребою і постачанням кисню до серця
- Зменшує скорочуваність міокарда, не змінюючи суттєво серцевий викид
- Усуває коронароспазм

Дія препарату:
- антигіпертензивна
- антиангінальна
- антиішемічна
- антиаритмічна

1 капсула на добу

Ефективне лікування артеріальної гіпертензії, а також профілактика нападів стенокардії та суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії

Реєстр. свід. UA/3845/01/01 від 09.11.05

**Україна, 03134, Київ,
вул. Миру, 17, тел.: (044) 205-41-23 (консультації),
(044) 402-76-36 (збут), www.bhfz.com.ua**

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 7

ALLHAT в подгруппе пациентов старше 65 лет [322] также установлено, что диуретик, антагонист кальциевых каналов и иАПФ в одинаковой степени снижают частоту СС событий. В исследовании LIFE [332] показано, что у больных АГ в возрасте 55-80 лет с наличием ГЛЖ антагонист рецепторов ангиотензина лозартан был эффективнее в снижении СС событий, особенно инсульта, чем β-блокатор атенолол, и эти данные были справедливы у больных с изолированной систолической АГ [602]. В исследовании SCOPE [307] продемонстрировано снижение частоты нефатальных инсультов в группе пациентов с АГ старше 70 лет при использовании антагониста рецепторов ангиотензина кандесартана по сравнению с группой, получавшей антигипертензивное лечение без кандесартана. Анализ подгруппы пациентов с изолированной систолической АГ в исследовании SCOPE показал достоверное (на 42%) уменьшение частоты инсультов у лиц, принимавших кандесартан [603]. Таким образом, польза лечения больных АГ пожилого возраста была доказана, как минимум, у одного представителя из нескольких классов препаратов: диуретиков, β-блокаторов, антагонистов кальция, иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина. Поэтому стратегия выбора антигипертензивного лечения в зависимости от возраста еще недостаточно обоснована [344].

Начальная стратегия антигипертензивного лечения у лиц пожилого возраста должна соответствовать общим рекомендациям. Перед началом и на протяжении лечения измерение АД всегда следует проводить как в положении сидя, так и стоя, поскольку у таких пациентов повышенный риск постуральной гипотензии может быть усилен антигипертензивными препаратами [604]. Пациенты пожилого возраста чаще, чем молодые, имеют другие факторы риска, ПОМ и ассоциированные СС или некардиальные сосудистые клинические заболевания. Это означает, что выбор препарата для начала лечения должен точно соответствовать индивидуальным характеристикам пациента. К тому же многим пациентам для контроля АД будут необходимы два препарата или более, поскольку именно у лиц пожилого возраста часто особенно трудно добиться снижения САД менее 140 мм рт. ст. [492, 605].

Остается неясным вопрос, какой оптимальный уровень ДАД может быть достигнут на фоне лечения. В проспективном анализе данных исследования SHEP изучено значение уровня ДАД, достигнутого на фоне лечения у больных с изолированной систолической АГ [606]. Был сделан вывод, что достигнутое ДАД менее 70 мм рт. ст., и особенно менее 60 мм рт. ст., указывает на группу высокого риска, имеющую более неблагоприятные исходы. Авторы пришли к выводу, что такой результат, возможно, обусловлен передозировкой. Однако в исследовании Syst-Eur не получено доказательств вреда снижения ДАД до 55 мм рт. ст. (данные о достигнутых более низких значениях неполные), кроме случаев наличия в анамнезе ИБС в начале исследования [607]. Кроме того, в том же исследовании показано, что низкое ДАД ассоциировалось с повышением риска смерти от несердечно-сосудистых причин также и в группе плацебо, что свидетельствует о наличии дополнительного риска у этих пациентов, не связанного с передозировкой. Повышение риска СС и несердечно-сосудистой смертности при уровне ДАД и САД менее 60 и 120 мм рт. ст. соответственно показано в метаанализе, включавшем данные нескольких тысяч пациентов [487]. Это позволяет предположить обратную причинную связь, то есть изначально высокий риск может быть причиной чрезмерного снижения АД на фоне лечения, а не наоборот. Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы определить, насколько с точки зрения безопасности следует снижать АД у пациентов пожилого возраста и особенно у тех, у которых исходные уровни ДАД могут быть нормальными для получения оптимального контроля при лечении изолированной систолической АГ.

7.2 Сахарный диабет

СД представлен в двух различных формах: «тип 1», который встречается у более молодых лиц и характеризуется разрушением β-клеток и полным дефицитом инсулина, и «тип 2», который более характерен для пациентов среднего и старшего возраста и проявляется снижением способности инсулина поддерживать транспорт глюкозы через мембрану клеток скелетных мышц, при этом могут иметь место и секреторные дефекты инсулина [168]. Более распространенной формой заболевания является СД 2-го типа, который встречается

Итоговые положения: антигипертензивное лечение у больных СД

По возможности интенсивное нефармакологическое лечение должно поощряться у всех больных СД, при этом особое внимание следует уделять снижению массы тела и сокращению потребления соли при СД 2-го типа.

Целевым уровнем АД является значение менее 130/80 мм рт. ст., и антигипертензивное медикаментозное лечение может быть начато, когда уровень АД еще находится в высоком нормальном диапазоне.

Для снижения АД могут применяться все эффективные и хорошо переносимые препараты. Часто необходима комбинация из двух препаратов или больше.

Имеющиеся в наличии доказательства свидетельствуют о том, что снижение АД также оказывает протекторный эффект на развитие и прогрессирование поражения почек. При этом дополнительный протекторный эффект можно получить при применении блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (антагонистов рецепторов ангиотензина или иАПФ).

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы должны быть обязательным компонентом комбинированного лечения, им также отдают предпочтение при использовании монотерапии.

При наличии микроальбуминурии следует назначать медикаментозное лечение также и тогда, когда исходный уровень АД находится в высоком нормальном диапазоне. Предпочтение необходимо отдавать использованию блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, которые обладают выраженным антипротеинурическим эффектом.

Стратегия лечения должна рассматривать воздействие на все факторы СС риска, в том числе и применение статинов.

Из-за большей вероятности постуральной гипотензии АД также следует измерять и в положении стоя.

Recomend_3.qxd 05.03.2008 14:19 Page 8

приблизительно в 10-20 раз чаще, чем инсулинзависимый СД 1-го типа. У больных СД 2-го типа АГ встречается в 70-80% случаев [453].

Достоверно установлено, что сочетание АГ и СД любого типа существенно увеличивает риск развития поражения почек и других органов, ведет к большей частоте развития инсультов, ИБС, СН, заболеваний периферических артерий и СС смерти [454]. Как уже указывалось в разделе 3.6.3, наличие микроальбуминурии является ранним маркером заболевания почек [245] и индикатором повышенного СС риска [178, 186, 248]. Данные о протекции от СС заболеваний с помощью антигипертензивного лечения у больных СД 1-го типа ограничены, однако есть доказательства того, что стандартное лечение и применение иАПФ замедляют прогрессирование нефропатии [434, 608].

При СД 2-го типа снижение АД имеет выраженный защитный эффект против СС событий независимо от используемых препаратов [296, 609] (см. раздел 4.4). В контролируемых плацебо исследованиях с положительными результатами использовались диуретики (часто в комбинации с β-блокаторами), антагонистами кальция и иАПФ. Это позволило сделать заключение, что даже при СД уменьшение риска развития СС событий в значительной степени происходит от снижения АД самого по себе. Недавний метаанализ показал, что более низкое целевое АД может привести к большей пользе в плане снижения риска СС заболеваний при СД 2-го типа, чем у пациентов без диабета [296]. Доказательства, рассмотренные в разделах 5.1 и 5.2, поддерживают рекомендации начинать лечение, когда уровень АД находится в диапазоне высокого нормального и снижать АД до значений менее 130/80 мм рт. ст. Насколько способно снижение уровня АД задержать развитие диабетической нефропатии, на настоящий момент достоверно не установлено (см. раздел 4.5.4).

В нескольких контролируемых рандомизированных исследованиях при СД 2-го типа показано, что некоторые антигипертензивные препараты могут иметь специфические свойства в отношении защиты почек, которые могут усилить протекторный эффект, связанный со снижением только АД. Имеются доказательства преимуществ антагонистов рецепторов ангиотензина и иАПФ, которые особенно выражены в предотвращении развития и уменьшения выраженности микроальбуминурии и протеинурии (см. раздел 4.5.4).

В заключение следует отметить, что всем пациентам с СД 2-го типа следует рекомендовать снижение АД менее 130/80 мм рт. ст. Необходимо внедрить интенсивные меры по модификации образа жизни, обращая особое внимание на ограничение употребления калорийной пищи и увеличение физической нагрузки, что способствует уменьшению массы тела, поскольку избыточный вес и ожирение часто наблюдаются при СД 2-го типа, а снижение массы тела приводит к дополнительному снижению АД и снижению толерантности к глюкозе [168]. Антигипертензивные препараты следует назначать, когда уровень АД находится в высоком нормальном диапазоне, а также при наличии микроальбуминурии [319, 473-475]. В принципе могут быть рекомендованы любые антигипертензивные препараты, но нужно иметь в виду, что эффективный контроль АД при СД затруднен и что часто необходима комбинация из двух препаратов или более. Бета-блокаторы и тиазидные диуретики не могут быть рекомендованы в качестве препаратов первого выбора, поскольку они могут ухудшить инсулинорезистентность и привести к необходимости повышения доз или количества антидиабетических средств [316, 331]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что при наличии микроальбуминурии или диабетической нефропатии лечение следует начинать или обязательно включать препараты, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему. Последние данные о том, что при СД 2-го типа ингибирование АПФ предотвращает появление микроальбуминурии [432], дают возможность рекомендовать иАПФ в качестве начального профилактического вмешательства против нефропатии. Согласно данным исследования CARDS, дополнительно следует рекомендовать липидоснижающие препараты: показано, что у больных СД наблюдается дополнительная польза от тщательного контроля этих показателей [610].

Итоговые положения: антигипертензивная терапия у пациентов с нарушениями функции почек

Почечная дисфункция и почечная недостаточность ассоциированны с очень высоким риском СС осложнений.

Защита от прогрессирования почечной дисфункции имеет два основных требования:

- строгий контроль АД (менее 130/80 мм рт. ст. и даже ниже, если протеинурия составляет более 1 г/сут);
- максимально возможное уменьшение протеинурии до состояния, приближенного к нормальным значениям.

Для достижения целевого уровня АД обычно требуется комбинированная терапия несколькими антигипертензивными препаратами, включая петлевой диуретик.

Для уменьшения протеинурии необходимо назначение блокаторов рецепторов ангиотензина, а также иАПФ или комбинации из этих средств.

Имеются противоречивые данные относительно того, оказывает ли блокада ренин-ангиотензиновой системы специфический лечебный эффект для предотвращения или замедления нефросклероза у больных АГ без СД, протеинурии, за исключением афроамериканской расы. Однако включение одного из этих препаратов как компонента комбинированной терапии, необходимой у таких пациентов, является вполне обоснованным.

Комплексное терапевтическое воздействие (статины, антигипертензивная и антитромбоцитарная терапия) часто используют при лечении больных с поражением почек, поскольку при этом состоянии риск развития СС осложнений чрезвычайно высок.

7.3 Цереброваскулярные заболевания

7.3.1 Инсульт и ТИА

В рекомендациях ESH/ESC (2003) уже были представлены доказательства пользы антигипертензивной терапии у больных с инсультом или ТИА в анамнезе. Они основаны на результатах двух двойных слепых контролируемых плацебо рандомизированных исследований (PATS с использованием диуретика индапамида [289] и PROGRESS с использованием иАПФ периндоприла

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 9

преимущественно в комбинации с индапамидом [283]). Оба исследования продемонстрировали уменьшение числа случаев повторного инсульта у активно леченых пациентов приблизительно на 30%. В обоих исследованиях показана польза как у больных АГ, так и у лиц с нормальным уровнем АД в начале исследования. Также в исследовании HOPE в подгруппе пациентов с инсультом в анамнезе наблюдалась тенденция к благоприятному влиянию иАПФ в сравнении с плацебо [611]. Таким образом, снижение АД является эффективной стратегией вторичной профилактики у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, даже если исходное АД ниже 140/90 мм рт. ст. (см. раздел 5.1).

Начиная с публикации рекомендаций в 2003 г., накопленные данные позволили прояснить роль антигипертензивной терапии у лиц с цереброваскулярными заболеваниями. Дополнительный анализ данных исследования PROGRESS показал, что польза лечения касается предотвращения как ишемического, так и геморрагического инсультов [283], и ее степень пропорциональна величине снижения АД [480]. В этом исследовании комбинированное лечение периндоприлом и индапамидом снизило САД на 12,3 мм рт. ст., и при этом наблюдалось уменьшение количества инсультов на 43% (на 36% – ишемического инсульта и на 76% – геморрагического), в то время как монотерапия периндоприлом привела лишь к небольшому снижению САД и показала недостоверное (5%) снижение частоты инсультов. Целевой уровень АД, которого необходимо достичь, чтобы получить максимальную пользу у больных после перенесенного инсульта и ТИА, точно пока не известен, хотя ретроспективный анализ исследования PROGRESS [480] показывает, что целевое систолическое давление должно быть ниже 130 мм рт. ст.

На сегодня имеется достаточно данных об эффективности применения антагонистов рецепторов ангиотензина. Анализ подгруппы в исследовании SCOPE показал существенное сокращение числа случаев инсультов и основных СС событий у больных с инсультом в анамнезе, которых лечили кандесартаном, по сравнению с показателями контрольной группы плацебо [612]. В исследовании MOSES [333] (см. раздел 4.4.4) у пациентов с АГ и предшествующими цереброваскулярными событиями в результате лечения антагонистом рецепторов ангиотензина эпросартаном количество случаев СС событий было на 31% меньше, чем у больных, принимавших антагонист кальция нитрендипин, однако снижение частоты развития повторных инсультов (на 12%) не достигло уровня статистической значимости. Если роль снижения АД хорошо установлена и не подлежит сомнению, то сравнительная эффективность различных классов антигипертензивных препаратов в предотвращении повторных инсультов требует проведения дальнейших исследований.

Для формулировки рекомендации с достаточным уровнем доказательности и определения наиболее подходящего метода снижения АД при остром инсульте пока недостаточно информации. На основе данных отдельных клинических и патофизиологических исследований следует полагать, что нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения при остром инсульте (особенно вокруг области инфаркта или в зоне геморрагии), показано, что быстрое снижение АД может привести к недостаточной перфузии области пенумбры и распространению участка повреждения [613]. Однако в недавнем исследовании, включавшем 339 больных АГ, применение кандесартана с первого дня после инсульта достоверно и значительно сократило общую смертность на протяжении 12 месяцев. Также уменьшилась и частота развития СС событий [614]. Поскольку кандесартан использовался в обеих группах лечения, исключая несколько первых дней, в течение которых только одна группа получила антагонист рецепторов ангиотензина, этот факт может свидетельствовать о том, что защитный эффект не зависел от последующего контроля, а также о том, что этот эффект возник благодаря более быстрому обеспечению контроля АД. Для более отчетливого понимания ситуации необходимо проведение дальнейших рандомизированных исследований, посвященных контролю АД при остром инсульте, и в настоящее время некоторые из них продолжаются [615, 616]. До появления полной картины необходимо с осторожностью снижать АД в первые часы после инсульта, следует также помнить, что повышенное АД, которое часто наблюдается в этом состоянии, в последующие дни

Итоговые положения: антигипертензивное лечение пациентов с цереброваскулярными заболеваниями

У больных с инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе антигипертензивное лечение значительно уменьшает частоту повторных инсультов, а также снижает связанный с ним высокий риск развития сердечных осложнений.

Антигипертензивное лечение также благоприятно воздействует как на больных с повышенным уровнем АД, так и на пациентов, уровень АД которых находится в пределах высокого нормального диапазона. Целевым является значение АД менее 130/80 мм рт. ст.

Поскольку данные исследований свидетельствуют о том, что польза от лечения в значительной степени зависит непосредственно от снижения АД, в этом случае могут использоваться все доступные препараты и их рациональные комбинации. Пробные данные были в основном получены с иАПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина в сочетании с другим лечением или при назначении дополнительно к диуретикам и стандартной терапии, однако для доказательства их специфического цереброваскулярного протекторного эффекта необходимо собрать большее количество фактов.

На сегодняшний день нет доказательств того, что снижение АД имеет положительное действие при остром инсульте, и их поиск продолжается. До того как будет получено больше доказательств, антигипертензивное лечение должно начаться через несколько дней после инсульта, когда клиническое состояние пациента стабилизируется. Необходимы дополнительные исследования в этой области, поскольку нарушения когнитивной функции определяются у 15% и деменция у 5% таких пациентов в возрасте старше 65 лет.

В обсервационных исследованиях показано, что снижение когнитивных функций и частота возникновения деменции имели определенную взаимосвязь с уровнем АД. Имеются доказательства того, что с помощью антигипертензивного лечения развитие этих состояний может быть частично замедлено.

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 10

спонтанно снижается [614]. С другой стороны, значительное повышение АД может представлять угрозу для жизни у тяжелых пациентов, и поэтому его быстрое снижение необходимо при наличии отека легких, расслоения аневризмы аорты и свежего инфаркта миокарда. При любых обстоятельствах АД должно снижаться постепенно при условии тщательного контроля.

7.3.2 Нарушение когнитивных функций и деменция

Данные нескольких обсервационных исследований показали, что высокое АД ассоциируется с нарушением когнитивных функций как у больных с повышенным АД, так и у пациентов с АГ в анамнезе, а некоторые формы деменции встречаются значительно чаще, чем у лиц с нормальным АД [270-272]. Известно, что высокое АД приводит к поражению мелких сосудов, которые несут ответственность за развитие лакунарных инфарктов и повреждения белого вещества мозга, оба эти нарушения чаще встречаются у больных АГ и ассоциируются с когнитивными нарушениями [270, 617-620].

На сегодня убедительно доказано, что снижение АД связано с уменьшением риска инсульта, в то же время влияние снижения давления на более мягкие формы цереброваскулярных заболеваний, такие как повреждение белого вещества, когнитивная дисфункция и прогрессирующая деменция, доказано в меньшей степени. В разделе 4.5.3 уже приводились данные метаанализа, в котором рассматривались результаты последних исследований, изучавших влияние антигипертензивной терапии в сравнении с плацебо на различные когнитивные функции [406]. Показано, что во всех случаях снижения АД отмечено небольшое улучшение когнитивных функций и памяти, но не было заметного улучшения способности к обучению. Когнитивные нарушения у лиц, страдающих АГ, могут рассматриваться как показания для снижения АД, но необходимы дополнительные исследования в этой области, потому что указанные данные – предварительные, а когнитивная дисфункция присутствует приблизительно у 15% пациентов в возрасте от 65 лет, в том числе деменция у 5%, а у лиц старше 85 лет эти показатели доходят до 25% [621].

7.4 Ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность

Больные ИБС часто имеют повышенные значения АД или АГ в анамнезе [622], а после перенесенного инфаркта миокарда риск развития последующего фатального или нефатального коронарного события выше, если уровень АД остается повышенным [623, 624]. В контролируемых плацебо или активно рандомизированных исследованиях сразу же после инфаркта миокарда или через некоторое время после него показано, что назначение некоторых β-блокаторов, иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина приводило к достоверному уменьшению СС заболеваемости или смертности [340, 341, 482, 483, 625]. Во многих случаях дизайн исследования фокусировался на изучении прямых органопротекторных свойствах препаратов, а не на снижении АД непосредственно, и поэтому в некоторых из этих исследований данные об изменениях АД не сообщались. Если же изменения значений АД были известны, то оказывалось, что АД было ниже в группе активно леченых пациентов, поэтому трудно определить, связана польза непосредственно с действием препарата или же с изменением уровня АД. Независимо от механизмов имеются отчетливые доказательства в пользу применения антигипертензивных препаратов, таких как β-блокаторы, иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина у больных после перенесенного инфаркта миокарда, особенно осложненного систолической дисфункцией [482, 483, 625].

Результаты четырех последних контролируемых плацебо исследований лечения пациентов с хронической ИБС рассмотрены в разделе 4.2. В трех из них [302-305], в отличие от четвертого [306], результаты показывают, что улучшение прогноза развития СС осложнений связано со снижением АД. Важная роль снижения АД у больных с ИБС подтверждается и результатами ретроспективного анализа исследования INVEST, которые показали, что независимо от вида лечения у больных АГ и явной ИБС частота развития СС событий резко снижалась в зависимости от уровня достигнутого АД и была заметно меньше в группе больных с эффективным контролем АД по сравнению с группой, где давление не контролировалось [478].

Итоговые положения: антигипертензивное лечение больных ИБС и СН

Для пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда, раннее применение β-блокаторов, иАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина уменьшает вероятность повторного ИМ, а также летальных исходов. Эти положительные результаты могут быть приписаны специфическим защитным свойствам лекарственных препаратов и в то же время могут быть обусловленными небольшим снижением АД.

Антигипертензивное лечение также оказывает благоприятный эффект у пациентов с АГ и хронической ИБС. Ощутимая выгода от лечения может быть получена при применении различных лекарственных препаратов, а также их комбинаций (включая антагонисты кальция) и, очевидно, что она связана со степенью снижения АД. Благоприятное воздействие было показано и в случаях, когда исходное АД было менее 140/90 мм рт. ст., а на фоне лечения был достигнут уровень АД примерно 130/80 мм рт. ст. или ниже.

АГ в анамнезе является распространенным заболеванием у больных с застойной СН, в то время как повышенный уровень АД встречается относительно редко. Лечение таких пациентов может включать тиазидные и петлевые диуретики, а также β-блокаторы, иАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина и антогонисты альдостерона в дополнение к диуретикам. Следует избегать назначения антагонистов кальция, за исключением случаев, когда необходимо достичь контроля АД или стенокардии.

Диастолическая СН является распространенным заболеванием у пациентов с АГ и имеет неблагоприятный прогноз дальнейшего течения болезни. В настоящее время нет доказательств преимущества специфических классов антигипертензивных препаратов в лечении этого состояния.

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 11

При сравнении различных антигипертензивных режимов терапии в исследовании INVEST показано, что частота коронарных и СС событий у больных АГ и ИБС, леченых верапамилом (при необходимости с добавлением трандолаприла) или атенололом (с/без гидрохлортиазида) была одинаковой [330]. Эти результаты согласуются с данными, полученными при анализе результатов лечения большой подгруппы коронарных больных в исследовании ALLHAT, который показал сходную частоту развития коронарных и СС событий при лечении хлорталидоном, лизиноприлом или амлодипином [322].

Таким образом, как показывают имеющиеся данные, у больных ИБС польза от лечения обусловлена снижением АД, независимо от того, какой именно препарат привел к его снижению. В частности, предположения о том, что антагонисты кальция могут быть опасны у коронарных пациентов, доказаны не были. Очевидно, что у коронарных пациентов АД следует снижать осторожно и постепенно, избегая тахикардии.

У пациентов с выраженной СН вследствие нарушения насосной функции и уменьшения сердечного выброса повышенное АД встречается нечасто. В ряде рандомизированных исследований показано улучшение выживания или меньшую частоту госпитализаций на фоне применения антигипертензивных препаратов. В лечении можно использовать тиазидные и петлевые диуретики, а также β-блокаторы, антоганисты альдостерона, иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина, которые дополняют терапию диуретиками (см. раздел 4). Если у больных с СН АГ сохраняется на фоне применения указанных препаратов, то могут быть добавлены антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, особенно если имеется сопутствующая стенокардия. В последнее время увеличивается количество данных о том, что у значительной части пациентов с хронической СН, особенно у лиц с АГ и в пожилом возрасте, наблюдается не систолическая, а диастолическая дисфункция левого желудочка (см. раздел 3.6.1). В одном из последних исследований показано, что применение антагониста рецепторов ангиотензина приводило к некоторому улучшению результатов лечения у больных с СН с сохраненной систолической функцией [626], однако имеющиеся данные остаются неполными, и для утверждения преимуществ определенного типа антигипертензивного медикаментозного лечения при данной форме СН необходимо получить подтверждение результатами еще продолжающихся в настоящий момент исследований.

7.5 Фибрилляция предсердий

АГ является одним из главных факторов риска развития фибрилляции предсердий (ФП) в популяции [627]. ФП увеличивает риск СС заболеваемости и смертности приблизительно в 2-5 раз с еще более значительным увеличением риска эмболического инсульта [628]. Увеличение массы левого желудочка и размеров левого предсердия были определены как независимые детерминанты развития новых случаев ФП [215]. Больные АГ с указанными изменениями требуют, по-видимому, более интенсивной антигипертензивной терапии. При назначении лечения антикоагулянтами требуется строгий контроль АД, поскольку инсульт и эпизоды кровотечения встречаются чаще при САД > 140 мм рт. ст. [629]. Принимая во внимание результаты ретроспективного анализа двух последних исследований [376-378], которые показали меньшую частоту развития новых случаев ФП при лечении антагонистами рецепторов ангиотензина (см. раздел 4.5.1), эти препараты могут считаться предпочтительными для таких пациентов, хотя все же желательно получить более весомые подтверждения продолжающихся в настоящий момент исследований.

В двух исследованиях показано, что у пациентов с предшествующей ФП при приеме антагонистов рецепторов ангиотензина на фоне терапии амиодароном наблюдалось меньше случаев рецидивов [383, 384] (см. раздел 4.5.1). Подобных исследований было относительно немного, поэтому необходимо подтверждение полученных данных в более крупных ныне продолжающихся исследованиях до того, как применение этих препаратов можно будет рекомендовать без сомнений для вторичной профилактики ФП. Однако даже в настоящий момент антагонисты рецепторов ангиотензина могут считаться предпочтительными также и у больных с предшествующими эпизодами ФП, нуждающихся в антигипертензивной терапии. В метаанализе, рассматривавшем опубликованные данные о первичной и вторичной профилактике ФП, показано, что иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина уменьшили частоту эпизодов в одинаковой степени как у больных с пароксизмальной ФП, так и при застойной СН [630]. Это свидетельствует об эффективности блокады ренин-ангиотензиновой системы любым классом препаратов у таких больных. Для контроля частоты желудочкового ритма при постоянной форме ФП β-блокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем) остаются основными классами препаратов.

7.6 Недиабетическое поражение почек

До того как антигипертензивное лечение стало доступным, у больных с первичной АГ часто развивалось специфическое поражение почек. В 1955 г. Perera [631] привел данные о том, что среди 500 пациентов, которых он наблюдал до наступления смерти, протеинурия присутствовала у 42%, а хроническая почечная недостаточность (ХПН) – у 18%. Отмечено, что в этой группе пациентов продолжительность жизни после установления диагноза заболевания почек составила не более 5-7 лет. После появления антигипертензивных препаратов поражение почек вследствие АГ стало относительно нечастым, но с внедрением формул, позволяющих оценить как скорость клубочковой фильтрации, так и клиренс креатинина стало очевидно, что достаточно существенная доля пациентов с АГ имеет нарушение функции почек, которая, в свою очередь, является важным фактором риска СС осложнений [252].

На сегодняшний день накоплено достаточное количество доказательств (см. раздел 4.5.4), позволяющих рекомендовать снижение АД до 120/80 мм рт. ст. у таких пациентов, особенно при наличии протеинурии. В нескольких исследованиях медикаментозная блокада ренин-ангиотензиновой системы показала свое преимущество в отсрочке развития конечной стадии заболевания

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 12

почек, увеличении уровня креатинина в сыворотке, а также в уменьшении числа случаев протеинурии и микроальбуминурии [318, 430, 442]. Следует признать, что этот факт не был подтвержден в других исследованиях, например в ALLHAT [438], но для достижения очень низкого целевого АД обычно требуется комбинированная терапия, и поэтому есть основания предполагать, что любая комбинация должна включать или иАПФ, или антагонист рецепторов ангиотензина, а в тех немногих случаях, когда может использоваться только один препарат, то он должен быть блокатором ренин-ангиотензиновой системы. Если достигнуто целевое АД, а протеинурия остается > 1,0 г/день (или соотношение белок/креатинин в моче > 1), то антигипертензивная терапия должна быть усилена [632]. Это подтверждают и данные использования комбинации иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина [446, 450] или высоких доз антагонистов рецепторов ангиотензина [451, 452], но следует помнить, что при этом возможно повышение уровня креатинина и калия в сыворотке. Для окончательных рекомендаций необходимо проведение дополнительных исследований (см. «Итоговые положения: антигипертензивная терапия у пациентов с нарушениями функции почек»).

7.7 АГ у женщин

В возрастной группе от 30 до 44 лет женщины обычно имеют более низкие уровни САД, чем мужчины [633], однако САД с возрастом чаще повышается у женщин [634], а значит в возрасте 60 лет и старше они имеют более высокий уровень АД, и АГ у них более распространена. Постоянная зависимость между уровнем АД и частотой развития СС заболеваний у женщин и мужчин схожа, за исключением того, что у женщин до достижения ими пожилого возраста наблюдается более низкая абсолютная частота случаев коронарных заболеваний [635]. В метаанализе, изучавшем данные отдельных пациентов, благоприятное воздействие антигипертензивного лечения в сравнении с плацебо у представителей обоих полов было одинаковым [295]. До настоящего времени не было проведено метаанализа исследований, в которых сравнивались различные виды активного лечения пациентов разных полов, но в большинстве исследований показано сходное уменьшение рисков при применении различных режимов как в мужской, так и женской подгруппах, исключением является исследование ANBP 2, в котором была показана большая польза у мужчин при лечении эналаприлом в сравнении с гидрохлоротиазидом [327], и исследование VALUE, в котором показано, что амлодипин был более эффективен, чем валсартан, в снижении АД и уменьшении числа сердечных событий у женщин, при этом у мужчин этого не наблюдалось [636].

Наиболее важная рекомендация в выборе антигипертензивного лечения у женщин – избегать назначения препаратов, потенциально тератогенных в детородном возрасте. Среди существующих антигипертензивных агентов для женщин фертильного возраста следует избегать иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина, или же их применение должно немедленно прекращаться в случае беременности.

Итоговые положения: АГ у женщин

1. Лечение АГ у женщин. Чувствительность к антигипертензивным препаратам и положительный эффект от снижения АД схожи как у женщин, так и у мужчин. Однако беременным, как и женщинам, которые планируют забеременеть в ближайшем будущем, следует избегать иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина, поскольку эти препараты могут оказывать тератогенное действие.

2. Пероральные контрацептивы. Применение пероральных контрацептивов даже с низким содержанием эстрогена связано с повышенным риском развития АГ, инсульта, а также инфаркта миокарда. Препараты с прогестероном являются выбором в качестве противозачаточных средств для женщин с высоким АД, но его влияние на риск развития СС заболеваний изучено недостаточно.

3. Гормонозаместительная терапия. Есть подтверждения того, что единственная польза от этой терапии заключается в уменьшении частоты возникновения переломов костей и рака толстой кишки, однако при этом наблюдается увеличение риска коронарных осложнений, инсульта, тромбоэмболий, рака молочной железы, заболеваний желчного пузыря, а также деменции. Эта терапия не рекомендуется для профилактики СС заболеваний у женщин в постклимактерический период.

4. АГ в период беременности. Осложнения АГ в период беременности, особенно преэклампсия, могут неблагоприятно воздействовать на исход беременности как в отношении новорожденного, так и матери.

Нефармакологическое лечение, включая тщательное наблюдение и ограничение активности, следует рекомендовать беременным с уровнем САД 140-149 или ДАД 90-95 мм рт. ст. При наличии АГ, связанной с беременностью (гестоз с протеинурией или без нее), медикаментозное лечение показано при уровнях АД > 140/90 мм рт. ст. Уровни САД > 170 или ДАД > 110 мм рт. ст. должны считаться неотложным состоянием, требующим госпитализации.

При нетяжелой степени АГ пероральными препаратами первой линии являются: метилдопа, лабеталол, антагонисты кальция и реже – β-блокаторы.

При преэклампсии с отеком легких альтернативным лекарственным препаратом является нитроглицерин. Поскольку объем циркулирующей плазмы в этих случаях снижен, то применение диуретиков является неуместным.

В качестве неотложной помощи рекомендуются: внутривенно – лабеталол, перорально – метилдопа и нифедипин. Внутривенное использование гидралазина больше не является методом выбора из-за негативного влияния препарата на плод. Внутривенное введение нитропруссида натрия может быть полезным при гипертензивных кризах, но следует избегать его длительного применения.

Не рекомендуются: пищевые добавки кальция, рыбий жир и ацетилсалициловая кислота в низких дозах. Однако в профилактических целях последняя может использоваться в низких дозах у женщин с ранней преэклампсией в анамнезе.

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 13

7.7.1 Пероральные контрацептивы

Пероральные контрацептивы приводят к умеренному повышению АД у большинства женщин, а при наличии АГ повышение составляет приблизительно 5% [637, 638]. Риск СС осложнений определяется, прежде всего, у женщин старше 35 лет и у курящих [638]. АГ, вызванная приемом пероральных контрацептивов, обычно протекает умеренно, и АД возвращается к нормальному состоянию в течение 6 месяцев после прекращения приема этих препаратов. Имеются противоречивые свидетельства о роли пероральных контрацептивов в развитии ускоренной АГ [639], в то же время в некоторых исследованиях была выявлена связь приема пероральных контрацептивов с повреждением почек при отсутствии первичного почечного заболевания, подтвержденного биопсией [640]. Считается, что главным фактором, отвечающим за повышение АД, является действие эстрогенов, но механизмы такого эффекта пока не известны [640]. Хотя показано, что эстрогены улучшают эндотелиальную функцию [641], их применение может также стимулировать синтез ангиотензиногена в печени [642]. Эластичность стенки артерий колеблется в течение менструального цикла в зависимости от изменения в концентрации эстрогенов [643], также получены данные о том, что прием пероральных контрацептивов повышает альбуминурию [644].

Препараты с содержанием эстрогена 30 мг и прогестогена 1 мг и меньше считаются относительно безопасными. Несмотря на то что большинство комбинированных пероральных контрацептивов, применявшихся с 1994 г., содержали низкую дозу эстрогена, перекрестное обследование стратифицированной случайной выборки женщин в Великобритании показало, что при их приеме было отмечено небольшое, но достоверное увеличение уровня АД на 2,3/1,6 мм рт. ст. [637]. В крупном проспективном когортном исследовании, проводившемся в США, у медсестер доказано увеличение уровня стандартизированного относительного риска АГ вдвое в группе, принимавших пероральные контрацептивы в низких дозах [638].

Несколько ретроспективных исследований, выполненных в конце 1960-х годов, подтвердили связь между использованием пероральных контрацептивов и инсультом [645-647]. Вопреки последним данным [648], которые подвергают сомнению клиническую значимость этой зависимости при применении низких доз пероральных контрацептивов, недавний систематический обзор использования комбинированного перорального контрацептива женщинами с АГ показывает повышенный риск инсульта и острого инфаркта миокарда у принимавших эти препараты в сравнении теми, кто их не принимал [649]. Имеются данные о том, что тромботические инсульты чаще наблюдались на фоне приема перорального контрацептива, что также ассоциировалось с увеличением относительного риска венозных тромбоэмболических осложнений от 2 до 6 раз [650].

Для женщин с высоким АД, вызванным как использованием комбинированных пероральных контрацептивов, так и другими причинами, таблетированые средства, содержащие прогестоген, могут быть препаратами выбора. До сих пор не установлена достоверная связь между развитием АГ и использованием таблеток, содержащих только прогестоген, хотя длительность наблюдений не превышала 2-4 лет [651], и ни одно рандомизированное исследование не затронуло этот вопрос, поскольку планирование семьи в значительной степени является предметом личного выбора, который делает затруднительным и этически сомнительным рандомизированное распределение в группы активного лечения и контроля.

7.7.2 Гормонозаместительная терапия

В развитых странах у женщин после менопаузы наблюдается выраженное увеличение САД. В настоящее время обсуждается вопрос, зависит ли этот факт от возраста или наличия менопаузы. Исследования, которые затрагивали эту проблему, демонстрируют разные результаты. Показана связь развития менопаузы с повышенным уровнем АД [652-655], но также есть и данные об отсутствии достоверной разницы в показателях АД [656-658]. Одно из последних исследований с разными группами, в которое были включены 18 326 женщин [652], показало, что менопауза действительно влияет на повышение АД, но это влияние незначительное (приблизительно 3/3 мм рт. ст.) и замаскировано вазопрессорным процессом старения.

Нет сомнения, что после менопаузы женщины имеют повышенный риск СС заболеваний и что менопауза имеет неблагоприятное влияние на многие факторы СС риска. Этот факт вызвал интерес к изучению влияния гормонозаместительной терапии на СС события. В обсервационных исследованиях было показано, что у женщин, принимающих гормонозаместительную терапию, наблюдается более благорпиятный профиль СС риска [659] и меньшая распространенность коронарных заболеваний [660] и инсульта [661, 662] в сравнении с теми, которые такую терапию не принимали. Более того, у женщин в периоде после менопаузы, применявших гормонозаместительную терапию, было показано незначительное увеличение САД со временем в сравнении с контрольной группой [663]. Однако вместо подтверждения СС пользы в последних крупных исследованиях было показано увеличение риска раковых и СС заболеваний вследствие использования гормонозаместительной терапии [664, 665]. Последний систематический Кокрановский обзор показал, что единственные значимые выгоды от этой терапии – это снижение случаев переломов кости и рака толстой кишки, однако при этом значительно возрастает риск коронарных событий, инсульта, тромбоэмболии, рака груди, заболеваний желчного пузыря и у женщин старше 65 лет – деменции [666]. Поэтому в настоящее время женщинам, которые находятся в периоде после менопаузы, гормонозаместительная терапия не рекомендуется для предупреждения развития СС заболеваний [667].

7.7.3 АГ при беременности

Осложнения АГ при беременности остаются основной причиной заболеваемости и смертности матери, плода и новорожденного во всем мире. При обычном течении беременности АД обычно снижается во втором триместре, достигая значений, которые приблизительно на 15 мм рт. ст. ниже, чем до беременности. В третьем триместре значения АД возвращаются или могут стать

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 14

выше, чем до беременности. Такие колебания происходят как у женщин с нормальным уровнем АД до беременности, так и у тех, кто ранее имел АГ или же она развивалась уже во время беременности.

Определение АГ при беременности не является общепринятым [2, 668]. Однако если в прошлом определение было основано на повышении АД в течение второго триместра по сравнению со значением в первом триместре или перед беременностью, то в настоящее время более предпочтительным является определение, основанное на абсолютных величинах АД (САД > 140 мм рт. ст. или ДАД > 90 мм рт. ст.) [669]. Диагноз АГ при беременности должен основываться на двух отдельных измерениях значений повышенного АД. Изучение 24-часового мониторинга АД показало, что он является более точным прогностическим фактором протеинурии, преждевременных родов, низкого веса у новорожденных и других неблагоприятных исходов беременности по сравнению со стандартным измерением [670-672]. Как для диагностики, так и для целей лечения в таком случае полезным будет амбулаторное мониторирование АД, особенно для беременных с высоким риском и АГ, а также при наличии диабета или заболеваний почек. До недавнего времени рекомендовалось определять ДАД, используя IV фазу Короткова (приглушение звука), которая, как считалось ранее, наиболее соответствовала измеренному интраартериально ДАД в сравнении с фазой V (исчезновение звука), которая, как полагалось, часто показывает слишком низкие значения [673]. Однако на практике IV фазу обнаружить труднее, к тому же она имеет повторяемость результатов [674]. В настоящее время для измерения ДАД при беременности рекомендуется использовать V фазу тонов Короткова [675, 676], а фаза IV принимается во внимание только в случае, если тоны Короткова сохраняются при давлении в манжете, приближающемся к 0 мм рт. ст.

АГ при беременности может быть:

• Предшествующая беременности АГ, которая имеется у 1-5% беременных, она определяется по значениям АД > 140/90 мм рт. ст., которые либо предшествуют беременности, либо развиваются до 20-й недели беременности и сохраняются обычно в течение более 42 дней после родов. Она может быть связана с протеинурией.

• Гестационная АГ, появившаяся при беременности (АГ без протеинурии). Гестационная АГ, связанная с выраженной протеинурией (> 300 мг/л или > 500 мг/24 ч или уровня ++ и более), известна в виде преэклампсии. АГ развивается после 20 недель беременности и в большинстве случаев исчезает в течение 42 дней после родов. Гестационная АГ характеризуется снижением перфузии органов.

• Сочетание ранее существовавшей АГ и гестационной АГ с протеинурией. Ранее существовавшая АГ сочетается с дальнейшим увеличением АД и уровнем протеинурии > 3 г/день в 24-часовом сборе мочи после 20 недель беременности. Это соответствует предыдущему определению «хроническая АГ с наложившейся преэклампсией».

• Антенатальная, не поддающаяся классификации АГ. АГ с систематическими проявлениями или без них, основанная на измерениях АД после 20 недель беременности без ее подтверждения ранее. При этом необходима повторная оценка при родах или по истечению 42 дней после них. Если АГ исчезает, состояние должно быть повторно классифицировано как гестационная АГ с протеинурией или без нее. Если АГ остается, состояние должно быть повторно классифицировано как ранее существовавшая АГ.

Отеки встречаются в 60% случаев при нормально протекающей беременности, они больше не используются в качестве критерия при постановке диагноза «преэклампсия». Гипертензивные нарушения при беременности, особенно гестационная АГ с протеинурией или без нее могут провоцировать гематологические, почечные и печеночные изменения, которые неблагоприятно сказываются как на показателях новорожденного, так и матери.

Беременным с САД 140-149 мм рт. ст. и/или ДАД 90-95 мм рт. ст., определенными в клинике, следует рекомендовать нефармакологическое лечение [677]. В зависимости от уровня АД, гестационного возраста и наличия факторов риска для матери и плода лечение может включать тщательное наблюдение и ограничение активности. Показано нормальное питание без ограничения соли. Такие вмешательства, нацеленные на уменьшение случаев гестационной АГ, особенно преэклампсии, как пищевые добавки кальция (2 г/сут) [678], рыбьего жира [679] и терапия низкими дозами ацетилсалициловой кислоты [680] не показали ожидаемой пользы, особенно это касается плода, поэтому такие вмешательства на сегодняшний день не рекомендуются. Однако низкие дозы ацетилсалициловой кислоты показаны в качестве профилактики для женщин, которые имеют в анамнезе рано выявленную преэклампсию (до 28 недель). Хотя это может способствовать снижению АД, тем не менее в течение беременности женщинам с ожирением не рекомендовано снижать вес вследствие возможного уменьшения веса новорожденного и замедления роста ребенка [681].

Постоянное применение антигипертензивных препаратов у беременных с ранее существующим повышением АД мягкой и умеренной степени остается предметом дискуссий. Во-первых, эти женщины имеют низкий риск СС осложнений в пределах короткого интервала времени беременности с хорошими результатами для матери и новорожденного [682, 683]. Во-вторых, хотя для матери с АГ снижение АД может приносить пользу, но оно может уменьшить маточно-плацентарную перфузию, подвергая таким образом потенциальной опасности развитие эмбриона [684, 685]. Наконец, данные о фармакологическом лечении беременных с АГ мягкой и умеренной степени преимущественно получены в исследованиях, которые были недостаточно большими, чтобы показать прогнозируемое снижение частоты родовых осложнений. В любом случае будет разумной рекомендация медикаментозного лечения, когда уровень САД ≥ 150 мм рт. ст. или ДАД ≥ 95 мм рт. ст. Однако более низкий порог (140/90 мм рт. ст.) показан для женщин с гестационной АГ (с протеинурией или без нее), ранее существующей АГ с наложением гестационной гипертензии, или с АГ, с субклиническим ПОМ, или симптомами в любой период в течение беременности. САД > 170 мм рт. ст или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. следует рассматривать как показания для срочной госпитализации.

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 15

В крайнем случае снижение АД может быть достигнуто применением лабеталола внутривенно или метилдопы или нифедипина перорально. Гидралазин внутривенно больше не считается препаратом первой помощи, поскольку при его использовании наблюдается большее количество перинатальных побочных эффектов, чем при применении других средств [686]. Внутривенная инфузия нитропруссида натрия остается терапией выбора при гипертензивных кризисах, хотя его длительное применение может быть связано с определенным риском отравления плода цианидом, поскольку в организме нитропруссид метаболизируется в тиоционат [687]. При преэклампсии, сопровождающейся отеком легких, препаратом выбора является нитроглицерин. При нетяжелой АГ и отсутствии неотложных состояний препаратами выбора являются метилдопа, лабеталол и антагонисты кальция. Атенолол в течение беременности следует принимать с осторожностью, поскольку имеются данные о задержке развития плода при продолжительном его применении [688]. Применение иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина при беременности категорически воспрещаются. При отсутствии олигурии преэклампсия не требует диуретической терапии, поскольку при этом состоянии объем плазмы уменьшен. Применение сульфата магния внутривенно доказало свою эффективность для предотвращения эклампсии и лечения судорог [689]. Искусственное вызывание родов остается необходимым при гестационной АГ с протеинурией и такими осложнениями, как нарушение зрения, коагуляции или дистресс плода.

Все применяемые антигипертензивные препараты выделяются в материнское молоко. Однако для большинства антигипертензивных препаратов концентрация в грудном молоке очень низкая. Исключение составляют пропранолол и нифедипин, их концентрация в молоке подобна концентрации в плазме крови матери.

Женщины с гестационной АГ в последующем могут иметь увеличенный риск СС заболеваний в более позднем периоде жизни [690, 691]. Это может зависеть от относительного гиперандрогенического состояния, а также от степени нарушения эндотелиальной функции, метаболизма углеводов и липидов, которые наблюдаются в относительно здоровых женщин после перенесенной гестационной АГ.

7.8 Метаболический синдром

МС включает состояния, которые характеризуются различными комбинациями нарушений, связанными с обменом глюкозы, липидов, а также изменениями уровня АД – простое и широко распространенное (хотя и не универсальное) определение, предложенное Национальной образовательной программой по холестерину для взрослых (США) [49]. Основными характеристиками МС являются:

1. Высокая зависимость распространенности от возраста (более чем 30-40%) у лиц среднего и пожилого возраста.
2. Достоверно более высокая СС заболеваемость и смертность, чем у лиц без этого синдрома [69, 692-694].
3. Возрастание риска развития СД в 3-6 раз [695, 696], а также большой риск впервые выявленной АГ [31-33, 476].
4. Частая связь с субклиническими ПОМ, такими как микроальбуминурия и снижение уровня гломерулярной фильтрации [697-699], повышенная жесткость артерий [700], ГЛЖ, диастолическая дисфункция, увеличение предсердий [69, 697, 698, 701-703] и, по данным некоторых исследований, утолщение стенки [704] сонной артерии, а также с другими повреждениями, выявляемыми независимо от наличия или отсутствия АГ как компонентов МС [69, 705]. Присутствие ГЛЖ определяет наличие высокого риска [69], приблизительно также выявление повышенного уровня домашнего и амбулаторного уровней АД в дополнение к офисному [69]. МС также часто сопровождается увеличенным уровнем в крови воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, который может сопутствовать развитию атерогенного эффекта [706] и вызывать дальнейшее увеличение СС риска [172, 707].

Современные рекомендации рассматривают снижение массы тела с помощью низкокалорийной диеты и физических упражнений как стратегию первого и основного направления лечения пациентов с МС [708]. Реальная цель – уменьшить массу тела на 7-10% в течение 6-12 месяцев путем относительно умеренного сокращения потребляемых килокалорий (500-1000 ккал/день), что является обычно

Итоговые положения: метаболический синдром

МС характеризуется различной комбинацией висцерального ожирения и нарушений в обмене глюкозы и липидов, а также уровня АД. Это состояние имеет широкое распространение у населения среднего и пожилого возраста.

Пациенты с МС также имеют более высокую частоту выявления микроальбуминурии, ГЛЖ и повышенной жесткости артерий, чем у лиц без МС. У них значительно повышен СС риск и вероятность развития СД.

У пациентов с МС диагностические процедуры должны включать более глубокую оценку субклинических ПОМ. Мониторинг амбулаторного и домашнего АД также является желательным.

Всем пациентам с МС следует рекомендовать интенсивные меры по модификации образа жизни. При наличии АГ медикаментозное лечение должно быть начато с препарата, который не будет способствовать появлению СД. Поэтому при необходимости должен использоваться блокатор ренин-ангиотензиновой системы с дополнением антагониста кальция или низкой дозы тиазидного диуретика. Это необходимо для снижения АД до нормального уровня.

Недостаточность доказательств, полученных в специально спланированных клинических исследованиях, не дает оснований для жестких рекомендаций по применению антигипертензивных препаратов у всех пациентов с МС и высоким нормальным АД. Имеются некоторые данные о том, что блокада ренин-ангиотензиновой системы может отсрочить развитие АГ.

Статины и антидиабетические препараты должны быть включены в лечение при наличии дислипидемии и СД. Инсулинсенситайзеры заметно сокращают частоту развития случаев вновь выявленного СД, но их преимущества и недостатки при наличии повышенного уровня глюкозы натощак или нарушенной толерантности к глюкозе как компонента МС необходимо еще изучать.

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 16

более эффективным, чем увлечение экстремальными диетами [709]. Диетотерапия также предусматривает ограничение потребления насыщенных жиров, транс-жирных кислот, холестерина и простых углеводов с одновременным увеличением потребления фруктов, овощей и цельных зерен [710]. Длительный процесс снижения веса лучше всего достигается при выполнении регулярных упражнений (не менее 30 минут ежедневных умеренных физических нагрузок) [711]. Согласно Программы предотвращения диабета и финского исследования по предотвращению диабета [712, 713], модификация образа жизни снижала риск развития СД 2-го типа почти на 60%, то есть результат намного больший, чем при использовании метформина. При вторичном анализе Программы предотвращения диабета распространенность МС в течение 3,2 года снизилась от 51 до 43% в группе больных с изменением образа жизни, в то время как в группе стандартного лечения наблюдалось увеличение от 55 до 61% [714]. Следовательно, указанные изменения образа жизни обладают определенным защитным эффектом.

При наличии АГ, СД или выраженной дислипидемии пациентам с МС требуется дополнительное применение антигипертензивных, антидиабетических или липидоснижающих препаратов. Поскольку у больных АГ с МС имеет место высокий СС риск, то было бы целесообразным обеспечивать жесткий контроль АД, то есть понизить АД до уровня ниже, чем высокие нормальные значения, которые являются распространенным компонентом МС [69]. Тем не менее оптимальные значения АД для этих пациентов никогда не исследовались. Как упоминалось в разделах 4.4.5, 5.5 и 6.2.1, если отсутствуют особые показания, у больных с МС следует избегать β-блокаторов вследствие их неблагоприятного эффекта на риск частоты развития впервые выявленного СД, а также на вес [715], чувствительность к инсулину и липидный профиль [716]. Однако вышеперечисленные эффекты могут быть менее выраженными или вообще отсутствовать, если применять новые β-блокаторы с вазодилатирующими свойствами, такие как карведилол и небиволол [572, 717]. Диабетогенные и другие неблагоприятные метаболические эффекты свойственны и тиазидным диуретикам, особенно при применении их в высоких дозах [455], и поэтому пациентам с МС использование таких препаратов в качестве терапии первой линии не рекомендуется. К классам препаратов, которые следует рассматривать в качестве выбора, относятся антагонисты рецепторов ангиотензина и иАПФ, прием которых ассоциируется с уменьшением числа новых случаев диабета в сравнении с другими антигипертензивными препаратами [455, 458, 460, 718], они также могут благоприятно влиять на ПОМ (см. раздел 4.5). В случае если АД не контролируется монотерапией одним из этих препаратов, возможно добавление дигидропиридинового или недигидропиридинового антагониста кальция, поскольку антагонисты кальция метаболически нейтральны, а также имеют благоприятное воздействие при ПОМ (см. раздел 4.5). Кроме того, применение комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы и антагониста кальция ассоциировалось с более низкой частотой развития диабета, чем стандартное лечение диуретиком и β-блокатором [330, 331]. Поскольку пациенты с МС часто имеют увеличенную массу тела и АГ, чувствительную к приему соли [719], низкая доза тиазидного диуретика может также применяться в качестве терапии второй или третьей линии. Хотя тиазидные диуретики обладают некоторым дисметаболическим эффектом [331, 455, 720], при применении в низкой дозе они уменьшают содержание калия в сыворотке незначительно, что смягчает неблагоприятный эффект гипокалиемии на резистентность к инсулину, толерантность к глюкозе и частоту развития впервые выявленного СД [721]. Поддержание баланса калия необходимо для предотвращения развития нарушения толерантности к глюкозе, вызванной тиазидами [592, 593], поэтому имеются предпосылки для преимуществ комбинации тиазида и калийсберегающего диуретика в сравнении с применением только тиазидных диуретиков в поддержании нормального метаболизма.

Вследствие отсутствия специально спланированных исследований при МС не существует единой жесткой рекомендации о том, следует ли подкреплять изменения образа жизни антигипертензивным медикаментозным лечением у пациентов с МС без АГ и СД. Хотя сочетание различных факторов риска и частое присутствие ПОМ указывают на более высокий СС риск у таких пациентов. Доводы за и против применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с уровнем АД в высоком нормальном диапазоне были приведены в разделе 5. Был сделан вывод, что в настоящее время интенсивные меры по изменению образа жизни должны оставаться главным терапевтическим подходом. Однако в некоторых случаях может рассматриваться и применение медикаментов, например блокаторов ренин-ангиотензиновой системы вследствие их потенциальной способности предотвращать развитие новых случаев впервые выявленных АГ и СД, а также прогрессирование имеющихся ПОМ. Также неубедительны на данный момент доказательства того, имеется ли польза от применения антидиабетических препаратов, если у больных с МС отсутствует СД. В обзоре пяти проспективных исследований с использованием ингибиторов α-глюкозидазы у лиц с повышенным уровнем глюкозы натощак сообщалось о снижении риска развития СД 2-го типа. Однако относительно смертности, других видов заболеваемости, уровня гликозилированного гемоглобина и АД достоверных различий не выявлено [722]. Утверждены показания для назначения тиазолидинонов в лечении СД 2-го типа. Основа их действия – увеличение чувствительности к инсулину вследствие их способности стимулировать γ-рецепторы активатора пролиферации пероксисом (PPRγ), при этом данное свойство наблюдается также у некоторых антагонистов рецепторов ангиотензина [723, 724]. Один из тиазолидинонов (розиглитазон) был изучен при лечении пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и показал значительную эффективность в предотвращении развития впервые выявленного СД [725]. Однако эти препараты обладают способностью увеличивать массу тела и задерживать жидкость в организме, следовательно, остается неясным баланс их преимуществ и недостатков при отсутствии выраженного диабета. У больных СД пиоглитазон показал способность вызывать значимое уменьшение частоты возникновения основных СС событий [726], и известно, что этот класс препаратов способствует небольшому, но достоверному

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 17

снижению АД [727]. Продолжительное уменьшение веса тела и окружности талии, также как и благоприятные изменения других метаболических факторов риска при СС заболеваниях, в том числе глюкозы в плазме, ХС ЛПВП, ТГ сыворотки и резистентности к инсулину, были показаны в контролируемых плацебо исследованиях с применением блокатора каннабиноидных С1 рецепторов – римонабанта [728-731]. Имеются также некоторые данные о том, что использование препарата не увеличивает, а даже несколько снижает АД. В настоящее время в проспективном исследовании изучается влияние римонабанта на СС риск [732].

В заключение отметим, что у больных АГ с МС процедура диагностики должна быть более тщательная, чем обычно, вследствие большей распространенности множественного ПОМ и повышения уровней воспалительных маркеров. Интенсивные меры по модификации образа жизни должны быть рекомендованы даже в случае, когда уровень АД ≥ 140/90 мм рт. ст., но при этом дополнительно назначают антигипертензивное медикаментозное лечение предпочтительно блокаторами ренин-ангиотензиновой системы с дополнением, если необходимо, антагониста кальция или низкой дозы тиазидного диуретика. В настоящий момент при значениях АД в высоком нормальном диапазоне блокаторы ренин-ангиотензиновой системы пока не могут быть рекомендованы для широкого применения для защиты органов-мишеней от повреждения и предотвращения развития случаев впервые выявленного СД или АГ. Пациентам с МС и СД 2-го типа нужно назначать антидиабетическое медикаментозное лечение, но для больных, у которых обнаружено лишь нарушение толерантности к глюкозе, жесткие рекомендации об использовании антидиабетических препаратов или инсулинсенситайзеров пока не могут быть предоставлены. Более низкая частота развития осложнений была отмечена у больных, принимавших статины, что позволяет предполагать о дополнительной пользе от назначения липидоснижающей терапии [733]. Фармакологические подходы к лечению лиц, имеющих МС, и при отсутствии АГ или АД, к сожалению, редко являлись целью клинических исследований, к тому же их результаты противоречивы. В реальности же приверженность к соблюдению необходимых изменений образа жизни, как правило, низкая и вследствие этого устойчивое уменьшение массы тела происходит крайне редко [734].

7.9 Резистентная АГ

АГ обычно называют резистентной или рефрактерной к лечению, если терапевтический план, включающий необходимые меры по изменению образа жизни и применение, как минимум, трех препаратов и более (в том числе диуретика) в адекватных дозах, не приводит к снижению САД и ДАД до целевого уровня. В соответствии с этим определением распространенность резистентной АГ остается высокой: например, в когорте исследования ALLHAT 8% пациентов получали 4 препарата и более, в итоге 15% больных были классифицированы как лица с резистентной АГ [322]. При рефрактерной АГ больного следует направить к специалисту или в специализированный центр по лечению АГ, поскольку резистентная АГ часто связана с субклиническим ПОМ и дополнительным высоким СС риском [735].

Итоговые положения: причины резистентной АГ

Недостаточная приверженность к терапевтическому плану.

Неспособность модифицировать образ жизни, включая:
- увеличение массы тела;
- злоупотребление алкоголем (NB: пьянство).

Длительное применение веществ и препаратов, повышающих АД (алкоголь, кокаин, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства и т. п.).

Синдром ночного апноэ.

Невыявленная вторичная АГ.

Необратимые или слабо обратимые ПОМ.

Объемная перегрузка в результате:
- неадекватного диуретического лечения;
- прогрессирующей почечной недостаточности;
- высокого уровня потребления натрия хлорида;
- гиперальдостеронизма.

Причины мнимой резистентной АГ:
- изолированная офисная АГ, или АГ «белого халата»;
- отказ от использования большой манжеты при большом диаметре руки;
- псевдогипертензия.

Причины резистентной АГ перечислены в «Итоговые положения: причины резистентной АГ». Одной из наиболее распространенных причин резистентной АГ является низкая приверженность к медикаментозному лечению или рекомендациям по модификации образа жизни (особенно прекращение употребления спиртных напитков). В этой ситуации возможны два выбора. Может быть эффективным временное прекращение медикаментозной терапии при тщательном наблюдении и повторное начало терапии с более простого режима. Можно также госпитализировать пациента на короткий срок для проведения терапии в условиях контроля при постоянном мониторинге АД. Другая, довольно редкая причина резистентной АГ – синдром ночного апноэ [736-739], при котором гипертензия является результатом влияния продолжительной ночной гипоксии и стимуляции хеморецепторов, а также дефицита сна. Кроме того, в случае резистентной АГ необходимо исключить вторичные причины (см. раздел 9). Например, скрытый стеноз почечной артерии может привести к рефрактерной АГ. Хотя у лиц молодого возраста существует достаточно возможностей для снижения АД до более низкого уровня, с целью уменьшения фармакологической нагрузки желательно применять процедуры реваскуляризации, в частности баллонную ангиопластику и стентирование. Трудности в снижении АД до целевого уровня также могут возникать вследствие обширного необратимого или малообратимого поражения СС системы. Объемная перегрузка может произойти вследствие прогрессирования почечной недостаточности, чрезмерного потребления соли, гиперальдостеронизма, и, чаще всего, недостаточной диуретической терапии. Также следует рассматривать возможность наличия мнимой АГ, например изолированной офисной АГ, или АГ «белого халата», а также нежелание использовать большие манжеты при большом диаметре руки, что приводит к завышению значений АД. У пациентов пожилого возраста необходимо исключать возможность псевдоартериальной АГ,

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 18

состояния, при которых крайняя степень жесткости делает затруднительной компрессию стенки сосуда внешней манжетой, в результате чего фиксируются более высокие значения АД, чем имеются в действительности внутри артерии.

Следовательно, первый шаг в борьбе с резистентной АГ лежит в тщательном изучении анамнеза, детальном обследовании пациента и дублировании полученной различными методами исследования информации, прежде всего, чтобы исключить вторичные причины АГ. Исследование должно включать амбулаторное мониторирование АД, которое может охарактеризовать степень повышения АД и увеличения СС риска [96]. Необходимо проверить степень приверженности больного к лечению, а тщательное изучение анамнеза может подсказать причину плохой приверженности, например: регулярный прием алкоголя, что может объяснить сложность контроля АД у ряда больных.

Разумеется, многим пациентам следует принимать более чем три препарата. В настоящее время оптимальное сочетание 3, 4 и 5-й линии антигипертензивных препаратов не изучается в рандомизированных исследованиях. Однако данные обсервационных исследований свидетельствуют, что антагонист альдостерона спиронолактон обеспечивает значимое дополнительное снижение АД, если он добавляется к медикаментозному лечению несколькими препаратами у больных с резистентной АГ [575, 740]. В единственном контролируемом плацебо рандомизированном исследовании Saha et al. [741] показали, что амилорид имеет более сильный дополнительный антигипертензивный эффект по сравнению со спиронолактоном. Спиронолактон оказывает хороший дополнительный антигипертензивный ответ при его применении в относительно небольшой дозе (25-50 мг/день) [742]. Амилорид также вызывал сильный ответ [743]. Является ли хороший ответ на блокаторы альдостерона в некоторых случаях резистентной АГ маркером необнаруженного первичного или вторичного альдостеронизма, вызванного многокомпонентной терапией, в настоящее время неизвестно. Эффективность низких доз этих препаратов делает почти невероятным появление неблагоприятных эффектов спиронолактона, но необходимым остается мониторирование уровня калия и креатинина в сыворотке крови, потому что многие пациенты могут иметь нарушенную функцию почек, вследствие чего надо принимать сопутствующие блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. В настоящее время изучаются возможные позитивные эффекты приема антагонистов эндотелина у больных с резистентной АГ. Имеются данные о том, что у таких пациентов может происходить снижение АД вследствие постоянной стимуляции поля синокаротидного нерва посредством имплантированных электрических устройств [744].

7.10 Неотложные состояния при АГ

Неотложные состояния при гипертензии случаются, если тяжелые формы высокого АД ассоциированы с острым ПОМ. Значительное повышение АД связано с острым нарастанием ПОМ, которые иногда встречаются у лиц пожилого возраста с изолированной систолической АГ, ошибочно определяются как угрожаемое состояние, и хотя меры по его устранению должны приниматься немедленно, но они обычно такие же, как и при повышении хронического АД. Такие неотложные состояния встречаются редко, однако могут стать угрозой для жизни. При этом контроль АГ должен быть немедленным. Следует помнить, что чрезвычайно быстрое снижение АД может быть связано с такими осложнениями, как гипоперфузия и инфаркт головного мозга или повреждением миокарда и почек. Чрезмерного или быстрого снижения АД нужно избегать при остром инсульте (см. раздел 7.3.1).

Неотложные состояния при АГ

Гипертензивная энцефалопатия.
Гипертензивная левожелудочковая недостаточность.
АГ с инфарктом миокарда.
АГ с нестабильной стенокардией.
АГ и расслоение аневризмы аорты.
Тяжелая АГ, связанная с субарахноидальным кровоизлиянием или инсультом.
Криз, вызванный феохромоцитомой.
Применение рекреационных препаратов, таких как амфетамины, ЛСД, кокаин или экстази.
Периоперационная АГ.
Тяжелая преэклампсия или эклампсия.

7.11 Злокачественная АГ

Понятия резистентной и злокачественной АГ в клинической практике часто накладываются одно на другое, но в более развитых странах злокачественная фаза АГ наблюдается редко, в основном среди пациентов из бедных слоев населения. Злокачественная АГ включает синдром значительного повышения САД (ДАД часто более 140 мм рт. ст.) с повреждением сосудов, которое может отчетливо проявляться в виде ретинального кровоизлияния, выпота и/или отека диска зрительного нерва [745]. Некоторые врачи используют термин «ускоренное течение АГ», когда появляется такой синдром, но при обследовании глазного дна отек зрительного нерва отсутствует. Злокачественная АГ может проявляться при разных состояниях. Тяжелая или плохо леченая эссенциальная АГ обычно является наиболее распространенным предвестником злокачественной фазы АГ, хотя в ряде исследований, вероятно, недооценивалась роль вторичных причин [746]. Также показано, что большое число больных со злокачественной АГ являются курильщиками, и представители негроидной расы более подвержены этому заболеванию [747]. Распространенность этого состояния среди больных АГ заметно снижается в результате раннего начала соответствующего лечения, применения более эффективных терапевтических программ или устранения главной из предрасполагаемых причин. Одним из факторов, который делает злокачественную АГ состоянием с таким неблагоприятным прогнозом, является нарушение саморегуляции как результат длительного воздействия чрезвычайно высоких уровней АД на стенку артерии. Исследования патологии стенки сосудов показывают наличие миоинтимального утолщения и фибриноидного некроза. Тяжесть пролиферативного ответа соответствует тяжести и продолжительности действия высокого АД [748]. Развитие фибриноидного некроза обусловлено спазмом и патологическим расширением мелких артерий под действием высокого давления. Просачивание жидкости во внеклеточное пространство связано с небольшими кровотечениями и, соответственно, с ПОМ [748].

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 19

Наиболее опасное состояние, связанное со злокачественной фазой АГ, – гипертензивная энцефалопатия [745, 747]. Она связана с обратимыми нарушениями неврологических функций и может включать головную боль, нарушение психического статуса и нарушение зрения. Также с этим состоянием связано ухудшение функции почек, что является важным прогностическим признаком, и более выраженные формы почечной недостаточности ассоциируются с уменьшением продолжительности жизни, несмотря на соответствующее и эффективное лечение АГ. У некоторых пациентов наблюдается необратимое повреждение почек, что делает необходимым проведение заместительной терапии, в том числе диализ на постоянной основе. Злокачественная фаза АГ также связана с гемолизом, разрушением эритроцитов и проявлениями синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Если при злокачественной АГ не проводится лечение, ее прогноз будет чрезвычайно тяжелым (около 50% больных умирают в течение года) [254, 749]. Однако если своевременно приступить к эффективному лечению, то число случаев неблагоприятных исходов может быть значительно снижено [750, 751]. Показатель выживания таких больных в настоящее время улучшается, и это отражает не только улучшение контроля АД, но и эффективное выявление вторичных причин АГ, а также более широкую доступность методов гемодиализа и трансплантации.

Злокачественная фаза АГ должна расцениваться как угрожающая жизни форма гипертензии. Возможно ограничиться применением пероральных препаратов, если в течение 24 часов удается достичь целевого снижения ДАД до 100-110 мм рт. ст.

8. Лечение ассоциированных факторов риска

8.1 Липидоснижающие препараты

Несколько рандомизированных исследований по первичной и вторичной профилактике позволили проанализировать эффективность липидоснижающей терапии статинами [752-754]. Хотя эпидемиологические данные показывают, что содержание холестерина в сыворотке тесно связано с коронарными событиями, но не с инсультом [755], статины показали свою эффективность в предотвращении как коронарных, так и цереброваскулярных событий, с одинаковой эффективностью у больных с гипертензией и нормальным давлением [752-754]. В крупнейшем на сегодняшний день рандомизированном исследовании эффективности статинов Heart Protection Study [756] применение симвастатина у пациентов с установленным СС заболеванием достоверно уменьшало частоту кардиальных и цереброваскулярных событий в сравнении с плацебо. Эффективность в гипертензивной субпопуляции (41% от общей когорты) была независимой от вида применявшегося антигипертензивного лечения. Подобные результаты получены в исследовании PROSPER при применении правастатина у больных пожилого возраста [757], 62% из которых страдали АГ. Эффективное профилактическое влияние также показано при применении аторвастатина у больных, перенесших инсульт [758]. Следовательно, пациенты вплоть до 80 лет с диагностированным СС заболеванием, например ИБС, заболеванием периферических артерий, предшествующим инсультом или длительным (не менее 10 лет) СД, должны получать статины. У всех этих пациентов целевой уровень общего и ХС ЛПНП в сыворотке должен быть соответственно < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) и < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл), хотя в последнее время рассматриваются и более низкие целевые уровни – < 4,0 и < 2 ммоль/л (155 и 80 мг/дл).

В двух исследованиях, ALLHAT и ASCOT, оценивали преимущества, связанные с применением статинов у больных АГ. В ALLHAT применение правастатина в дозе 40 мг/день у 10 тыс. пациентов с АГ (приблизительно у 2/3 были СС заболевания), привело к снижению ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке (на 11 и 17% соответственно) по сравнению со стандартным лечением, но не имело достоверного влияния на частоту развития коронарных событий, инсульта и смертности от всех причин [759]. Напротив, в исследовании ASCOT [760] прием аторвастатина в дозе 10 мг/сут у 10 тыс. больных АГ с дополнительными факторами СС риска и уровнем ОХС в сыворотке < 6,5 ммоль/л сопровождалось снижением уровня ОХС в сыворотке на 19,9% в сравнении с плацебо. Эти изменения сопровождались достоверным снижением как частоты развития всех СС осложнений

Итоговые положения: лечение ассоциированных факторов риска

Липидоснижающие препараты

Все больные АГ с установленным СС заболеванием или с СД 2-го типа должны получать терапию статинами, направленную на снижение уровня ОХС и ЛПНП в сыворотке соответственно до < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) и < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) и даже ниже.

Пациенты с АГ без явного СС заболевания, но с высоким СС риском (> 20% риска случаев заболеваний за 10 лет) должны также получать терапию статинами, даже если у них уровень ОХС и ЛПНП в сыворотке не повышены.

Антитромбоцитарная терапия

Антитромбоцитарная терапия, в частности ацетилсалициловая кислота в низких дозах, должна назначаться больным АГ, имевшим ранее СС осложнения, контролируя при этом риск развития кровотечений.

Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты следует назначать больным без СС заболеваний в анамнезе, в возрасте старше 50 лет, с умеренным повышением уровней креатинина в сыворотке или с высоким СС риском. При всех этих клинических ситуациях доказано, что соотношение польза/риск ее приема (риск возникновения кровотечения ниже, чем риск возникновения инфаркта миокарда) будет благоприятным.

Антитромбоцитарное лечение должно быть начато после достижения эффективного контроля АД для того, чтобы минимизировать риск геморрагического инсульта.

Гликемический контроль

Эффективный контроль уровня глюкозы в крови имеет важное значение у больных АГ и СД.

Диета и медикаментозное лечение СД у этих пациентов должны быть нацелены на понижение уровня глюкозы натощак до уровня < 6 ммоль/л (108 мг/дл) и гликозилированного гемоглобина < 6,5%.

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 20

(на 36%), так и инсультов (на 27%). Благоприятное воздействие, показанное в исследовании ASCOT, по сравнению с отсутствием пользы в исследовании ALLHAT, возможно, зависит от относительной большей разницы в уровне ОХС и ЛПНП, достигнутой в группе активного лечения по сравнению с контролем.

Принимая во внимание результаты исследования ASCOT [760], можно полагать, что терапия статинами целесообразна для пациентов с АГ моложе 80 лет, с установленным 10-летним риском СС осложнений > 20% либо СС смерти (модель SCORE) 5% или более. Есть данные о том, что польза от применения статинов у больных АГ может включать некоторое снижение АД [761], хотя в исследованиях ASCOT [760] и PHYLLIS [390] назначение статинов дополнительно к антигипертензивному лечению не сопровождалось дальнейшим отчетливым снижением АД. Целевые уровни ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке должны быть соответственно < 5 ммоль/л (190 мг/дл) и < 3 ммоль/л (115 мг/дл). Большинство пациентов могут достичь таких целевых уровней, принимая статины в адекватных дозах в комбинации с нефармакологическим лечением. У пациентов, у которых не удается достичь таких целевых уровней, или тех, у кого уровни ХС ЛПНП, ТГ остаются не в пределах нормы (< 1,0 ммоль/л, и > 2,3 ммоль/л соответственно), может быть дополнительно назначен эзетимиб [762] или другие виды терапии, кроме того, их следует направить на консультацию к специалисту.

8.2 Антитромбоцитарная терапия

Показано, что антитромбоцитарная терапия, в частности низкие дозы ацетилсалициливой кислоты (75-100 мг/день), может сократить риск возникновения инсульта и/или инфаркта миокарда у некоторых групп населения – у лиц среднего возраста с низким СС риском без симптомов до больных с установленным кардиоваскулярным заболеванием [763]. Риск серьезных сосудистых осложнений снижается приблизительно на 25%. При этом длительная терапия низкими дозами ацетилсалициловой кислоты вдвое увеличивает риск основных внечерепных кровотечений. Однако среди больных с установленным СС заболеванием, принимающих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, число тех, у кого не развивается тяжелое сосудистое осложнение, значительно превышает количество тех, у кого могут возникнуть осложнения, связанные с кровотечениями [764, 765]. Превышает ли польза от приема ацетилсалициловой кислоты риск кровотечений у лиц с низким риском – остается неясным. Поэтому решение добавлять ацетилсалициловую кислоту пациентам с гипертензией должно быть основано на суммарном СС риске и/или наличия ПОМ. Доказательства пользы и возможного вреда при приеме низких доз ацетилсалициловой кислоты у больных АГ были получены в исследовании HOT [311]. По данным исследования, суммарно наблюдалось сокращение основных СС событий на 5%, риска развития острого инфаркта миокарда – на 36%, но без достоверного влияния на риск инсульта, при этом не наблюдалось увеличения риска внутри церебральных кровотечений, но на 65% увеличился риск других геморрагических осложнений. Детальный анализ данных подгрупп исследования HOT [764] определил подгруппы больных АГ, у которых такая терапия имеет больше пользы, чем вреда. К таким пациентам относятся больные с уровнем креатинина в сыворотке > 115 ммоль/л (> 1,3 мг/дл): наблюдалось значительное сокращение частоты СС осложнений и инфаркта миокарда (на 13 и 7 событий/1 тыс. пациентов/год соответственно), а риск кровотечения достоверно не увеличивался. Позитивный баланс между пользой и вредом ацетилсалициловой кислоты также был отмечен у пациентов с повышенным общим риском при включении в исследование с более высоким САД или ДАД (снижение частоты с 3,1 до 3,3 СС событий/1 тыс. пациентов/год в сравнении с вредом: с 1,0 до 1,4 кровотечение/1 тыс. пациентов/год), в то время как у больных АГ с более низким уровнем риска вначале исследования вред от приема ацетилсалициловой кислоты уравновесил пользу. Эти данные соответствуют данным нескольких метаанализов исследований эффективности ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики, включающих также лиц без АГ [766-769], а также согласуются с результатами Women Prevention Study, полученными в большой когорте лиц с очень низким риском, где показано только небольшую пользу от приема ацетилсалициловой кислоты [766]. Поэтому лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты имеет благоприятные соотношения польза/риск, только если оно используется у пациентов с уровнем риска выше определенного порога, суммарный СС 15-20% за 10 лет. Прием ацетилсалициловой кислоты – терапия для больных АГ с умеренным увеличением креатинина в сыворотке, старше 50 лет или тех, у кого имеется высокий или очень высокий суммарный СС риск, либо тех, у кого выявляются более высокие исходные значения АД. Следует подчеркнуть, что в исследовании HOT прием низких доз ацетилсалициловой кислоты не взаимодействовал со снижением АД вследствие сопутствующей антигипертензивной терапии [770]. Наибольшая польза наблюдалась у больных с эффективным контролем АД (фактически все пациенты имели ДАД < 90 мм рт. ст.) и, возможно, что такой контроль давления способствовал профилактике внутрицеребральных кровотечений, что и было показано в некоторых исследованиях [311, 765, 766-769]. Следует подчеркнуть, что у гипертензивных пациентов с высоким или очень высоким риском аспирин может быть введенным в лечение только после достижения эффективного контроля АД.

8.3 Контроль гликемии

СД и нарушенная толерантность к глюкозе являются главными факторами риска СС заболеваний [771-773]. АГ обычно связана с СД 2-го типа, а у больных СД и АГ наблюдается выраженное возрастание суммарного СС риска (см. раздел 7.2). Кроме того, АГ сама по себе связана с повышением риска развития СД 2-го типа в два раза [774]. Эффективный контроль гликемии имеет большое значение у больных АГ и СД. В исследовании UKPDS у больных АГ с СД 2-го типа показано пользу от интенсивного контроля глюкозы крови, в основном это касалось микроваскулярных осложнений [775]. Однако другие исследования показали, что более интенсивная модификация образа жизни или медикаментозная терапия, предпринятая для нормализации нарушенного метаболизма глюкозы, обладает протекторным эффектом в отношении макроваскулярных осложнений [776-778]. Данные последующего наблюдения исследования EDIC недавно подтвердили это утверждение для СД 1-го типа [779].

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 21

КАРДІОМАГНІЛ®

Унікальна комбінація

ацетилсаліцилової кислоти та гідроксиду магнію

- Єдина комбінація ацетилсаліцилової кислоти і антациду, що не пошкоджує слизову оболонку шлунка
- Використовується для первинної та вторинної профілактики тромбоутворення
- Можна застосовувати у різних вікових групах
- Дозування відповідають Рекомендаціям ESC і ACC/AHA*

Таблетки по 150 мг
№ 30, 100

Таблетки по 75 мг
№ 30, 100

у формі серця

* ESC – Європейське товариство кардіологів
ACC – Американське товариство кардіологів
AHA – Американська асоціація серця

NYCOMED

Представництво компанії Нікомед:
Україна, 03150, Київ, вул. Червоноармійська, 55Г
тел.: +38 (044) 200 3818; факс: +38 (044) 200 3816

Р.с. UA 2370/01/01 від 10.12.2004
UA/2370/01/02 від 26.01.2005

www.cardiomagnyl.ru
www.nycomed.ru

Дата друку: 02.2008

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 22

Между макроваскулярными и микроваскулярными осложнениями и уровнем HbA_{1c} существует прямая связь, но пороговые значения уровня HbA_{1c}, ниже которых не наблюдается дополнительного снижения риска, пока не определены [778, 780]. Согласно рекомендациям по лечению СД, содержание глюкозы в плазме натощак (средняя величина нескольких измерений) должно составлять менее 6,0 ммоль/л (108 мг/дл), HbA_{1c} – менее 6,5% [168, 781]. Вследствие неблагоприятного влияния тиазидных диуретиков и β-блокаторов на метаболизм глюкозы использование этих антигипертензивных препаратов у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе может требовать более раннего и более интенсивного антидиабетического лечения [316, 331]. Более подробные данные о СС благоприятных воздействиях тщательного контроля глюкозы крови будут доступны после завершения двух рандомизированных крупномасштабных исследований у больных, страдающих СД 2-го типа, ACCORD *(www.accordtrial.org)* и ADVANCE [782], в которых также изучается дополнительный протекторный эффект тщательного контроля АД.

9. Выявление и лечение вторичных форм АГ

Специфические причины повышения АД могут быть установлены лишь у небольшого количества больных АГ во взрослом возрасте. Простой скрининг вторичных форм АГ может быть осуществлен благодаря данным клинического анамнеза, медицинского осмотра и стандартных лабораторных исследований. К тому же вторичные формы АГ предполагают более серьезное повышение АД, внезапное начало или ухудшение течения АГ и неадекватное снижение АД в ответ на медикаментозную терапию. В таких случаях становятся необходимыми особые диагностические процедуры, описанные ниже.

9.1 Паренхиматозное заболевание почек

Паренхиматозное заболевание почек является наиболее распространенной причиной вторичной АГ. Выявление двусторонних, расположенных латерально в животе образований при физикальном исследовании может соответствовать поликистозному заболеванию почек, при котором обязательно проведение эхографии брюшной полости. Ультразвуковое исследование почек сейчас почти полностью заменило внутривенную урографию при исследовании анатомии почки. В то время как последняя требует инъекции потенциально нефротоксического контрастного вещества, ультразвук не является инвазивным и обеспечивает все необходимые анатомические данные о размере и форме почек, их массе, толщине коркового слоя, а также о блокаде мочевого тракта [783]. Оценка наличия белка, эритроцитов, лейкоцитов в моче, а также концентрации креатинина сыворотки являются адекватными функциональными методами скрининга при паренхиматозном заболевании почек [784, 785]. Эти обследования следует проводить у всех больных АГ (см. раздел 3.4). Паренхиматозное заболевание почек можно исключить, если анализ мочи и концентрация креатинина в сыворотке показывают нормальные значения при повторных обследованиях. Присутствие эритроцитов и лейкоцитов должно быть подтверждено микроскопическим исследованием мочи. Если скрининговые тесты на почечную паренхиматозную АГ дают положительный результат, то следует обеспечить проведение детального клинического обследования больного с целью установления точного диагноза болезни почек.

9.2 Вазоренальная АГ

Вазоренальная АГ является второй по распространенности причиной вторичной АГ, ее распространенность составляет приблизительно 2% у взрослых пациентов с повышенным АД, обратившихся в специализованные центры по лечению гипертензии [786]. Ее причиной является одиночный или множественный стеноз экстраренальной артерии, который у пациентов пожилого возраста часто имеет атеросклеротическую природу. Фибромышечная дисплазия выявляется до 25% всех случаев реноваскулярной АГ и широко распространена среди молодых пациентов. Внезапное начало АГ или ухудшение ее течения, также как и высокий уровень АД, делает лечение такого состояния очень сложным. Признаки стеноза почечной артерии включают сосудистый шум в брюшной полости с латерализацией, гипокалиемию и прогрессирующее снижение функции почек. Однако эти признаки отсутствуют у многих больных вазоренальной АГ. Определение продольного диаметра почки с помощью ультразвуковой эхографии может рассматриваться в качестве одной из процедур скрининга. Разница в продольном размере двух почек более чем 1,5 см, которая обычно считается диагностическим определением стеноза почечной артерии, присутствует только у 60-70% больных вазоренальной АГ [787]. Ультразвуковое исследование с использованием цветового допплеровского картирования часто может обнаружить стеноз почечной артерии, особенно при его локализации близко к началу сосуда [788]. Кроме того, оно также позволяет определить индекс сопротивления, который может иметь прогностическое значение для результатов ангиопластики и стентирования. Имеются данные, что исследования почечного сосудистого дерева с помощью объемной магнитно-резонансной ангиографии с гадолинием при задержанном дыхании может стать диагностической процедурой выбора при вазоренальной АГ [789]. Другой визуализирующий метод с подобной чувствительностью – это спиральная компьютерная томография, которая требует применения контрастных веществ и использования относительно высоких доз рентгеновских лучей. В случае сильного подозрения на наличие стеноза почечной артерии для подтверждения следует выполнять внутриартериальную или цифровую субтракционную ангиографию. Эти инвазивные процедуры все еще остаются «золотым стандартом» для выявления стеноза почечной артерии. Определение ренина в крови из почечных вен требует сложной катетеризации, а при его инвазивности и сложности не компенсируется высоким уровнем чувствительности или специфичности. Поэтому такая процедура не может быть рекомендована при скрининге этой патологии.

Лечение больных вазоренальной АГ является неоднозначной проблемой вследствие ограниченного количества продолжительных крупномасштабных исследований, сравнивающих различные терапевтические подходы, а также трудностей прогнозирования ответа АД на процедуры почечной реваскуляризации у отдельных пациентов [786]. Однако имеющиеся данные делают оправданными следующие рекомендации:

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 23

1. Рефрактерная АГ (то есть повышенные значения АД, несмотря на применение, как минимум, трех препаратов, в том числе диуретика в адекватных дозах), а также прогрессирующее снижение функции почек, является показанием для реваскуляризации.

2. Несмотря на то что существуют различные мнения, хирургическая реваскуляризация сейчас выполняется реже и вытесняется ангиопластикой [790].

3. Ангиопластика сама по себе является лечением выбора при фибромускулярной дисплазии, в таких случаях наблюдается высокий процент терапевтического успеха, то есть устойчивая нормализация АД или его снижение до значений, легче поддающихся медикаментозному лечению [787, 791]. Эффективность процедуры значительно меньше при атеросклеротическом поражении, при котором часто встречаются рестенозы [791]. Однако при этом частота рестенозов может быть уменьшена применением стентирования, которое в настоящее время является почти повсеместным дополнением к ангиопластике при вазоренальных стенозах атеросклеротической природы.

4. В ряде исследований медикаментозное лечение сравнивалось с ангиопластикой [792-794], метаанализ этих исследований показал умеренное, но достоверное преимущество ангиопластики [795]. Тем не менее эффективность этой процедуры зависит от навыков и опыта врача, и медикаментозное лечение остается компонентом первостепенной важности для больных с атеросклеротическим поражением сосудов почек. Оно должно расцениваться как предпочтительный выбор при сохраненной функции почек, когда может быть достигнут контроль АД, стеноз почечной артерии не тяжелый, или же в анамнезе истории отмечена продолжительная АГ (более 10 лет). Вследствие высокого риска развития атеросклеротических повреждений их лечение состоит из интенсивной модификации образа жизни, приема ацетилсалициловой кислоты в низких дозах, статина и комплексного лечения антигипертензивными препаратами. Эти средства должны включать тиазидный диуретик в соответствующих дозах и антагонист кальция с возможным дополнением блокатора ренин-ангиотензиновой системы, за исключением случаев двустороннего стеноза почечной артерии. Такое лечение позволяет снизить АД у большинства больных вазоренальной АГ. Основным риском является острое ухудшение функции почек и возрастание уровня креатинина в сыворотке вследствие выраженного снижения перфузионного давления до зоны стенозирования. Это осложнение чаще наблюдается при использовании блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, но после прекращения их приема уровень креатинина в сыворотке обычно возвращается к исходному.

9.3 Феохромоцитома

Феохромоцитома является достаточно редкой причиной вторичной АГ (0,2-0,4% всех случаев повышенного АД) с частотой выявления 2-8 случаев на 1 млн населения в год [796]. Она может быть наследственной или приобретенной. АГ встречается приблизительно в 70% всех случаев феохромоцитомы, будучи стойкой или пароксизмальной (присутствуют такие симптомы, как головная боль, избыточное потоотделение, учащенное сердцебиение и бледность), приблизительно в равных пропорциях. Диагноз основывается на выявлении повышенного содержания катехоламинов или их метаболитов в плазме крови или моче. Он может быть дополнен фармакологическими пробами, которые должны предшествовать выполнению процедур функциональной визуализации, для локализации опухоли. Исследование, которое имеет самую высокую чувствительность (97-98%), – определение свободных метанефринов плазмы совместно с фракционированными метанефринами в моче. Поскольку определение свободных метанефринов плазмы малодоступно при рутинной диагностике, то определение фракционированных метанефринов и катехоламинов в моче сохраняется как основное диагностическое исследование [797]. Получение очень высоких значений не требует проведения дальнейших исследований [798]. С другой стороны, если значения в плазме или моче всего лишь немного повышены и имеется клиническое подозрение на феохромоцитому, следует выполнить тесты со стимуляцией или подавлением секреции катехоламинов с глюкагоном или клонидином соответственно. Хотя при наличии пограничных результатов биохимических исследований (и получении ограниченной специфичности ответов на фармакологические тесты) многие клиницисты предпочитают сразу использовать методы визуализации [799]. Тест на глюкагон следует выполнять после того, как у больного уже был получен положительный ответ на прием блокатора α-адренорецепторов для предотвращения возрастания АД после инъекции гормонов. Тест супрессии с клонидином может считаться отрицательным, и при наличии выраженного уменьшения катехоламинов плазмы [800].

После того как феохромоцитома была диагностирована биохимически, обязательно нужно выполнить визуализирующие исследование для локализации опухоли [801]. В 95% случаев опухоль расположена близко к надпочечникам, а поскольку она часто имеет большие размеры, ее иногда можно обнаружить при ультразвуковом исследовании. Однако самые чувствительные процедуры (98-100%) это КТ и МРТ, которые, однако, имеют низкую специфичность (50%). Дополнительно к сканограмме КТ или МРТ для локализации опухоли может быть полезным изотопное сцинтиграфическое исследование с использованием метайодобензилгуанидина, особенно при экстраадреналовой феохромоцитоме и наличии метастазов в 10% случаев злокачественных феохромоцитом, или для функционального подтверждения феохромоцитомы, локализованной методом КТ или МРТ. Имеется несколько семейных заболеваний, которые связаны с увеличенной частотой развития феохромоцитомы, они включают множественную эндокринную неоплазию 2-го типа (MEN2), болезнь Фон Гиппеля-Линдау (VHL) и нейрофиброматоз 1-го типа. Семейная параганглиома также ассоциируется с феохромоцитомой. Поэтому рекомендуется проведение генетических исследований пациентам и членам их семей, особенно если феохромоцитома связана с наследственными синдромами. На сегодняшний день описаны мутации в тканях зародыша пяти генов, которые могут приводить к семейным заболеваниям, связанным с феохромоцитомой [802]. Окончательное лечение требует удаления опухоли. Перед удалением пациент должен быть соответствующим образом подготовлен. Необходимо

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 24

назначение α-адреноблокаторов, и после получения адекватного ответа на лечение могут быть добавлены β-блокаторы. Удаление опухоли хирургическим путем в наши дни часто осуществляется лапароскопически, но такой подход требует проведения адекватного возмещения потерянной жидкости. Эта процедура необходима, поскольку длительное присутствие феохромоцитомы сопровождается усиленным натрийурезом вследствие высокого давления, констрикцией вен с выраженным уменьшением объема циркулирующей жидкости.

9.4 Первичный гиперальдостеронизм

Первичный гиперальдостеронизм стал важной областью для полемики в лечении АГ в последние годы. Это произошло потому, что его распространенность в различных исследованиях варьирует от 1 до 11% [803, 804], в неселективной когорте больных с впервые выявленной АГ. В качестве скринингового теста следует определять уровень калия в сыворотке, но при этом только небольшое число пациентов будет иметь гипокалиемию на ранней стадии заболевания [805, 806]. В 30% случаев первичный гиперальдостеронизм вызывается аденомами надпочечников, которые чаще встречаются у женщин и реже – у детей. В 70% случаев – гиперплазией надпочечников, описаны редкие случаи карциномы надпочечников, аутосомно-доминирующей наследственной формы первичного гиперальдостеронизма, поддающейся лечению глюкокортикоидами. Эта форма проявляется в молодом возрасте, обычно в детстве [806]. Профиль АД при первичном гиперальдостеронизме характеризуется умеренным или выраженным повышением, резистентным к терапии. Прослежена связь первичного альдостеронизма с феохромоцитомой, гиперпаратиреоидизмом и акромегалией. Можно предположить [807], что больные с неспровоцированной гипокалиемией или подтвержденной резистентной АГ должны пройти обследование на первичный альдостеронизм. Следует помнить, что это состояние может вызывать стойкую АГ и неспровоцированную гипокалиемию. Дополнительно следует провести супрессивный тест с флудрокортизоном (отсутствует снижение содержания альдостерона в плазме до нормального уровня после 4-дневного приеменения гормона), а также определить альдостерон и ренин в стандартных условиях [808]. В последние годы наблюдается увеличение частоты определения соотношения содержания ренина и альдостерона в качестве диагностического маркера [809]. Следует помнить, что у пациентов пожилого возраста или у представителей черной расы уровень альдостерона может быть высоким, а ренина – низким. Также высокий показатель отношения ренин/альдостерон наблюдается при хронических заболеваниях почек, и при этом высокий уровень калия стимулирует выделение альдостерона, а в случае редких генетических мутаций приводит к увеличенным уровням альдостерона. В метаанализе, включавшем данные 19 исследований с участием 10 396 пациентов, отмечена высокая вариабельность отношения ренин/альдостерон. Высокие значения соотношения наблюдались у 5,5-39% пациентов, но аденома надпочечников была выявлена только у 0-6,5% больных [810]. Таким образом, надежность этого теста остается спорной. Визуализация надпочечных желез сейчас выполняется с помощью КТ, МРТ или изотопными методами с использованием меченого радиоизотопами холестерина. Однако аденомы, выявленные при КТ или МРТ, могут оказаться следствием гиперплазии. Ошибочные позитивные результаты могут встречаться относительно часто, поскольку узелковая гиперплазия клубочковой зоны известна даже при наличии реальных аденом, а наблюдаемые аденомы могут оказаться ненастоящими [811]. Это означает, что применение методов визуализации необходимо дополнить исследованием пробы крови из вены надпочечника. Имеются данные, свидетельствующие о том, что если диагноз основывался только на основании данных КТ, то у 25% пациентов было бы назначено необоснованное удаление надпочечника [812]. Методом выбора для хирургического удаления подозреваемой аденомы является лапароскопическая резекция надпочечника. Накопленные данные позволяют говорить об отсутствии смертельных исходов и минимальном числе осложнений со средним периодом нахождения в стационаре 2,6 дня после оперативного вмешательства. Перед операцией или в случае гиперплазии надпочечников рекомендуется лечение антагонистами альдостерона, например спиронолактоном. Однако его прием связан с побочными эффектами, такими как гинекомастия, которые могут снизить эффективность такого лечения. В данном случае можно рекомендовать эплеренон, хотя в рекомендованных дозах его эффект меньше, чем у спиронолактона [813].

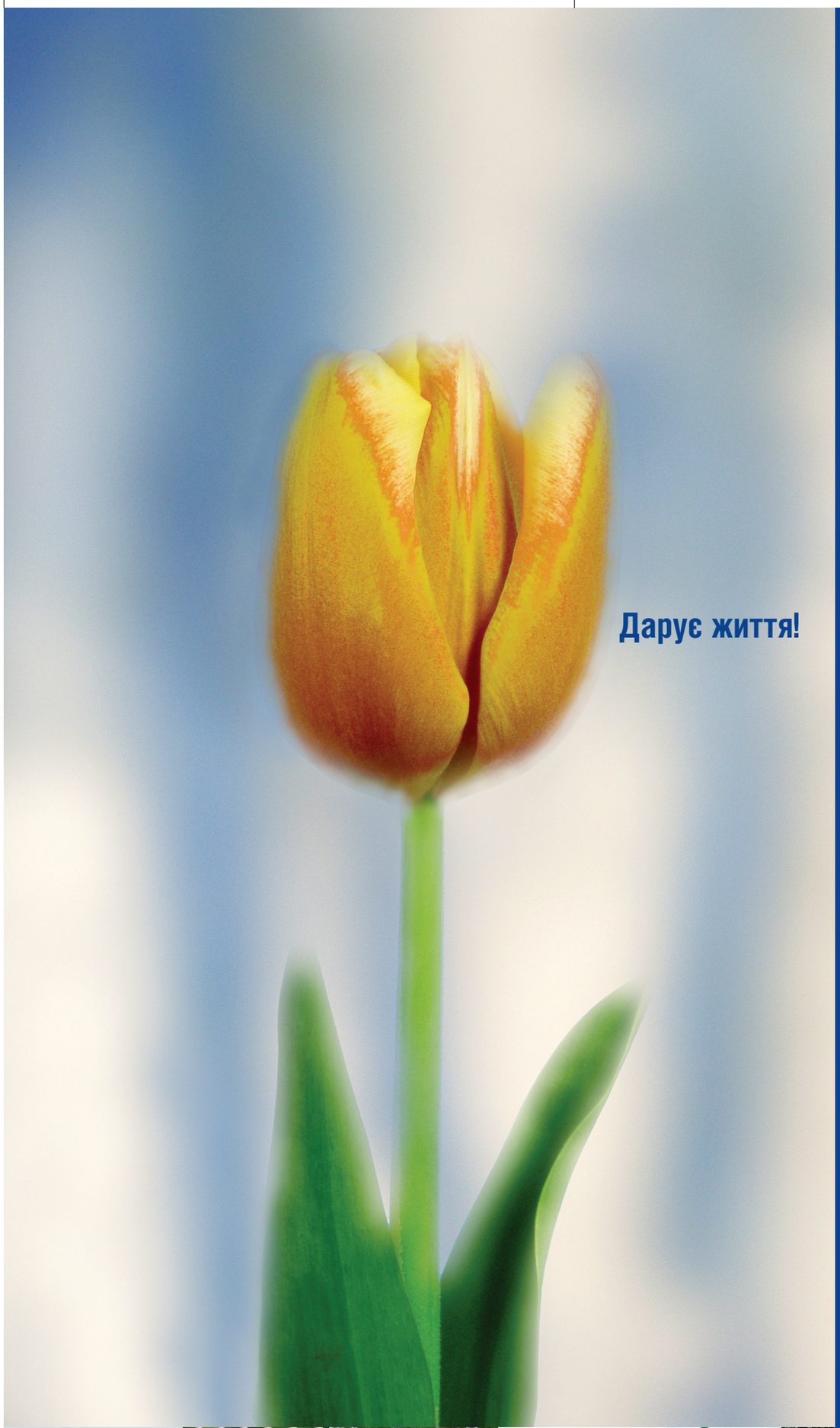
9.5 Синдром Кушинга

Синдром Кушинга встречается меньше, чем в 0,1% общей популяции [814]. АГ является очень распространенным явлением при таком заболевании и наблюдается приблизительно у 80% таких пациентов, при этом у 50% случаев заболевание наблюдается у детей и подростков. Обычно подозрения на наличие этого синдрома определяется типичным внешним видом пациента. Определение экскреции с мочой кортизола в течение 24 часов является самым практичным и надежным диагностическим исследованием, а значение, превышающее 110 ммоль/л (40 мкг), сразу же дает возможность предположить синдром Кушинга. Диагноз подтверждается в течение 2 дней тестом с назначением низких доз дексаметазона (0,5 мг каждые 6 часов до 8 доз) или ночным тестом подавления с дексаметазоном (1 мг в 23.00). В двухдневном исследовании выделение кортизола в моче на второй день выше чем 27 ммоль/л (10 мкг) в день указывает на наличие синдрома Кушинга. Диагноз также правильный, если после ночного теста кортизол плазмы превышает 140 ммоль/л (5 мкг/дл) в 8.00 утра. Нормальный результат исключает возможность наличия синдрома Кушинга. Недавно было предложено, что определение соотношения среднего/позднего ночного кортизола сыворотки или кортизола в слюне является более простым подходом к установлению диагноза [815]. Чтобы дифференцировать различные формы синдрома, следует прибегать к проведению дальнейших исследований и процедурам визуализации.

9.6 Синдром обструктивного ночного апноэ

Синдром обструктивного ночного апноэ (СНА) характеризуется рецидивирующими эпизодами прекращения поступления вдыхаемого воздуха, вызванными спадением верхних дыхательных путей во время вдоха в течение

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 25



SANDOZ

Дарує життя!

Туліп
аторвастатин

Таблетки 10 мг та 20 мг

Ефективно знижує рівень ліпопротеїнів низької щільності (до 61%)[1]

Значно знижує рівень тригліцеридів (до 45%)[1]

Початкова доза 10 мг 1 раз на добу

Час прийому не залежить від прийому їжі

Добра переносимість

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

№РП UA/0178/01/01: UA/0178/01/02

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 26

сна и уменьшением вследствие этого насыщения крови кислородом [816]. Важно учитывать возможность наличия СНА при обследовании пациентов с ожирением, особенно тех, у кого присутствует АГ, резистентная к стандартной медикаментозной терапии [736-739]. Кроме того, пациенты с АГ, которые классифицируются как нон-дипперы при амбулаторном мониторировании АД, должны быть обследованы на наличие СНА. Признаки и симптомы включают: дневную сонливость, нарушенную концентрацию, беспокойный сон, отсутствие ощущения отдыха после сна, эпизоды удушья во время сна, одышку, никтурию, раздражительность и изменения личности, снижение либидо и увеличение числа транспортных несчастных случаев. Если есть подозрение на наличие СНА, следует применить один из утвержденных опросников: шкала сонливости Эпворта или Берлинский опросник. Полисомнография остается «золотым стандартом» для установления диагноза СНА. Индекс апноэ-гипопноэ (то есть число эпизодов апноэ и гипопноэ в час) используется в качестве показателя наличия и тяжести синдрома. Индекс апноэ-гипопноэ от 5 до 15 указывает на легкую форму апноэ; от 15 до 30 – умеренную; а больше 30 – тяжелую. Нелеченый СНА может иметь прямое и неблагоприятное воздействие на структуру и функцию СС системы посредством нескольких механизмов, включая симпатическую активацию, оксидативный стресс, стимуляцию воспаления и эндотелиальную дисфункцию [738]. Присутствие СНА может способствовать дальнейшему повышению АД у значительного числа гипертензивных пациентов [817, 818], а прессорный эффект может провоцировать дальнейшее нарушение регуляции СС системы и эндотелиальную дисфункцию [819]. Уменьшение массы тела у лиц с ожирением улучшает течение СНА, кроме того, улучшения можно добиться с помощью оборудования для дыхания с положительным давлением во время вдоха.

9.7 Коарктация аорты

Коарктация аорты – редкая форма АГ у детей и пациентов молодого возраста. Диагноз обычно определяется по данным физикального обследования. Мезосистолический шум, который со временем может стать постоянным, выслушивается в передней части груди, а также на спине. Пульс на бедренной артерии отсутствует или задерживается относительно пульсации лучевой артерии. АГ определяется по измерениям на верхних конечностях и при этом АД на ногах низкое или не поддающееся измерению. После хирургического лечения или стентирования, особенно у взрослых, АГ может сохраняться в результате последствия гемодинамических и васкулярных эффектов, и многим пациентам требуется продолжение антигипертензивной терапии.

9.8 Медикаментозная АГ

Вещества или препараты, которые могут повышать АД, включают в себя: лакрицу, в том числе конфеты, пероральные контрацептивы, стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, кокаин и амфетамин, эритропоэтин, циклоспорины, такролимус. Пациента во время сбора анамнеза следует спросить о применении указанных веществ и препаратов. В дальнейшем использование средств, которые могут повышать АД, следует тщательно контролировать.

10. Последующее врачебное наблюдение

В течение фазы титрации медикаментозной терапии пациенты должны часто наблюдаться (например, каждые 2-4 недели) для того, чтобы регулировать избранный режим лечения (увеличивать дозировки препаратов, дополнять лечение другими медикаментами, уменьшать дозы или отменить лекарство вообще) в соответствии с достигнутым уровнем АД или появлением побочных эффектов. На этом этапе дозированной титрации инструктаж может помочь пациенту в самостоятельном измерении АД в домашних условиях. Как только цели терапии будут достигнуты, в том числе целевой уровень АД, и все корригируемые факторы риска будут поставлены под контроль, частота визитов может быть значительно уменьшена. Пациенты с низким СС риском и мягкой степенью повышения АД могут наблюдаться каждые 6 месяцев, тогда как пациенты с более высоким уровнем начального АД или высоким или очень высоким СС риском должны приходить на осмотр к врачу чаще. Частые последующие контрольные визиты также необходимы для пациентов, находящихся на нефармакологическом лечении, потому что:

- приверженность к этому типу воздействия низкая [500, 584];
- реакция АД может изменяться [820];
- это лечение требует постоянного пересмотра и в случае неэффективности своевременного перехода к применению препаратов.

Измерение АД в домашних условиях может позволить увеличить периоды между посещениями врача и в дальнейшем упростить график последующего врачебного наблюдения. Этот график может быть основан на использовании новых технологий, например передачи значений домашнего измерения АД современными средствами связи врачу, который сможет определить дальнейшие показания, чтобы улучшить соблюдение пациентом режима лечения [821]. Тем не менее не рекомендуется длительные интервалы между визитами, поскольку результат лечения кардинально зависит от хороших взаимоотношений доктор-пациент, которое поддерживается в силу частых визитов. Если целевое АД не достигается в течение 6 месяцев или потерян достигнутый прежде хороший контроль, необходимо направить пациента к специалисту по АГ или в клинику, специализирующуюся на этом заболевании. Вполне понятно, что такое врачебное наблюдение создает определенные трудности, определенные преимущества будут достигнуты, если проводить периодическую оценку ПОМ, поскольку регресс или отсутствие прогрессирования указывают на благоприятные прогностические последствия (см. раздел 4.5). Не надо устанавливать какие-либо четкие временные рамки для достижения положительных результатов, но следует помнить, что вызванные под влиянием лечения изменения экскреции альбумина с мочой могут проявиться через несколько недель [473]. В то же время изменения ГЛЖ обычно проявляются не ранее, чем через год с некоторой последующей коррекцией [357]. Прекращение лечения пациентами, у которых была правильно диагностирована АГ, обычно влечет за собой обратный процесс повышения АД до значений, наблюдавшихся у них до начала лечения. Тем не менее после достижения периодов длительного контроля

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 27

Итоговые положения: последующее врачебное наблюдение

Титрование дозы препаратов для контроля АД требует частых визитов для своевременного изменения режима лечения в соответствии с изменениями АД и появлением побочных эффектов.

Сразу же после достижения целевого АД частота визитов может быть значительно реже. Однако слишком большие интервалы между визитами к доктору нецелесообразны, поскольку это может мешать установлению хорошего взаимопонимания доктора и пациента, которое является принципиально важным для обеспечения приверженности больного к лечению.

Пациентам с низким риском или с 1-й степенью АГ можно наблюдаться каждые 6 месяцев, а данные регулярных измерений АД дома позволяют даже увеличить этот срок. У пациентов с высоким или очень высоким риском визиты должны происходить чаще. То же рекомендуется в случае, если у пациентов применяется только нефармакологическое лечение по причине вариабельности антигипертензивного ответа и низкой приверженности к этому вмешательству.

Последующие визиты должны быть нацелены на поддержание контроля всех обратимых факторов риска, также как и на мониторирование состояния ПОМ. Поскольку вызванные лечением изменения в массе левого желудочка и толщине стенок сонной артерии происходят медленно, то нет никаких причин проводить эти исследования чаще, чем 1 раз в год.

Лечение АГ должно продолжаться на протяжении всей жизни, потому что у больных с правильно установленным диагнозом прекращение лечения обычно ведет к обратному повышению АД. Осторожная нисходящая титрация существующего лечения может быть предпринята у пациентов с низким риском после длительного периода контроля АД, особенно если успешно применяется нефармакологическое лечение.

АД можно сделать попытку осторожного постепенного уменьшения дозировок или количества используемых препаратов, особенно у больных, которые строго соблюдают рекомендации по модификации образа жизни. Это возможно, поскольку контроль АД может привести, как минимум, частично к обратному развитию анатомических изменений в сосудах (ремоделирования артерий), структурные изменения в которых поддерживают АД на повышенном уровне [476]. Однако попытки «ослабить» лечение следует делать осторожно и при этом постоянно контролировать значения АД, предпочтительно в условиях домашнего контроля.

11. Практическое внедрение рекомендаций

Как добиться устранения несоответствия между рекомендациями специалистов и плохим контролем АД в медицинской практике?

Несмотря на подавляющее количество доказательств того, что АГ является главным фактором риска СС осложнений и что стратегии снижения АД существенно сокращают риск, исследования, проведенные на разных континентах, а также в ряде европейских стран [822], постоянно подтверждают, что:

1. Значительный процент пациентов с АГ не знает о наличии у них болезни, а если они осведомлены, то не лечатся [605, 823].

2. Целевые уровни АД достигаются редко, несмотря на назначенное лечение и наблюдение за пациентами специалистами или врачами общей практики [824, 825]. Контроль САД в редких случаях остается эффективным, а более низкие значения (< 130 мм рт. ст.), рекомендованные при диабете и пациентам с очень высоким риском, достигаются только в исключительных случаях [825]. Это объясняет, почему высокое АД сохраняет ведущую позицию среди показателей причин смерти и СС заболеваемости во всем мире. Это также доказывает необходимость добиваться более широкого проведения среди населения процедур, которые позволят обнаружить АГ и, таким образом, «отловить» большее число больных для осуществления эффективного лечения (см. «Итоговые положения: как улучшить комплайенс»).

Задачей настоящих рекомендаций является помощь в достижении целевых установок. Однако одного лишь создания рекомендаций недостаточно для обращения к указанной выше проблеме. Должен быть постоянный процесс их внедрения, включающий получение знаний и контроль. Чтобы реализовать полностью их потенциал, для успешного выполнения рекомендаций требуются согласованные усилия медицинских специалистов. Подходы к лечению АГ могут отличаться в разных европейских странах. За некоторые из них (профилактика СС заболеваний, в том числе выявление и контроль АГ, которые осуществляются при первичном обращении пациента, несут ответственность врачи общей практики, а также медсестры и другие работники здравоохранения. В других странах в этот процесс более широко привлекают специалистов и врачей специализированных клиник. Поэтому рекомендации, опубликованные международным экспертным комитетом, должны быть адаптированы к национальным особенностям, зависеть от местного культурного фона, социально-экономической ситуации и организации системы здравоохранения.

Широкое принятие настоящих рекомендаций различными национальными обществами АГ является хорошей предпосылкой для их внедрения в практику и улучшения результатов лечения больных. Учитывая сказанное, настоящие рекомендации были подготовлены в тесном сотрудничестве с Четвертой объединенной Рабочей группой Европейского и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [71]. Эти рекомендации согласованы с Руководством Четвертой объединенной Рабочей группы. Важным моментом является то, что Европейские общества гипертензии и кардиологов представляют базисный документ для других обществ, заинтересованных в предотвращении СС заболеваний в клинической практике в Объединенном комитете по профилактике. Партнерами создания данных рекомендаций являются: Европейское общество по атеросклерозу, Европейская Ассоциация по исследованию диабета, Европейская федерация диабета, Европейское общество общей практики/семейной медицины, Европейская кардиологическая сеть и Международное общество поведенческой медицины. Это сотрудничество очень важное,

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 28

Итоговые положения: как улучшить комплайенс

Информируйте пациента о риске АГ и о пользе эффективного лечения.

Обеспечьте пациента понятными письменными и устными инструкциями о процессе лечения.

Адаптируйте режим лечения к образу жизни пациента и его потребностям.

По возможности упростите схему лечения пациента, уменьшив количество ежедневно принимаемых препаратов.

Ознакомьте супруга/супругу или семью пациента с информацией относительно заболевания и планов дальнейшего лечения.

Используйте самостоятельное измерение АД в домашних условиях, а также стратегии поведения, как например система напоминания.

Обратите внимание на побочные действия (даже если они едва ощутимы) и будьте готовы своевременно изменять дозы препаратов или даже сами препараты, если возникнет такая необходимость.

Обсуждайте с пациентом важность соблюдения им указаний и будьте в курсе всех его проблем.

Обеспечьте надежную систему поддержки и доступную цену лечения.

поскольку врачи общей практики, вероятно, принимают и используют рекомендации в том случае, когда они создаются известными им специалистами.

Успешное внедрение рекомендаций требует информированности о барьере, существующем в реальности между рекомендациями и практикой. Первым барьером является ознакомление с содержанием и признание этих рекомендаций врачами. Осведомленность затрудняется значительным количеством рекомендаций, которые получают доктора, их дублированием большим количеством научных обществ, местных организаций здравоохранения. Вызывает замешательство даже небольшое несоответствие в рекомендациях и культивируется подозрение, что на некоторые трактовки могут чрезмерно влиять научные предубеждения экспертов, или же влияние исходит от посторонних лиц, например от работников фармацевтической промышленности или государственных/частных организаторов системы здравоохранения. Более того, доктора правильно понимают, что их задача – лечить пациентов, часто очень отличающихся друг от друга, в то время как рекомендации имеют дело с медицинскими состояниями вообще. Этот аспект тщательно рассматривался во время подготовки Рекомендаций ESH/ESC (2003) [3], и выбор стратегии их создания в пользу широкой информативности и минимума директивности, вероятно, и были важной причиной их принятия в медицинском мире. Эта же стратегия положена в основу при подготовке данных рекомендаций.

Препятствия к выполнению рекомендаций имеют место не только у клиницистов, но и у пациентов. Нежелание изменить образ жизни и слабая длительная приверженность к приему множественных препаратов являются главными проблемами. Модификация образа жизни слишком часто оказываются темой для обсуждения, а не реальным действием, кроме этого она рассматривается и как более дешевая альтернатива затратам на медикаментозную терапию, в то время как в реальной жизни будут необходимы более дорогие подходы, особенно с участием специалистов по поведенческой медицине.

Кроме доктора и пациента, система медицинского обслуживания сама по себе может стать препятствием для выполнения рекомендаций. Действительно, организаторы системы здравоохранения иногда неправильно рассматривают лечение АГ, как продолжающийся несколько минут визит к врачу, и в соответствии с этим компенсируют затраты врачей. Они часто считают рекомендации инструментом для сокращения стоимости и ограничения выплаты компенсации при состояниях с высоким риском, произвольно сокращая эти затраты. Поэтому все лица, ответственные за разработку политики системы медицинского обслуживания, должны быть вовлечены в создание всесторонней профилактической программы.

Члены комитета по написанию хорошо осознают то, что факт существования этих рекомендаций не создает системы, но может быть полезным как часть стратегии профилактической медицины, основанной на доказательствах, где они могут послужить:

- основой для согласия всех потенциальных партнеров в вопросе выявления и контроля АГ;
- основой для образования и обучения;
- моделью для отдельных национальных обществ, объединенных задачей принять эти рекомендации на вооружение и приспособить их согласно национальной политике здравоохранения и доступных ресурсов;
- типовым стандартом, основанным на научных доказательствах, для определения самых действенных инструментов контроля при лечении АГ;
- основой для экономических обоснований здравоохранения.

В № 6 (11) 2007 в статье «Рекомендации по лечению артериальной гипертензии» на С. 20, а также в «Сборнике клинических рекомендаций» на С. 52 в рисунке 2 допущены ошибки. **Правильный вариант смотрите ниже.**

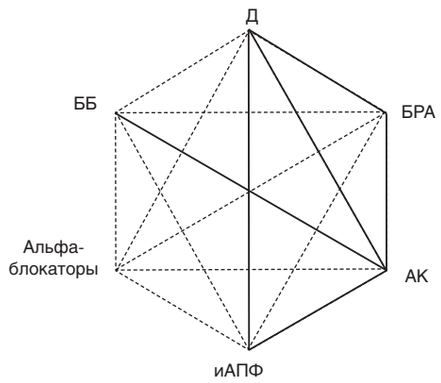


Рис. 2. Возможные комбинации антигипертензивных препаратов различных классов

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

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

Recomend_3.qxd 05.03.2008 11:45 Page 29

ЗАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"

ІНДОПРЕС

Сульфаніламідний діуретик, похідне індолів

- **Виявляє помірну діуретичну дію**
- **Антигіпертензивний ефект проявляється лише при початково підвищеному артеріальному тиску і посилюється при тривалому систематичному прийомі**
- **Не чинить негативного впливу на ліпідний та вуглеводний обмін**

Показання до застосування:

- артеріальна гіпертензія, серцева недостатність (в комбінації з іншими препаратами)

Р.с. № UA/2153/01/01 от 19.11.2004

Україна, 03134, Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23 (консультації); (044) 402-76-36 (збут)

WWW.BHFZ.COM.UA

Sibir.qxd 05.03.2008 11:45 Page 30

В.А. Шульман, Красноярская государственная медицинская академия

Доказательная медицина. Насколько она доказательна?

В 1990 г. канадский ученый из университета МакМастер впервые предложил термин evidence based medicine, который в настоящее время получил исключительно широкое распространение [1]. Перевод этого термина различен: «доказательная медицина», «медицина, основанная на доказательствах», «лечение, основанное на доказательствах». Последние два определения конкурируют между собой, поскольку английское слово medicine может переводиться и как «медицина», и как «лечение». Мы в своей статье будем придерживаться термина «доказательная медицина» (ДМ).

Существуют различные определения этого понятия. В соответствии с одним из них, ДМ – это добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного [2]. Иными словами, ценные знания, полученные в ходе масштабных, достоверных научных исследований, используются затем для принятия решений о назначении обследования и лечения конкретного больного.

Каковы причины перехода от медицины эмпирической к доказательной? Последние 100-150 лет были периодом развития фундаментальных медицинских дисциплин. Удалось объяснить многие аспекты функционирования человеческого организма, закономерности развития болезней, создать новые методы их лечения. В результате сформировалось убеждение, что достаточно иметь теоретические знания о болезни и ее развитии, чтобы эффективно ее лечить. Практическим подтверждением теоретических представлений считался не всегда систематизированный личный опыт. Примером может служить широкое распространение в кардиологии так называемых метаболических препаратов (кокарбоксилаза, рибоксин, АТФ, различные антиоксиданты и др.), эффективность которых доказана лишь теоретически. Но несмотря на бурный прогресс медико-биологических наук, наши знания о человеческом организме, тем более о больном организме, не носят и никогда не будут носить исчерпывающего характера. В связи с этим только на основании теоретических знаний мы никогда не сможем создать эффективного и безопасного метода лечения, который одинаково хорошо работал бы у большинства больных. Практика показала, что многие лекарственные средства и методы лечения, которые теоретически и в эксперименте были эффективны, на практике оказывались бесполезными, а то и вредными. Таким образом, для дальнейшего развития медицины необходим новый подход, новый тип клинических исследований, который учитывал бы все многообразие реакций организма, с одной стороны, и нивелировался бы до минимума субъективизм исследователя – с другой.

С приходом в медицину статистических методов и созданием отдельной дисциплины – биостатистики – удалось создать методику и дизайн проведения таких исследований. В настоящее время считается законом, согласно которому всякий новый метод диагностики и лечения болезни, прежде чем будет рекомендован для практического применения, должен пройти достаточно масштабные многоцентровые рандомизированные клинические исследования (РКИ). Именно РКИ создают фундамент для современной доказательной медицины.

Существуют три основные принципа проведения РКИ: сравнение, рандомизация и «ослепление». В исследование обычно включают две или более сравниваемые группы. Для того чтобы они были сравнимы, осуществляется их рандомизация. Для проведения рандомизации используют таблицы случайных чисел или чаще специальные компьютерные программы. В многоцентровых исследованиях рандомизацию осуществляют в координационных центрах с помощью специальной телефонной связи, по факсу или через интернет.

Важнейшим принципом проведения РКИ является их «ослепление» для исключения субъективного фактора. Больных, как указывалось выше, путем рандомизации делят на группы. При этом одна группа получает исследуемый препарат, другая – плацебо («пустышку»). Ни врач, ни больной не знают, кому назначен действующий препарат, а кому плацебо, поэтому исследование называют двойным слепым (double blind). При этом исключается субъективный фактор в оценке тех или иных симптомов. Правда, в настоящее время назначение плацебо все чаще стараются избегать, если прием плацебо исключает активное лечение больного. Гораздо чаще проводят сравнение двух активно действующих препаратов: «старого» и нового, еще не достаточно изученного, при этом сохраняется принцип «ослепления».

Sibir.qxd 05.03.2008 11:45 Page 31

Иногда «ослепление» требует значительных затрат и «ухищрений». Например, недавно закончилось масштабное исследование EXTRACT-TIMI-25, в котором наша клиника принимала активное участие. В этом исследовании изучали сравнительную эффективность и безопасность лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) нефракционированным и фракционированным гепарином (эноксапарином). Одна группа больных получала нефракционированный гепарин и плацебо эноксапарина, другая – эноксапарин и плацебо нефракционированного гепарина. Таким образом, одной из особенностей исследования было использование двух плацебо и столько же сравниваемых активно действующих препаратов. Однако нефракционированный гепарин обычно вводится под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое существенно снижается в процессе введения препарата, плацебо гепарина не влияет на АЧТВ. Чтобы скрыть от исследователя данные АЧТВ, не «расслепить» исследование и при этом не навредить больному, всех исследователей снабжали специальным прибором для определения АЧТВ. Но этот прибор показывал лишь условные цифры, которые передавали в координационный центр Бельгии по телефону. Оттуда сообщали истинные цифры АЧТВ, если больной получал нефракционированный гепарин, или условные цифры, если больной получал плацебо гепарина.

Все планируемые РКИ должны получать одобрение этического комитета, который рассматривает, насколько в планируемом исследовании будут соблюдаться все правила GCP (good clinical practice) – качественной клинической практики. GCP – это свод правил проведения клинических исследований, соблюдение которых позволяет не нарушать интересы и права участвующих в нем больных [3]. Одним из обязательных правил GCP является подписание больным добровольного информированного согласия на участие в исследовании, в котором должны быть указаны все особенности проводимого испытания, а также то, как участие в нем может повлиять на здоровье пациента.

Полученные результаты многоцентрового исследования объединяют, «расслепляют» и подвергают тщательной статистической обработке и анализу, чтобы выявить и оценить достоверность полученных результатов. При оценке результатов в кардиологии обращают внимание на так называемые твердые конечные точки – общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, возникновение таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт. Параллельно исследуют суррогатные конечные точки, под которыми понимают частоту госпитализаций за исследуемый период, уменьшение выраженности или исчезновение того или иного симптома в процессе лечения.

В ряде исследований ограничиваются изучением суррогатных конечных точек. В качестве примера можно привести исследование CARISA, в котором наша клиника также принимала участие. В этом международном многоцентровом РКИ изучали эффективность нового метаболического препарата ранолазина у больных со стабильной стенокардией. Исследование было двойным слепым. В качестве конечной точки использовали продолжительность физической нагрузки на тредмиле до возникновения ишемических изменений на ЭКГ или приступа стенокардии у больных, принимавших перед нагрузкой ранолазин или плацебо.

Результаты исследования показали достоверное увеличение продолжительности нагрузки после приема ранолазина по сравнению с плацебо. Однако все же следует подчеркнуть, что исследования с использованием суррогатных конечных точек в качестве единственных критериев эффективности лечения считаются менее ценными, и если используются в клинических рекомендациях, то с определенными оговорками.

Результаты проведенных исследований входят в основу международных или национальных клинических рекомендаций по диагностике или лечению того или иного заболевания. При этом рекомендации для проведения той или иной терапии или процедуры делятся на три класса.

Класс I: имеются доказательства и общее согласие, что данная терапия или процедура полезна и эффективна.

Класс II: есть противоречивые доказательства и мнения относительно полезности и эффективности данной терапии или процедуры.

Класс IIa: большая часть доказательств или мнений в пользу процедуры или лечения.

Класс IIb: меньше данных за полезность процедуры/лечения.

Класс III: получены доказательства и общее согласие, что данная процедура/лечение неэффективна и может быть вредной.

Сами доказательства делятся на три уровня и базируются:

- уровень А – на данных многоцентровых рандомизированных исследований или метаанализа (объединенного анализа нескольких исследований);
- уровень В – на материалах одного рандомизированного исследования или нескольких нерандомизированных исследований;
- уровень С – только на консенсусе мнений экспертов.

В последнее время стали проводить масштабные РКИ, в которых осуществляется сравнение эффективности и безопасности трех или четырех различных препаратов при лечении одного заболевания. Примером может служить исследование ALLHAT, в котором 42 418 больных артериальной гипертензией были разделены на 4 группы, и в течение 6 лет им проводили лечение гипотензивными препаратами различных классов. Такие масштабные РКИ в настоящее время называют мегатрайлами. Одним из результатов этого исследования была рекомендация исключить из практики лечения артериальной гипертензии α-адреноблокаторы, при лечении которыми у больных значительно чаще, чем при лечении другими препаратами, развивалась сердечная недостаточность (СН).

Sibir.qxd 05.03.2008 11:45 Page 32

Необходимость в масштабных РКИ возникает тогда, когда популяция гетерогенна, больные получают различную сопутствующую терапию, в процессе исследования предполагается малое количество клинически значимых конечных событий (твердых конечных точек). В этих случаях приходится увеличивать статистическую мощность исследования [4].

Проведение масштабных РКИ (мегатрайлов) требует огромных затрат, многие из них обходятся в десятки миллионов долларов. Более 60% финансирования РКИ осуществляют фармацевтические фирмы, производители исследуемых препаратов [4]. В связи с этим возникает проблема определенного давления производителей на исследователей. Для исключения этого давления созданы специальные аудиторские организации, которые осуществляют контроль как непосредственно при проведении исследования, так и при подведении итогов.

Первые же РКИ, проведенные в кардиологии в 80-х годах прошлого столетия, дали поистине драматические результаты. Для оценки эффективности некоторых антиаритмических препаратов было проведено исследование CAST-I. Результаты этого испытания показали, что смертность больных, принимавших антиаритмические препараты (флекаинид и морицизин), оказалась достоверно выше, чем смертность принимавших плацебо. Проверочное исследование CAST-II подтвердило эти результаты. Эти исследования с особой убедительностью показали необходимость использования принципов ДМ для проверки не только эффективности, но и безопасности как старых, так и новых методов терапии во всех разделах медицины.

Интересно проследить, как под влиянием проводимых РКИ изменились за два десятилетия представления о принципах терапии СН. До середины 80-х – начала 90-х годов прошлого столетия основными средствами лечения СН считали сердечные гликозиды и диуретики. Однако целая серия крупных РКИ, проведенных в 80-е годы, показала, что препаратами первого ряда в лечении СН должны быть ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые блокируют действие активизированной во время СН ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Эти исследования (CONSENSUS, SOLVD и другие) считаются в настоящее время классическими. В середине 90-х годов появились другие сенсации в терапии СН. После проведения РКИ (MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS-I, CIBIS-II) выявился парадоксальный факт: β-адреноблокаторы, ранее противопоказанные для лечения СН, поскольку они понижают сократительную функцию миокарда, существенно снижают смертность у больных с этим заболеванием.

При проведении целого ряда РКИ было установлено, что практически все иАПФ эффективны при СН, поэтому сделано заключение о том, что препараты этой группы обладают класс-эффектом при лечении СН. В то же время доказано, что только три β-адреноблокатора эффективны при СН, то есть препараты этой группы не обладают класс-эффектом при лечении СН. Класс-эффект – один из важнейших терминов, используемых в ДМ.

Каково же с позиций ДМ отношение к «старым» препаратам: сердечным гликозидам и диуретикам в лечении СН? Дигиталис и его очищенный препарат дигоксин используют при лечении СН уже более 200 лет. С.П. Боткин в свое время говорил, что если бы не было дигиталиса, то он бы не захотел работать врачом. Накоплен огромный клинический опыт по применению дигиталиса/дигоксина. В 1996 г. очередной Европейский конгресс кардиологов был посвящен 200-летию открытия Уайзерлинга, предложившего в 1796 г. лечение СН дигиталисом. Конгресс проходил в Бирмингеме, поскольку именно там работал Уайзерлинг. И на этом конгрессе были впервые оглашены результаты первого РКИ, посвященного оценке эффективности и безопасности дигоксина при лечении СН. Исследование получило название DIG. Интерес к результатам исследования был настолько огромным, что в зале на тысячу мест многим участникам конгресса пришлось сидеть на полу.

В исследовании участвовали 7 788 больных, половина из них на протяжении пяти лет получала дигоксин, половина – плацебо. Результаты исследования показали, что дигоксин не влиял на смертность больных с СН, но у лиц, получавших дигоксин, было меньше обострений и госпитализаций. Здесь уместно вспомнить о твердых и суррогатных конечных точках. Результаты лечения СН дигоксином оказались гораздо более скромными, чем при лечении этого синдрома препаратами иАПФ и β-адреноблокаторами. Поэтому сердечные гликозиды, в частности дигоксин, отошли к препаратам второго ряда в лечении СН.

Какова ситуация с другим традиционным принципом лечения СН – диуретической терапией? До настоящего времени ни одного РКИ по оценке эффективности диуретиков при СН не проводилось, потому что любому врачу ясно: отмена диуретиков у больных с застойной СН или замена их на плацебо приведет к резкому ухудшению состояния больных или их смерти. Поэтому никакой этический комитет не согласится на проведение такого исследования. Пример с диуретиками показывает, что принципы ДМ не являются всеобъемлющими. Оказывается, что в определенных случаях эмпирический подход в лечении более рационален, чем догматическое применение принципов ДМ.

В последнее время приходится слышать и другие критические замечания в отношении ДМ. В частности, указывается, что результаты РКИ не всегда можно безоговорочно переносить в реальную клиническую практику. Это связывают с тем, что нередко в РКИ отбирают больных без сопутствующих заболеваний, с относительно легким течением заболевания, больных сравнительно молодого возраста [5]. Для исправления этого положения проводятся специальные РКИ для больных с двумя сопутствующими заболеваниями и более, например пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, больных старших возрастных групп (старше 70 и даже 75 лет).

Sibir.qxd 05.03.2008 11:45 Page 33

Тем не менее данные РКИ не всегда отражают жизненные реалии. Для примера можно привести ситуацию с лечением ОИМ. Общепризнано, что основной задачей при лечении ОИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ является восстановление кровотока в инфарктсвязанной коронарной артерии (реперфузия). Существует два способа реперфузии: медикаментозный (с помощью тромболитических препаратов) и механический (ангиопластика).

Проведен целый ряд небольших РКИ, результаты которых, казалось бы, убедительно показали преимущество ангиопластики перед тромболитической терапией (ТЛТ). Но при проведении сравнительного ретроспективного анализа исходов ИМ в 164 лечебных учреждениях Бельгии за 1999-2001 г. (всего 34 961 больной) различия в летальности в зависимости от метода реваскуляризации (ТЛТ или ангиопластики) оказались незначительны [6]. Авторы анализа объясняют расхождения с данными вышеупомянутых РКИ тем, что все РКИ проводились в центрах с огромным опытом инвазивных внутрикоронарных вмешательств, а ретроспективный анализ, проведенный в Бельгии, охватывал все лечебные учреждения данной страны. Этот пример показывает, что такие РКИ не всегда можно безоговорочно внедрять в лечебную практику.

Иногда данные различных РКИ противоречивы. Тогда для принятия решения о внедрении того или иного вида лечения в клиническую практику приходится предпринимать проверочные исследования. В качестве примера можно привести исследования по эффективности применения сульфата магния при ОИМ. В экспериментальных исследованиях показан кардиопротективный и антиаритмический эффект магния при ОИМ. Метаанализ результатов семи небольших РКИ показал, казалось бы, убедительное снижение летальности больных с ОИМ (на 55%), получавших магний. Однако в проведенном в дальнейшем крупномасштабном исследовании ISIS-4 (1995), включавшем 58 050 больных с ОИМ, различия в летальности в группах больных, получавших магний или плацебо, получено не было. Последующий более детальный анализ исследования показал определенные изъяны в его проведении. Магний большинству пациентов с ОИМ начинали вводить довольно поздно (через 8-12 часов после начала заболевания). К тому времени возможная реперфузия (спонтанная или фармакологическая) уже завершена. Был выявлен и ряд других методологических дефектов. Поэтому принято решение о выполнении еще одного исследования, в котором были бы устранены указанные недостатки. В этом исследовании под названием MAGIC, результаты которого фактически подтвердили данные исследования ISIS-4, участвовала и наша клиника. Только после этого тема лечения больных ОИМ сернокислой магнезией была закрыта.

Эта история показывает, что порой та или иная строчка в международных рекомендациях по лечению различных заболеваний добывается огромным трудом и ценой очень больших затрат. Данные отдельных РКИ в доказательной медицине не всегда должны восприниматься как истина в последней инстанции. Примером того, что даже тщательное исследование нового препарата не всегда оберегает от трагических ошибок, может послужить история с церивастатином. Этот препарат перед выпуском в производство прошел самую тщательную проверку, был проведен целый ряд масштабных РКИ, подтвердивших, казалось бы, не только его эффективность, но и безопасность. Но в последующем препарат снят с производства. Было зафиксировано, что 52 больных, принимавших церивастатин, умерли от рабдомиолиза, что составляет 0,013% всех пролеченных церивастатином. Но это послужило достаточным основанием для запрещения препарата, поскольку другие статины оказались более безопасны.

Итак, насколько доказательна доказательная медицина? Несомненно, что применение принципов ДМ в практической деятельности в значительной мере повышает эффективность и безопасность терапии различных заболеваний. В то же время, как уже говорилось, принципы ДМ нередко подвергаются критике, например в США ДМ часто сравнивают с поваренной книгой, в которой содержатся рецепты лечения больных. С другой стороны, радикальные сторонники ДМ доводят до абсолюта значение результатов РКИ. Истина находится, по-видимому, посередине. «Современная медицина приближается к точным наукам, однако все равно никогда ею не станет. Поэтому индивидуальный опыт и личность врача всегда будут иметь важное значение. Клиницист, не использующий результатов РКИ, подобен капитану, плавающему без компаса и карты. Вместе с тем врач, слепо следующий стандартам и не использующий собственный клинический опыт, не учитывающий индивидуальные возможности больного, похож на человека, путешествующего по карте» [7].

В заключение следует сказать, что принципы ДМ, несмотря на их недостатки, в настоящее время прочно вошли в клиническую практику. Знание их, умение ими пользоваться – важная задача клинициста, исследователя и преподавателя.

Литература

1. Бакшеев В.И., Коломеец Н.М. Медицина, основанная на доказательствах: реалии и перспективы // Терапевтический архив. – 2006. – № 4.

2. Власов В В., Семерин Е.Н., Мирошенков П.В. Доказательная медицина и принципы методологии // www.medi.ru/doc/851115.htm

3. Руководство ICH по качественной клинической практике / Пер. с англ GCP. – С-Пб: PSI Pharma Supprt Inc., 1997. – С. 83-87.

4. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine //JAMA. – 1992. – Vol. 268 – P. 240-45.

5. Hilbrich L., Sleight P. Progress and problems for randomised trials: from streptomycin to the era of megatrials // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – № 18. – P. 2158-64.

6. Sacket D., Richardson W., Haynes R. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM // Edinburgh: Churchill Livingstone. – 1997. – P. 128.

7. Van Brabandt H., Camberlin C., Vrijens Y. et al. More is not better in the early care of acute myocardial infarction: prospective cohort analysis onadministrative databases // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – № 22. – P. 2649-54.

Статья впервые опубликована в журнале «Сибирское медицинское обозрение», 2007, № 2 (43).

Pliva.qxd 05.03.2008 11:45 Page 34

Н.К. Рунихина, Б.Я. Барт, О.Н. Ткачева,
Российский государственный медицинский университет Росздрава, г. Москва

Нифедипин в лечении артериальной гипертонии у беременных: за и против

Артериальная гипертония (АГ) встречается у 5-15% беременных и существенно осложняет ее прогноз; она является основной причиной материнской смертности, преждевременных родов, перинатальных потерь и сердечно-сосудистых заболеваний. Выделяют два принципиально разных по патогенезу варианта АГ: хроническую и гестационную. Первый вариант включает АГ любой этиологии, которая наблюдалась у женщины до беременности либо была диагностирована до 20-й недели ее развития. Гестационная АГ индуцируется беременностью, развивается во второй половине (после 20-й недели гестации), характеризуется нарушением полиорганной перфузии и при прогрессировании может трансформироваться в наиболее тяжелые осложнения беременности – преэклампсию (гестационная АГ и протеинурия) и эклампсию, выражающуюся присоединением судорог. У беременных с АГ примерно в 30% случаев диагностируется хроническая АГ, а гестационная АГ, преэклампсия и эклампсия – в 70% [14,17]. Хроническая АГ наблюдалась у 72% женщин с повышенным артериальным давлением (АД) после 20-й недели беременности; у 75% из них развилась преэклампсия [62]. Предшествующая, даже мягкая, хроническая АГ увеличивает риск развития преэклампсии в 2 раза, тем самым значительно ухудшая прогноз беременности и родов [1, 54].

Тактика ведения беременных и родовспоможения при различных формах АГ существенно отличается. Благоприятное для матери снижение АД может быть сопряжено с ухудшением маточно-плацентарного кровотока, гемодинамики плода и задержкой его внутриутробного развития [36, 58]. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ у беременных при неосложненном течении мягкой и умеренной АГ, можно ограничиться рядом немедикаментозных мероприятий, прежде всего организацией лечебно-охранительного режима. Фармакотерапия АГ антигипертензивными препаратами (АГП) рекомендована при АД ≥ 150/95 мм рт. ст. При наличии хронической АГ и поражения органов-мишеней или тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на прогноз, а также при преэклампсии либо при раннем (до 28-й недели) развитии гестационной АГ АГП назначают при АД ≥ 140/90 мм рт. ст. [60]. Осложнение беременности с развитием гестационной АГ и преэклампсии требует госпитализации. Проведение комплекса лечебных мероприятий способствует улучшению прогноза. Родоразрешение в такой ситуации является наиболее патогенетически обоснованным и радикальным. Гестационная АГ и преэклампсия наиболее часто наблюдаются непосредственно перед родами. Развитие этих состояний в последние недели беременности и в родах, как правило, имеет минимальный риск возникновения осложнений у матери и новорожденного. Напротив, появление гестационной АГ и/или преэклампсии до 35-й недели беременности приводит к развитию тяжелых материнских и перинатальных осложнений и потерь. Решение вопроса немедленного родоразрешения или пролонгации беременности зависит от срока беременности, зрелости плода и тяжести состояния матери [58]. Подготовка к родам и проведение последних целесообразны при достаточной зрелости плода. До 34-й недели беременности при нетяжелой гестационной АГ используют антигипертензивную терапию, позволяющую пролонгировать беременность и улучшить функциональное состояние плода [3, 8, 10, 28, 45]. Существуют данные о том, что на исход беременности и родов при преэклампсии влияет, прежде всего, уровень повышенного АД, в меньшей степени прогноз зависит от тяжести протеинурии. Назначение АГП является основным компонентом лекарственной терапии преэклампсии, позволяющей избежать осложнения у матери и плода [24]. Возможности применения современных АГП при АГ у беременных ограничиваются рядом обстоятельств, среди которых основными являются отсутствие по этическим соображениям достаточного количества рандомизированных контролируемых плацебо исследований у этой категории пациенток. Существующие в настоящее время зарубежные и отечественные рекомендации по ведению больных с АГ (Седьмой доклад Объединенного Национального комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению АГ, США 2003; Рекомендации Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общество Кардиологов, 2003; а также ВНОК, 2003) и рекомендации Комитета экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2003) основаны на многолетних и значительных наблюдениях по использованию ряда АГП, эффективность и безопасность которых для матери и плода подтверждена клиническими исследованиями. Из имеющегося многообразия групп АГП

Pliva.qxd 05.03.2008 11:45 Page 35

для лечения АГ у беременных названы метилдопа, β-адреноблокаторы (β-АБ), α-β-АБ (лабеталол), антагонисты кальция (АК) и некоторые вазодилататоры миотропного действия [12, 36, 59, 60]. Нифедипин, как наиболее изученный препарат группы АК, занимает одно из лидирующих положений в списке АГП, используемых для лечения АГ в период гестации. Анализ накопленного к настоящему времени отечественного и зарубежного опыта по применению нифедипина в акушерской практике позволяет клиницистам выделить наиболее существенные положительные лечебные эффекты, обозначить возможные ограничения для применения, отметить и, возможно, развеять существенные предостережения в использовании нифедипина при АГ у беременных.

История использования нифедипина в акушерской практике началась с применения в качестве снижающего родовую деятельность токолитического средства при угрозе прерывания беременности. В исследованиях, посвященных изучению токолитических свойств нифедипина, отмечалась его эффективность и безопасность [42]. Угроза прерывания беременности существует у каждой четвертой женщины с АГ [15, 24], поэтому сочетание антигипертензивного и токолитического действий нифедипина в таких случаях повышало его эффективность.

Нифедипин как токолитик имеет ряд дополнительных преимуществ перед другими препаратами, использующимися в аналогичных ситуациях. Проведенный метаанализ продемонстрировал его большую по сравнению с β-миметиками эффективность при наличии опасности развития преждевременных родов, что в дальнейшем сопровождалось значительным снижением частоты и объема использования интенсивной терапии у новорожденных, а также уменьшением риска развития респираторного дистресс-синдрома [52]. Однако существуют отдельные сообщения, ставящие под сомнение токолитический эффект нифедипина. При применении препарата в дозе 20 мг *per os* каждые 4-6 часов у женщин на 24-33-й неделе беременности с целью ее продления не было обнаружено достоверного увеличения срока по сравнению с контрольной группой, не использовавшей токолитические средства [26]. Нифедипин по токолитическому эффекту незначительно уступает антагонисту окситоцина – атосибану [41].

Основные механизмы действия нифедипина

АК применяются в кардиологии более 30 лет. Широкому использованию их в клинической практике способствуют подтвержденные в ряде крупных клинических исследований высокие антигипертензивная и антиангинальная эффективности, хорошая переносимость и отсутствие неблагоприятных метаболических влияний. Механизм действия нифедипина заключается в блокаде медленных кальциевых каналов, ингибировании транспорта ионов Ca^{2+} через мембрану гладкомышечных клеток сосудов без влияния на его концентрацию в плазме крови, но с уменьшением накопления внутри клеток. Это вызывает расширение артерий и артериол, что уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и, следовательно, снижает АД и нагрузку на сердце. Нифедипин пролонгированного действия (SR), обладая прямым коронаролитическим эффектом, улучшают снабжение миокарда кислородом и уменьшают потребности в нем, что позволяет применять их при лечении стенокардии. Выраженная вазодилатация на фоне приема нифедипина обусловлена не только блокадой кальциевых каналов, но и стимуляцией высвобождения эндотелиальными клетками оксида азота, являющегося мощным природным вазодилататором. Оксид азота высвобождается также из тромбоцитов, что содействует антигипертензивному и антитромботическому эффектам. Нифедипин усиливает синтез другого вазодилататора – брадикинина [9, 33]. Сосудистый спазм любой локализации, включая вазоспастическую стенокардию, служит показанием к назначению нифедипина. Последний оказывает дополнительные антиокислительное и антиатерогенное действия – стабилизация плазматической мембраны, препятствующая проникновению и депонированию свободного холестерина в сосудистой стенке, что позволяет назначать его при стабильных формах стенокардии. У пациентов со стенокардией в сочетании с АГ не рекомендуется широкое использование дигидропиридинов короткого действия из-за возможных ишемических осложнений при быстром падении АД и развитии рефлекторной тахикардии, уменьшающих коронарную перфузию и увеличивающих потребности миокарда в кислороде. Имеются сообщения о том, что при использовании нифедипина короткого действия в больших дозах (> 60 мг/сут) повышается смертность больных после инфаркта миокарда (ИМ). При недостаточности кровообращения, нестабильной стенокардии и остром ИМ назначение нифедипина короткого действия противопоказано. Однако его применение у других категорий больных не вызывает опасений [31, 53]. Позднее проведенные многочисленные рандомизированные клинические исследования с использованием дигидропиридиновых АК SR не обнаружили каких-либо оснований, позволяющих сомневаться в их безопасности [5, 11].

Побочные эффекты нифедипина невелики, обусловлены вазодилатацией и ограничиваются появлением головной боли, покраснением лица, отеком лодыжек. Редко возникают ортостатическая гипотония, сердцебиение, сердечная недостаточность, головокружение и слабость.

Лечение АГ у всех пациентов, включая беременных, предусматривает оптимальный контроль за уровнем АД в течение суток, поэтому одним из принципов современной фармакотерапии данной патологии является использование препаратов длительного действия. Нифедипин SR способен обеспечить плавное и устойчивое снижение АД, не вызывает значительных колебаний в его суточном профиле, уменьшает проявление неблагоприятных эффектов дигидропиридинов. Длительное лечение АГ исключает применение нифедипина короткого действия, который может быть рекомендован только для купирования нетяжелых гипертонических кризов при условии индивидуального выбора лечения с учетом возможных противопоказаний и взаимодействия с другими препаратами.

Дигидропиридиновые АК способствуют предупреждению прогрессирования поражения органов-мишеней при АГ. Длительное использование (в течение ≥ 1 года) нифедипина вызывает обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, способствует снижению риска инсульта. В Европейских рекомендациях по ведению больных с АГ (2003) дигидропиридиновые АК

Pliva.qxd 05.03.2008 11:45 Page 36

показаны как препараты выбора у пациентов пожилого возраста, с изолированной систолической АГ, стенокардией, заболеваниями периферических сосудов, атеросклерозе сонных артерий, а также при беременности [36].

Эффективность применения нифедипина

АГ при беременности, прежде всего гестационная и преэклампсия, характеризуется прогрессированием и в некоторых случаях (эклампсия) катастрофически быстрым развитием осложнений. Нифедипин, являясь активным вазодилататором, уменьшающим ОПСС, сохраняет при беременности высокую антигипертензивную эффективность, о чем свидетельствует ряд отечественных и зарубежных исследований. Нифедипин при однократном приеме является эффективным препаратом у беременных с кризовым течением АГ, быстро и безопасно снижая повышенное АД [23, 55]. При длительном, регулярном применении с контролем АД нифедипин препятствует его резкому повышению [27].

Были описаны особенности антигипертензивного действия препарата при различных вариантах течения АГ у беременных [21]. При этом использовали метод 24-часового суточного мониторирования АД для оценки антигипертензивной активности препарата при 7-14-дневном применении у пациенток с хронической АГ, а также у женщин с развившейся преэклампсией. В обеих группах наблюдался достоверный антигипертензивный эффект, но были выявлены различия в изменениях суточного ритма АД. В группе пациенток с преэклампсией более значительное снижение АД регистрировалось преимущественно в вечерние и ночные часы. При хронической АГ наблюдалось равномерное снижение АД в течение суток.

По данным отдельных авторов, нифедипин по своему антигипертензивному действию не уступает, а в некоторых случаях имеет преимущества перед другими АГП, рекомендованными для быстрого при кризах и длительного снижения и контроля АД у беременных [61]. Рандомизированное двойное слепое исследование эффектов нифедипина и лабеталола при неотложных гипертензивных состояниях в период беременности продемонстрировало, что при пероральном применении нифедипина желаемый эффект достигался быстрее, чем при внутривенном введении лабеталола [61]. Имеются литературные данные о том, что антигипертензивный эффект нифедипина был сопоставим с эффектами метилдопы, β-АБ и их комбинаций у пациенток с преэклампсией [40].

При исследовании трех вариантов лечения (внутривенном введение гидралазина, лабеталола и использование нифедипина *per os)* не было обнаружено преимуществ ни одного из препаратов. Их антигипертензивная эффективность у первородящих беременных с АГ была одинаковой, но в группе повторнородящих лабеталол оказался более эффективным [38]. Сравнительное изучение нифедипина и гидралазина при тяжелой преэклампсии в рамках проспективного рандомизированного клинического исследования выявило одинаковый антигипертензивный эффект препаратов при менее выраженном неблагоприятном влиянии нифедипина на плод. В группе нифедипина оценка новорожденных по шкале Апгар была достоверно выше [63]. Сообщается о том, что новорожденные дети, матери которых получали нифедипин с целью контроля уровня АД, имели достоверно больший вес при рождении по сравнению с группой, в которой использовался гидралазин. Исследователи обращают внимание на удобство, безопасность и предсказуемость в использовании нифедипина по сравнению с гидралазином при одинаковом антигипертензивном эффекте препаратов [44].

В ходе другого рандомизированного исследования получены данные о том, что у беременных с преэклампсией при назначении нифедипина необходимость повторного приема препарата возникала реже и по сравнению с гидралазином удлинялся период до последующего повышения АД. У повторнородящих пациенток нифедипин быстрее снижал уровень АД. При длительном применении в условиях тяжелой преэклампсии нифедипин по сравнению с гидралазином проявлял более выраженный антигипертензивный эффект. Выявленные определенные преимущества нифедипина перед гидралазином позволили рекомендовать его к использованию в качестве препарата первой линии при АГ у беременных [18].

Опыт применения АК при АГ у беременных пока уступает более длительному использованию метилдопы и β-АБ. Основываясь на имеющихся данных многочисленных исследований, Комитет экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2003) рекомендует использовать АК дигидропиридиновой группы при остром и хроническом повышении АД у беременных в случаях, когда оно рефрактерно к терапии метилдопой или β-АБ либо существуют противопоказания для назначения указанных лекарственных средств [2, 6, 30, 47, 54, 58, 60].

Нифедипин при использовании в качестве препарата второй линии на фоне недостаточной эффективности метилдопы у женщин с гестационной АГ или преэклампсией оказался более эффективным и безопасным лекарственным средством по сравнению с празозином, ассоциирующимся с повышенной частотой антенатальной гибели плода [37].

Для купирования острого повышения АД во время беременности можно использовать нифедипин короткого действия (коринфар®, AWD, Германия, подразделение PLIVA). Препарат назначается в дозе 10 мг/сут *per os* однократно. При необходимости прием можно повторить. Средняя суточная доза составляет 40 мг (4 таблетки по 10 мг). При хроническом повышении АД предпочтительней использовать ретардную форму нифедипина (коринфар® ретард), содержащий 20 мг активного вещества. Суточная доза также составляет 40 мг, кратность приема – 2 раза в день.

Особенности и преимущества эффектов нифедипина

Гемодинамические эффекты нифедипина при гестационной АГ являются благоприятными. Препарат уменьшает ОПСС, увеличивает сердечный индекс, при этом не изменяет частоту сердечных сокращений плода [55].

Использование нифедипина при АГ у беременных обосновано с точки зрения патогенеза. В настоящее время существуют многочисленные данные о механизмах возникновения гестационной АГ и преэклампсии, среди которых наиболее значимыми признаны патологические изменения в области спиральных артерий

Pliva.qxd 05.03.2008 11:45 Page 37

плаценты при неполноценной инвазии трофобласта. Происходит ремоделирование спиральных маточных артерий и высвобождение малоизученных до настоящего времени факторов, механизм действия которых сводится к нарушению функции эндотелия [29]. Генерализованная эндотелиальная дисфункция ведет к спазму сосудов и нарушению тканевой перфузии, а также к активации свертывающей системы с возникновением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [13-15]. Нифедипин не только эффективно снижал АД, но и увеличивал эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией [15]. Использование корригирующей эндотелиальную дисфункцию способности нифедипина у беременных с преэклампсией является патогенетически обоснованным.

Одним из дополнительных гемодинамических проявлений действия препарата является его способность улучшать мозговой кровоток. Проведенное исследование среди беременных, которые требовали неотложной или длительной антигипертензивной терапии, с ультразвуковым определением кровотока в средней мозговой артерии при применении нифедипина и метилдопы выявило снижение АД и скоростных показателей в средней мозговой артерии в обеих группах с преимуществом для нифедипина, влияние которого оказалось более значимым и продолжительным. Изменение скорости кровотока в мозговой артерии происходило независимо от изменений АД или частоты сердечных сокращений. Снижение мозгового кровотока при использовании нифедипина или метилдопы подтверждает существование вазоспазма церебральных артерий у женщин с преэклампсией и прямого вазодилатирующего эффекта используемых АГП [57].

В отдельных работах приводятся сведения о других положительных эффектах при назначении нифедипина при АГ у беременных. Был обнаружен дополнительный диуретический эффект: нифедипин достоверно увеличивает мочеотделение на протяжении суток у беременных с гестационной АГ [61]. Отмечено снижение протеинурии у беременных с сахарным диабетом на фоне приема препарата [20]. Имеются сообщения о его способности снижать выработку тромбоцитами тромбоксана A_2, что способствует улучшению микроциркуляции при АГ [50].

Безопасность нифедипина при беременности

Дигидропиридиновые АК (нифедипин, нифедипин SR), согласно существующей классификации Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, относятся к классу С, то есть к препаратам, в экспериментальных исследованиях которых выявлен риск для плода (тератогенное, эмбриотоксическое действие), поэтому у беременных лекарственные средства могут назначаться в случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода [2, 4, 14].

Нарушение эмбриогенеза при применении некоторых АК было установлено в эксперименте на лягушках, однако в клинических исследованиях не наблюдалось повышения частоты врожденных аномалий под влиянием АК [16, 18, 19, 25, 27, 32, 46, 47, 60, 61]. Данные небольшого ретроспективного исследования показали, что нифедипин и верапамил не повышали частоту врожденных аномалий у детей, матери которых принимали препарат в I триместре гестации [48]. Высказанные ранее опасения о тератогенных эффектах дигидропиридинов не нашли своего подтверждения при обследовании беременных, лечившихся нифедипином в I триместре [43, 45, 47]. В настоящее время наибольший клинический опыт имеется по использованию дигидропиридиновых АК у беременных во II и III триместрах. В работах, посвященных изучению токолитического и антигипертензивного эффектов нифедипина у беременных, отмечается безопасность препарата, отсутствие неблагоприятного влияния на плод и новорожденного, в том числе при длительном (18 месяцев) наблюдении за детьми, матери которых применяли нифедипин во время беременности [22, 27, 42, 52, 56].

Исследование маточно-плацентарного кровотока, а также кровотока в пупочной артерии, аорте, внутренней сонной артерии плода в условиях длительного использования нифедипина *per os* в дозе 40-80 мг/сут у женщин с преэклампсией на 26-35-й неделе беременности не обнаружило достоверного его нарушения при снижении у матери систолического и диастолического АД [51]. Сходные результаты приводятся в работах других исследователей.

По данным ультразвукового исследования внутрисердечной гемодинамики и кровотока в среднемозговых артериях у плода, а также маточно-плацентарного кровообращения при неотложном назначении нифедипина в качестве токолитического препарата у соматически здоровых женщин перед родами регистрировали стабильность кровотока [35]. Продолжение исследования тех же авторов по изучению маточного и пупочного кровотока, а также кровотока в среднемозговых артериях плода и его внутрисердечной гемодинамики при более длительном применении (48 часов наблюдения) нифедипина в качестве токолитического препарата в целом подтвердило ранее выявленные изменения. На фоне достоверного снижения АД у матери была обнаружена стабильная внутрисердечная гемодинамика плода, неизмененный кровоток в пупочной артерии и некоторое снижение церебрального кровотока плода [34].

Сублингвальное применение нифедипина не рекомендовано при беременности, поскольку существует опасность резкого неконтролируемого падения АД. Индуцированная гипотония, безусловно, отрицательно сказывается на плацентарном кровотоке и церебральной гемодинамике матери [7, 39]. Нифедипин короткого действия нежелательно использовать при длительном лечении АГ у беременных, поскольку, обладая максимальным по сравнению с амлодипином, клофелином, атенололом, небивололом и метилдопой антигипертензивным эффектом, он проявил максимальную вариабельность АД по данным суточного мониторирования [15]. Повышенная вариабельность АД, как известно, является неблагоприятным фактором, способствующим нарушению органного кровообращения и развитию осложнений.

В схему медикаментозного лечения преэклампсии входит внутривенное (реже внутримышечное) введение сульфата магния. Основной целью назначения этого препарата служит профилактика эклампсии. Сульфат магния обладает противосудорожным эффектом, увеличивает мозговой кровоток, уменьшает отечность мозговой ткани; препарат положительно влияет на маточно-плацентарный

Pliva.qxd 05.03.2008 11:45 Page 38

кровоток, увеличивая его, обеспечивает нормальную жизнедеятельность плода. Внутривенное ведение препарата сопровождается кратковременным снижением АД, что в условиях преэклампсии, безусловно, является положительным фактором. Существовавшее ранее мнение об опасной комбинации нифедипина и сульфата магния в связи с возможностью развития гипотензии, угнетения сократимости миокарда, ИМ и нервномышечной блокады [2, 16, 32, 36, 60] не находит подтверждения в других исследованиях, где был проведен ретроспективный анализ 162 случаев одновременного применения сульфата магния и нифедипина у женщин с преэклампсией. Сравнивали частоту развития гипотензии, нейромышечной блокады и других серьезных, связанных с назначением магния сульфата осложнениями. В группу контроля вошли пациентки с преэклампсией (215 наблюдений), у которых сульфат магния назначали либо изолированно, либо в сочетании с каким-то другим антигипертензивным препаратом. Отсутствие достоверного увеличения риска серьезных, связанных с сульфатом магния, эффектов в исследуемой группе позволило сделать вывод о безопасности одномоментного использования нифедипина и сульфата магния. Однако действующие в настоящее время рекомендации по ведению беременных с АГ содержат предостережения об опасности комбинации сульфата магния и нифедипина [36, 60].

Выводы

Нифедипин – эффективное и безопасное лекарственное средство при АГ у беременных. Применение его возможно для лечения острого и хронического повышения АД во время беременности. Патогенетическая обоснованность использования нифедипина позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения гипертензивных состояний у беременных.

Литература

1. Баранова Е.И. Артериальная гипертензия у беременных // Артериальная гипертензия. – 2006. – № 12 (1). – С. 7-15.
2. Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Артериальная гипертония у беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению // РКЖ. – 2003. – № 6. – 59-65.
3. Давидович И.М., Блощинская И.А., Петричко Т.А. Артериальная гипертония и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (нормодипина) // РМЖ. – 2003. – № 4. – С. 197-200.
4. Еремина Ю.Н., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. и др. Влияние современных антигипертензивных препаратов на микропротеинурию // Фарматека. – 2003. – № 12. – С. 1-5.
5. Карпов Ю.А., Буза В.В. Антагонисты кальция и лечение артериальной гипертонии // РМЖ. – 2005. – № 13 (19). – С. 1258-1261.
6. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы. – М., 2004. – 244 с.
7. Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г. Артериальная гипертония, ассоциированные расстройства при беременности // Сердце. – 2002. – № 1 (5). – С. 224-250.
8. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 3-6.
9. Лупанов В.П. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией // РМЖ. – 2005. – № 13 (19). – С. 1282-1286.
10. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? – М.: ГЭОТАР Медия, 2006. – 176 с.
11. Марцевич С.Ю. Нифедипин: что показал 30-летний опыт клинического использования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 2. – С. 4-8.
12. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (второй пересмотр). – М., 2004. – 20 с.
13. Резник В.А. Вазоактивные факторы в патогенезе преэклампсии // Артериальная гипертензия. – 2006. – № 12 (1). – С. 22-31.
14. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертонии у беременных. – М.: ПАГРИ, 2006. – 140 с.
15. Тумбаев И.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности гипотензивной терапии у беременных с гестозом и гипертонической болезнью / Автореферат к.м.н. – М., 2006.
16. Ушкалова Е.А. Лечение артериальной гипертонии во время беременности // Фарматека. – 2003. – № 11. – С. 27-32.
17. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных. – М.: Триада-Х, 2002. – 232 с.
18. Aali B.S., Nejad S.S. Nifedipin or hydralasine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2002. – Vol. 81 (1). – P. 25-30.
19. Ariyuki F. Effects of diltiazem hydrochloride on embryonic development: species differences in the susceptibility and stage specificity in mice, rats and rabbits // Okajimas Folia Anat Jpn. – 1975. – P. 103-117.
20. Bakris G. The effects of calcium antagonists on renal hemodynamics, urinary protein excretion, and glomerular morphology in diabetic states // J Am Soc Nephrol. – 1991. – Vol. 2. – P. 21-29.
21. Benedetto C., Zonca M., Giarola M. et al. 24-hour blood pressure monitoring to evaluate the effects of nifedipine in pre-eclampsia and in chronic hypertension in pregnancy // Br J Obstet Gynaecol. – 1997. – Vol. 104 (6). – P. 682-688.
22. Bortolus R., Ricci E., Chatenoud L., Perezzini F. Nifedipin administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months // BJOG. – 2000. – Vol. 107 (6). – P. 792-794.
23. Brown M.A., Buddle M.L., Farrell T. et al. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy // Am J Obstet Gynecol. – 2002. – Vol. 187 (4). – P. 1046-1050.
24. Buchbinder A., Sibai B.M., Caritis S. et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia // Am J Obstetr Gynecol. – 2002. – Vol. 186 (1). – P. 66-71.
25. Burgess A.M., Vere D.W. Teratogenic effects of some calcium channel blocking agents in Xenopus embryos // Pharmacol Toxicol. – 1989. – Vol. 64. – P. 78-82.
26. Carr D.B., Clarc A.L., Kernek K., Spinnato J.A. Maintenance oral nifedipine for preterm labor: randomized clinical trial // Am J Obstet Gynecol. – 1999. – Vol. 181 (4). – P. 822-827.
27. Caruso A., Ferrazzani S., de Carolis S. et al. The use of nifedipin as first-line hypotensive therapy in gestational hypertension // Minerva Ginecol. – 1994. – Vol. 46 (5). – P. 279-284.
28. Cifkova R. Hypertension in pregnancy // Wtr Lek. – 2006. – Vol. 52 (3). – P. 263-270.
29. Dorup I., Skajaa K., Sorenses K.E. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow-mediated vasodilation // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 1999. – Vol. 276 (3). – P. 821-825.
30. Flack J.M., Peters R., Mehra V.C., Nasser S.A. Hypertension in special populations // Cardiol Clin. – 2002. – Vol. 20 (2). – P. 303-311.
31. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1326-1331.
32. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy // Am J Obstet Gynecol. – 2000. – Vol. 183 (1). – P. 1-22.
33. Grossman E., Messerli F.H. Calcium antagonists. Progress in Cardiovascular Dis. – 2004. – Vol. 47 (1). – P. 34-57.
34. Gucly S., Gol M., Saygili U. et al. Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 27 (4) . – P. 403-408.
35. Gucly S., Saygili U., Dogan E. et al. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 24 (7). – P. 761-765.

Полный список литературы, включающий 63 пункта, находится в редакции.

***

Pliva.qxd 05.03.2008 11:45 Page 39

КОРИНФАР® УНО 40

нифедипин модифицированного высвобождения

Круглосуточная эффективность

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

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

PLIVA cardio

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

Pliva.qxd 05.03.2008 11:45 Page 40

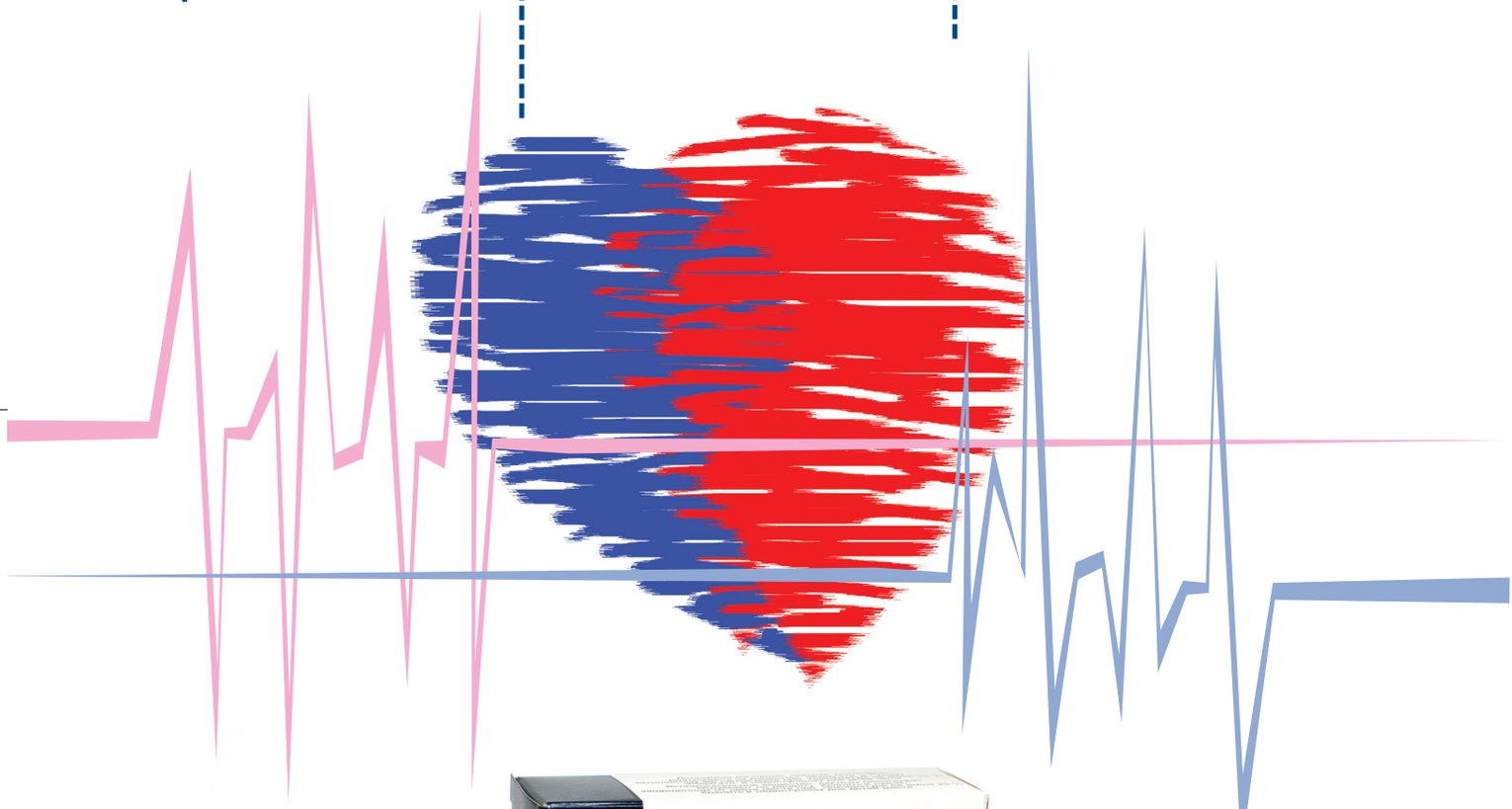
БІПРОЛОЛ

Bisoprolol

Високоселективний β-адреноблокатор

Показання до застосування

- артеріальна гіпертензія
- ішемічна хвороба серця (стенокардія)
- хронічна серцева недостатність



- зручний у застосуванні — 1 раз на добу

№ UA/3800/01/01 от 09. 11 2005

ЗАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД»

Україна, 03134, Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23 (консультації); (044) 402-76-36 (збут), www.bhfz.com.ua

Sr_rek.qxd 05.03.2008 11:45 Page 41

В.И. Савченко, Центральная районная поликлиника Святошинского района, г. Киев

Обновленные рекомендации AHA/ACC по ведению пациентов со стабильной стенокардией (2007)

В 2002 г. появилось довольно подробное и подтвержденное большой доказательной базой различных исследований руководство AHA/ACC, однако анализ не был закончен, поиск новых данных и обработка различных исследований активно продолжаются для их уточнения и включения новых рекомендаций и в настоящее время. В 2007 г. организационный комитет по разработке руководства AHA/ACC пришел к выводу, что необходимо обновить имеющиеся рекомендации. Некоторые разделы рекомендаций были подвержены значительному пересмотру, модифицированы и откорректированы, у одних повышены класс и уровень доказательности, другие потеряли актуальность и значение и были исключены.

Структура руководства не претерпела значительных изменений, как и в большинстве подобных документов после той или иной рекомендации приводится класс и уровень доказательности, в пояснениях к ним описываются исследования, опираясь на которые эксперты пришли к тому или иному выводу.

Необходимо сразу отметить, что на многие вопросы, поднятые в 2002 г. и касающиеся снижения кардиоваскулярного риска у пациентов со стабильной стенокардией, предстояло еще ответить, поэтому поиск и анализ данных по этим разделам проводили особенно тщательно. Таким образом, большинство изменений касалось именно этих разделов. К ним можно отнести контроль над липидным профилем крови, весом, физической активностью и, конечно, медикаментозным лечением.

Изменение образа жизни

В руководстве уделяется большое внимание модификации образа жизни пациентов со стабильной стенокардией, рассматриваются такие вопросы, как курение, физическая активность и контроль за весом.

В новой редакции рекомендаций указано, что пациента надо не просто поощрять к прекращению курения, как указывалось ранее, а направить к специалисту для лечения по специальным программам.

Внесены изменения и в рекомендации по коррекции физической активности. Физическая нагрузка приобрела обязательный характер, и если в предыдущих документах рекомендуемая нагрузка составляла минимум 30-60 минут физической активности, предпочтительно ежедневно, или, как минимум, 3-4 раза в неделю, то в новой редакции – по 30-60 минут 7 дней в неделю (минимум 5 дней в неделю). Кроме того, отдельно вынесено изучение анамнеза физической деятельности для составления специального теста и дальнейшей программы физической реабилитации, адаптированной индивидуально к конкретному пациенту.

Также четко регламентируется использование физической нагрузки у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, если ранее о подобных программах просто упоминалось, то в новом руководстве они рекомендованы. В качестве примера приводится, какие пациенты имеют высокий риск. Добавлена новая рекомендация по качественной составляющей упражнений.

Рекомендации по контролю за весом были значительно изменены и дополнены. В новой редакции делается акцент на регулярном контроле индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии, а также вводится за правило разъяснение пациенту пользы поддержания необходимой массы тела с помощью физической активности, контроль за приемом пищи и выполнением специальных программ.

Согласно старым рекомендациям, при ИМТ ≥ 25 кг/м^2 указывались пограничные показатели окружности талии (≤ 102 см у мужчин и ≤ 89 см у женщин). В новых рекомендациях привязки к ИМТ нет, добавлено указание о применении стратегии лечения как при метаболическом синдроме (МС) и рекомендации по контролю метаболических факторов риска и изменение образа жизни у мужчин с пограничными показателями окружности талии 94-102 см.

В предыдущем документе конечной целью мероприятий по контролю за весом и увеличением физической активности служил диапазон ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2. Сейчас эта рекомендация пересмотрена, сделан акцент на постепенное снижение веса под медицинским контролем.

Sr_rek.qxd 05.03.2008 14:18 Page 42

Пациенту рекомендуется: прекратить курение на работе и дома, ограничить воздействие пассивного курения, обратиться к специалисту для прохождения программ и/или медикаментозного лечения (включая заместительную никотинотерапию), используя пошаговую стратегию (опрос, совет, оценка, помощь, соглашение) (класс I, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Рекомендуется физическая активность по 30-60 минут 7 дней (минимум 5 дней) в неделю. Поощряется выполнение аэробной нагрузки умеренной интенсивности всеми пациентами по 30-60 минут, такой как быстрая ходьба ежедневно на протяжении всей недели, которая подкрепляется увеличением обычной ежедневной физической активности, связанной с образом жизни (например, перерывы на работе в виде прогулок, работа на приусадебном участке или работа по дому) (класс I, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Риск пациента должен быть оценен по анамнезу его физической активности. Это необходимо для проведения теста с физической нагрузкой, адаптированного для пациента, чтобы дать более правильные рекомендации (класс I, уровень доказательности B).

Новая рекомендация.

Пациентам с повышенным риском (например, после перенесенных недавно острого коронарного синдрома, реваскуляризации, при наличии сердечной недостаточности) рекомендуются только контролируемые медицинские программы по кардиальной реабилитации (класс I, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Обосновано увеличение физической активности с включением упражнений на сопротивление 2 дня в неделю (класс IIb, уровень доказательности C).

Новая рекомендация.

ИМТ и окружность талии необходимо измерять регулярно. При каждом посещении врача пациенту полезно последовательно разъяснять о поддержании/уменьшении веса за счет адекватного баланса физической активности, количества потребляемой пищи, формальных поведенческих программ для достижения и удержания ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2 (класс I, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

При окружности талии 89 см у женщин и 102 см у мужчин необходимо рассмотреть стратегию, направленную на изменение образа жизни и лечение МС. У некоторых пациентов мужского пола может присутствовать множество метаболических факторов риска при незначительном увеличении окружности талии (например, 94-102 см). У них может быть сильное генетическое влияние на резистентность к инсулину. Для таких пациентов будут полезными изменение привычек, образа жизни, также как и для мужчин со значительным увеличением окружности талии (класс I, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Цель состоит в постепенном снижении массы тела приблизительно на 10% от начальной. Дальнейшее снижение веса может быть предпринято после дальнейших обследований (класс I, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлен класс и уровень доказательности.

Контроль за сопутствующими заболеваниями

В новом руководстве были изменены две рекомендации, касающиеся сахарного диабета, стратегическим в них является то, что необходимо проводить не только медикаментозную терапию, но и модификацию образа жизни.

В первой рекомендации к медикаментозному контролю добавлена модификация образа жизни. Ранее лечение сахарного диабета необходимо было осуществлять под контролем глюкозы крови натощак и показателя HbA_{1c}, в новой редакции – только последнего.

В следующей рекомендации сделан акцент на активное проведение мероприятий по влиянию на другие факторы риска, а также подчеркивается, что они должны проводиться постоянно.

Сюда можно отнести раздел, в котором приведены рекомендации по контролю артериального давления (АД). Одна рекомендация изменена и разделена на три, здесь также большое внимание уделяется модификации образа жизни и контролю факторов риска. В новых рекомендациях указано, при каких цифрах необходимо осуществлять контроль АД. Пограничные цифры не изменены, но если ранее АД поддерживалось на этом уровне, то в новом руководстве оно должно быть ниже этих значений. Введена также новая рекомендация, в которой говорится о применении в качестве первой линии β-блокаторов и/или иАПФ больным с артериальной гипертензией и заболеваниями коронарных сосудов.

Наибольших изменений претерпел раздел, описывающий контроль и коррекцию липидного профиля крови. И это неслучайно, поскольку в последнее время закончено большое количество исследований и появилось много данных по влиянию показателей липидного спектра крови на прогноз, течение и исходы различных заболеваний, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы. Многие рекомендации состоят из подразделов и дополнены новыми.

В новом руководстве, как и в предыдущем, в первую очередь уделяется внимание диетотерапии, но если ранее она включала в себя одну рекомендацию по употреблению продуктов, содержащих жиры, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и модификацию образа жизни, то в новых рекомендациях употребление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот вынесено в отдельный подраздел, а вопросы по модификации образа жизни представлены отдельным пунктом в виде рекомендации, дополняющей основную, кроме того, появилась новая рекомендация о включении в рацион растительных продуктов питания.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты согласно новым рекомендациям показаны всем пациентам со стабильной стенокардией, их назначают в виде пищевых продуктов, содержащих большое их количество, или в инкапсулированном виде. Если ранее

Sr_rek.qxd 05.03.2008 11:45 Page 43

при повышенном уровне триглицеридов (ТГ) они применялись только как дополнение к лечению, то в новых рекомендациях должны назначаться в повышенных дозировках.

Рекомендация по контролю липидного профиля стала более лаконичной, разделена на несколько подпунктов, взаимодополняющих друг друга, которые ранее были самостоятельными. Так указывалось, что оценку липидного профиля необходимо проводить в течение 24 часов после госпитализации в острых случаях, в новых рекомендациях этот раздел исключен.

В предыдущем руководстве расписывалась терапия и какие группы препаратов должны назначаться в первую очередь в зависимости от уровня ХС ЛПНП. Если ранее необходимости в назначении лечения при уровне ХС ЛПНП менее 100 мг/дл не требовалось, а фибраты или никотиновая кислота рекомендовались при низком уровне ХС ЛПВП или высоких ТГ, то в новом руководстве эти рекомендации были изменены.

Значительно изменена рекомендация по ведению пациентов при уровне ТГ от 100-129 до 200-499 мг/дл, при котором необходимо проводить медикаментозную коррекцию. При этом учитывается не столько сам уровень ТГ, сколько уровень фракции не-ХС ЛПВП, которая представлена общим ХС минус ХС ЛПВП. Добавлены рекомендации по коррекции фракции липопротеидов не-ХС ЛПВП. Также исключена одна рекомендация относительно коррекции уровня ТГ ≥ 150 мг/дл или ЛПВП < 40 мг/дл с помощью физической активности и контроля за весом, а также прекращения курения.

Изменена и дополнена рекомендация по коррекции липидного профиля крови при уровне ТГ ≥ 500 мг/дл.

Добавлены в новое руководство рекомендации, касающиеся общей стратегии коррекции липидного профиля.

Ведение сахарного диабета должно включать в себя модификацию образа жизни и медикаментозное лечение для достижения показателя HbA_{1c}, близкого к норме (класс I, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Энергичная модификация других факторов риска (мероприятия по контролю за физической активностью, весом, АД и уровнем холестерина) должна проводится постоянно (класс I, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Пациенты должны контролировать и/или продолжать поддерживать контроль веса, а также изменить образ жизни: увеличить физическую активность, уменьшить употребление алкоголя, ограничить употребление пищевой соли, использовать диеты с высоким содержанием фруктов, овощей и обезжиренных молочных продуктов (класс I, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Контроль АД необходимо осуществлять согласно рекомендациям VII объединенной национальной конференции (поддерживать уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. или менее 130/80 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом или хроническими заболеваниями почек) (класс I, уровень доказательности A).

Новая рекомендация.

Пациентам с АГ и установленным заболеванием коронарных сосудов рекомендуется снизить АД согласно предыдущей рекомендации, используя в качестве препаратов первой линии β-блокаторы и/или иАПФ с дополнением других средств, если необходимо достичь целевого уровня АД (класс I, уровень доказательности C).

Новая рекомендация.

Диетотерапия назначается всем пациентам. Рацион должен включать менее 7% насыщенных жиров, сниженное содержание трансизомеров жирных кислот и холестерина менее 200 мг/сут (класс I, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

В рацион обосновано включаются растительные станолы/стеролы (2 г/сут) и/или висзкозные волокна (более 10 г/сут) для снижения фракции ХС ЛПНП (класс IIa, уровень доказательности A).

Новая рекомендация.

Всем пациентам рекомендуется увеличение ежедневной физической активности и контроль за весом (класс I, уровень доказательности B).

Новая рекомендация.

Всем пациентам показано потребление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот с морепродуктами или в инкапсулированной форме (1 г/сут) с целью снижения риска. При высоких уровнях ТГ для сокращения риска омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты можно назначать в повышенных дозировках (класс IIb, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Контроль липидного профиля и его коррекция включает в себя определение уровня липидов натощак (класс I, уровень доказательности A).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Уровень ХС ЛПНП должен составлять менее 100 мг/дл (класс I, уровень доказательности A).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Обосновано сокращение ХС ЛПНП до 70 мг/дл и менее или увеличение дозы статинов (класс IIa, уровень доказательности A).

Новая рекомендация.

Если начальный уровень ХС ЛПНП ≥ 100 мг/дл, то медикаментозная терапия, снижающая уровень ЛПНП, должна быть назначена в дополнение к изменению образа жизни. Когда препараты, снижающие уровень ЛПНП, используют у лиц с высоким риском, интенсивность терапии должна быть достаточной и достигать 30-40% сокращения уровня ХС ЛПНП (класс I, уровень доказательности A).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлен класс и уровень доказательности.

При уровне ХС ЛПНП на фоне лечения ≥ 100 мг/дл терапия, снижающая уровень ЛПНП, должна быть усилена (класс I, уровень доказательности A).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Если начальный уровень ХС ЛПНП составляет 70-100 мг/дл, то обосновано снижение уровня ХС ЛПНП до 70 мг/дл и менее (класс IIa, уровень доказательности B).

Новая рекомендация.

Если уровень ТГ составляет 200-499 мг/дл, фракция не-ХС ЛПВП должна быть менее 130 мг/дл (класс I, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Дальнейшее сокращение не-ХС ЛПВП до уровня менее 100 мг/дл обосновано, если ТГ ≥ 200-499 мг/дл (класс IIa, уровень доказательности B).

Новая рекомендация.

Sr_rek.qxd 05.03.2008 11:45 Page 44

В выборе терапии для снижения уровня не-ХС ЛПВП может быть полезно назначение:

• никотиновой кислоты (после терапии, снижающей уровень ЛПНП);

• фибратов (после терапии, снижающей уровень ЛПНП) (класс IIa, уровень доказательности B).

Новая рекомендация

Если уровень ТГ ≥ 500 мг/дл, для его снижения и уменьшения риска развития панкреатита в качестве терапии выбора необходимо назначить фибраты или никотиновую кислоту, эти препараты применяют перед терапией, снижающей ХС ЛПНП. Целью является достижение по возможности уровня не-ХС ЛПВП ниже 130 мг/дл (класс I, уровень доказательности C).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Следующие стратегии по контролю за липидами могут быть полезны.

Предполагается, что можно достичь уровня ХС ЛПНП менее 70 мг/дл с минимальными побочными эффектами и стоимостью лечения.

Если уровень ХС ЛПНП невозможно снизить до 70 мг/дл и менее из-за высокого начального уровня, необходимо сократить ХС ЛПНП более чем на 50% с помощью статинов или комбинации липидоснижающих лекарственных средств (класс IIa, уровень доказательности C).

Новая рекомендация.

Комбинации липидоснижающих средств могут быть эффективны у пациентов, уровень ХС ЛПНП у которых невозможно снизить до менее 100 мг/л (класс I, уровень доказательности C).

Новая рекомендация.

Медикаментозная терапия

Были внесены изменения в рекомендации по использованию антиагрегантов и антикоагулянтов. В одной из рекомендаций снижен диапазон дозировки аспирина с 75-325 до 75-162 мг/сут. И если ранее в случае противопоказания аспирина рекомендовалось назначение в качестве альтернативы клопидогреля, то в настоящем руководстве это исключено.

Внесены изменения по назначению варфарина. Если ранее считалось, что варфарин используется у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда при отсутствии возможности использования аспирина или клопидогреля под контролем МНО, то новая рекомендация допускает его применение совместно с аспирином или клопидогрелем с указанием увеличения риска кровотечений, которое должно проводиться под постоянным медицинским контролем.

Наибольшее количество изменений претерпели рекомендации, касающиеся назначения препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

В настоящих рекомендациях назначение иАПФ ориентировано на объективные показатели сократительной функции миокарда и наличие сопутствующей патологии, тогда как в предыдущих эта группа препаратов рекомендовалась всем пациентам, имевшим высокий сердечно-сосудистый риск.

Ранее указывалось, что необходимо осуществлять медикаментозный контроль АД у пациентов с артериальной гипертензией без предписания, каким образом необходимо его проводить. В новом руководстве добавлено ряд рекомендаций по коррекции АД и назначению препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

По применению β-блокаторов изменения в рекомендациях были следующими: если ранее расписывалась подробная схема назначения препаратов этой группы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с 5-го по 28-й день, а лечение продолжалось, как минимум, 6 месяцев, то в настоящих рекомендациях временные рамки не расписываются.

При отсутствии противопоказаний аспирин должен назначаться постоянно в дозе 75-162 мг/сут у всех пациентов (класс I, уровень доказательности A).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности

Использование варфарина совместно с аспирином и/или клопидогрелем связано с увеличением риска кровотечений и должно проводиться под постоянным контролем врача (класс I, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

При отсутствии противопоказаний иАПФ должны подбираться индивидуально всем пациентам с фракцией выброса левого желудочка ≤ 40%, артериальной гипертензией, диабетом или хроническими заболеваниями почек (класс I, уровень доказательности A).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

При отсутствии противопоказаний иАПФ должны подбираться индивидуально пациентам, риск которых не относится к низкому (низкий риск определяется при нормальной фракции выброса левого желудочка, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний находятся под контролем, выполнена реваскуляризация) (класс I, уровень доказательности B).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Обосновано назначение иАПФ у пациентов с низким риском (с умеренно сниженной или нормальной фракцией выброса левого желудочка, факторамы риска сердечно-сосудистых заболеваний находятся под контролем, выполнена реваскуляризация) (класс IIa, уровень доказательности B).

Новая рекомендация.

Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) рекомендуются пациентам с артериальной гипертензией, которым показаны иАПФ, но имеют к ним противопоказания или непереносимость, сердечную недостаточность или инфаркт миокарда с фракцией выброса левого желудочка ≤ 40% (класс I, уровень доказательности A).

Новая рекомендация.

БРА можно назначать в комбинации с иАПФ при сердечной недостаточности, вызванной левожелудочковой систолической дисфункцией (класс IIb, уровень доказательности B).

Новая рекомендация.

Блокаторы альдостерона рекомендуются пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, без значительной почечной дисфункции или гиперкалиемии, которые получают иАПФ и β-блокаторы в терапевтических дозировках, а также с фракцией выброса левого желудочка ≤ 40% и/или сахарным диабетом или сердечной недостаточностью (класс I, уровень доказательности A).

Новая рекомендация.

При отсутствии противопоказаний индивидуально подобранная терапия β-блокаторами полезна в лечении всех пациентов, кто перенес ОИМ, острый коронарный синдром или левожелудочковую дисфункцию с или без симптомов сердечной недостаточности (класс I, уровень доказательности A).

Рекомендация модифицирована и откорректирована, добавлены класс и уровень доказательности.

Nikulnikov.qxd 05.03.2008 11:45 Page 45

П.И. Никульников, Г.Г. Влайков, А.А. Гуч, А.П. Мазур, Т.Н. Дубович, С.Н. Фуркало, А.В. Ликсунов, В.Т. Ратушнюк, О.В. Павлушин,
Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова, г. Киев

Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению аневризм брюшной части аорты

Диагностика и хирургическое лечение аневризм брюшной части аорты (АБЧА) – актуальные проблемы современной хирургии сосудов, что обусловлено высоким удельным весом в структуре заболеваемости и смертности населения, тенденцией к его увеличению и высокой летальностью при развитии осложнений. Разрыв и расслоение стенки АБЧА – исключительно острое и тяжелое состояние с неблагоприятным прогнозом. Неотложная операция – единственная мера, позволяющая спасти жизнь больного, поскольку при консервативном лечении осложненной АБЧА смертность достигает 100%. Периоперативная летальность в разных регионах Украины при плановом хирургическом вмешательстве составляет 2,4-5%, неотложном – 45-70% [9, 13, 29].

По данным эпидемиологических исследований, отмечено повышение частоты возникновения АБЧА в мире за 1959-2000 гг. – с 4,7 до 31,9 на 100 тыс. населения ежегодно [22, 24]. Если экстраполировать эти данные на Украину, то АБЧА страдают 15 тыс. человек.

С возрастом частота патологии значительно повышается. Так, для мужчин в возрасте до 50 лет частота АБЧА составляет 6%, 60 лет и старше – 10%, от 70 лет – 12%; у 95-96% больных аневризмы, как правило, расположены ниже почечных артерий [8, 9].

Этиология и патогенез АБЧА

Несмотря на интенсивные исследования, проведенные в последнее десятилетие прошлого века, механизмы образования АБЧА до конца не установлены. Современные представления о патогенезе АБЧА сводятся к следующим механизмам [3]:

- атеросклеротические изменения стенки аорты;
- изменения в матриксе стенки аорты;
- активация протеолиза в стенке брюшной части аорты (БЧА);
- воспалительные изменения в стенке аорты;
- генетические дефекты синтеза фибриллярных белков в стенке аорты.

В течение многих лет основной причиной возникновения АБЧА считали дегенеративные атеросклеротические изменения в стенке аорты [19, 23, 43]. В то же время некоторые существенные различия атеросклероза и АБЧА ставят под сомнение их патогенетическое тождество [25]. В отличие от окклюзирующего атеросклеротического поражения, которое локализуется преимущественно во внутренней оболочке аорты, морфологические изменения при АБЧА характеризуются образованием воспалительных инфильтратов в средней оболочке и адвентиции [27, 40].

АБЧА структурно представляет деградацию экстрацеллюлярного матрикса ее средней оболочки с увеличением содержания коллагена и уменьшением эластина [37, 38, 42]. По данным наших исследований, установлено формирование кистоподобных полостей на месте деградации гладкомышечных клеток и эластических мембран, вследствие чего снижается прочность стенки аорты.

При АБЧА выявляют существенные изменения в структуре vasa vasorum, причем общая характеристика этих изменений типична для хронического ишемического состояния: значительно увеличивается общий объем капилляров и их количество, площадь венозных сосудов, наблюдаются стаз, склероз артериальных сосудов. В средней оболочке стенки аорты также отмечают увеличение количества капилляров, характерное формирование синусоидных и щелевидных сосудов, которые по сравнению с капиллярами значительно больше по размеру (от нескольких микрометров до нескольких миллиметров). Такие элементы структуры наблюдали во всех слоях средней оболочки стенки аорты, что присуще для АБЧА, а наличие щелевидных сосудов создавало эффект очагового расслоения стенки. Эти изменения могут быть обусловлены тем, что частично пораженный эластический каркас стенки аорты не способен противостоять давлению и проникновению крови через vasa vasorum в глубокие слои стенки.

В настоящее время растет число больных с так называемой воспалительной АБЧА. Этот термин впервые ввели D.I. Walker et al. в 1972 г. Признаками воспалительной АБЧА является триада симптомов:

- утолщение стенки аневризмы;
- массивный перианевризматический и ретроперитонеальный фиброз;
- сращение с окружающими органами и их вовлечение в воспалительный процесс [36].

По данным гистологических исследований, выявляют утолщение адвентиции, неспецифическую лимфогистиоцитарную инфильтрацию и интенсивный фиброз. Воспалительная АБЧА чаще имеет клинические проявления, чем невоспалительная, ее симптомы определяются наличием выраженного воспалительного процесса и расширением БЧА: похудение, боль в животе,

Nikulnikov.qxd 05.03.2008 11:45 Page 46

воспалительные изменения в анализах крови. Следует отметить быстро прогрессирующий характер течения и втрое большую летальность после операций по поводу воспалительной АБЧА по сравнению с этими показателями при невоспалительной [34]. Отмечена роль вирусов в возникновении воспалительной АБЧА [39]. Доказано, что вирус простого герпеса или цитомегаловирус значительно чаще обнаруживают в стенке аневризмы, чем в непораженной стенке аорты. Более того, эти вирусы чаще выявляют при воспалительной и реже – невоспалительной АБЧА. На основании анализа результатов иммуномолекулярных исследований возникла еще одна гипотеза образования воспалительной АБЧА. У больных с воспалительной АБЧА присутствует генетически обусловленный дефект в системе антигенов лейкоцитов человека (HLA), в частности в молекуле HLA-DR, что, по мнению исследователей, может формировать неадекватный аутоиммунный ответ на различные антигены [36].

Классификация

В основу классификации АБЧА положены этиология заболевания, строение стенки и форма аневризмы, ее локализация и клиническое течение [4]. Поскольку указанные факторы и их проявления многообразны, единая классификация АБЧА до сих пор не создана.

По этиологии различают врожденную и приобретенную АБЧА, невоспалительную (атеросклеротическую, травматическую) и воспалительную (сифилитическую, инфекционную, инфекционно-аллергическую).

По локализации выделяют два типа АБЧА: расположенную выше отхождения почечных артерий – супраренальную; ниже отхождения почечных артерий – инфраренальную [2]. Также АБЧА можно разделить на аневризму ветвей БЧА, множественные и распространенные аневризмы.

По строению стенки выявляют аневризму истинную и ложную; по форме – мешотчатую, диффузную, расслаивающуюся, артерио-венозную; по клиническому течению – неосложненную и осложненную (расслаивающуюся, разорвавшуюся, тромбированную).

По размеру АБЧА подразделяют на малую (диаметром 3-5 см), среднюю (5-7 см) и большую (более 7 см) [14]. Мы разделяем мнение А.А. Спиридонова и выделяем гигантскую аневризму, диаметр которой в 8-10 раз превышает диаметр инфраренального отдела аорты [10].

Предложенные классификации помогают установить тип и характер АБЧА, ее клинические признаки. Вместе с тем они являются описательными и недостаточно отражают патогенез заболевания.

На основании анализа клинических данных, операционных находок, результатов инвазивных и неинвазивных методов исследования, классификации АБЧА, предложенные А.В. Покровским и J.R. Alenberg в модификации D. Raithel, нами модифицированы на четыре типа [8]:

- I – инфраренальная с адекватным проксимальным и дистальным перешейком;
- II – инфраренальная с адекватным проксимальным перешейком, распространяющаяся до бифуркации аорты (IIa), с вовлечением общих (IIb) и устий внутренних подвздошных (IIc) артерий;
- III – юкстаренальная;
- IV – супра- и инфраренальная.

Данная классификация позволяет установить правильный диагноз и обосновать показания к оперативному лечению пациентов с АБЧА.

Клинические проявления

Клиническая диагностика АБЧА основана на анализе клинических проявлений заболевания, данных пальпации и аускультации живота. Основным клиническим признаком АБЧА считается наличие пульсирующего опухолеподобного образования в брюшной полости, которое определяют при пальпации у 96,6% больных. По данным клинического обследования больного, частота обнаружения АБЧА зависит от ее размеров, толщины подкожной основы и степени напряжения мышц передней брюшной стенки. При пальпации у 60% больных АБЧА, выявленная в левых надчревной и паховой областях, не смещалась от проекционной линии. Смещение ее влево наблюдали у 32,7%, вправо – у 7,3% больных. Такое расположение связано с увеличением размеров и удлинением измененной АБЧА. Она плотная, пульсирует синхронно с сокращениями сердца, округлой или продолговатой формы, малоподвижна, малоболезненна.

При детальном анализе клинических наблюдений установлено, что у 21,8% больных течение АБЧА бессимптомное, у 78,2% – с клиническими симптомами. Последние являются косвенными клиническими признаками АБЧА. Абдоминальный синдром проявляется запором или неустойчивым стулом, что обусловлено ишемией левой половины толстой кишки вследствие окклюзии нижней брыжеечной артерии. Урологический синдром в виде тупой боли в поясничной области, дизурических расстройств, гематурии и реже приступов по типу почечной колики является результатом смещения почки, сдавлением ее лоханки, мочеточника, нарушением пассажа мочи. Ишиорадикулярный синдром определяется болью в пояснице с чувствительными и двигательными расстройствами в нижних конечностях и связан с компрессией нервных корешков поясничного отдела спинного мозга. Синдром хронической ишемии нижних конечностей характерезуется застоем крови в аневризматическом мешке или вовлечением в окклюзионный процесс артерий нижних конечностей.

При аускультации брюшной полости у 74,5% больных выявляют еще один клинический признак АБЧА – систолический шум над ней, обусловленный турбулентным движением крови в ее полости вследствие кальциноза стенки, тромбирования аневризматического мешка. Важно дифференцировать его от систолического шума при стенозе верхней брыжеечной или почечной артерии, либо чревного ствола. Шум не смещается и определяется только в проекции пораженного сосуда.

При установлении диагноза авторы часто учитывают каждый клинический признак заболевания отдельно [8, 11]. Такой подход не обеспечивает целостного представления о заболевании, а лишь позволяет выявить тот или иной клинический признак, который может возникать и при других заболеваниях. Поэтому для создания целостного представления об их значимости при постановке диагноза необходимо изучать клинические признаки у каждого больного в комплексе.

Nikulnikov.qxd 05.03.2008 11:45 Page 47

Таким образом, наличие характерных клинических признаков заболевания (пульсирующее опухолеподобное образование в брюшной полости с систолическим шумом над ним, боль в животе и поясничной области) позволяет установить правильный диагноз АБЧА у большинства пациентов. Однако трудность клинического распознавания АБЧА состоит в том, что заболевание может протекать бессимптомно или симулировать другую патологию. В этом случае аневризму выявляют случайно, например, во время ультразвукового скринингового исследования, лапаротомии, рентгенографии органов брюшной полости или забрюшинного пространства.

Для обоснования показаний к выполнению реконструктивной операции важно знать локализацию и размеры аневризмы, состояние висцеральных артерий. Решение этих клинических задач возможно лишь при комплексном обследовании больного с применением инструментальных методов.

Методы диагностики

В настоящее время ультразвуковая диагностика АБЧА признана не только методом скрининга. Преимущества цветного ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) по сравнению с ангиографией состоят в возможности четкой визуализации просвета аневризмы и ее внешних контуров, оценке толщины и структуры тромботических масс, состояния окружающих тканей забрюшинного пространства, а также динамического наблюдения за протезом, анастомозами и клетчаткой забрюшинного пространства после операции.

С помощью УЗДС диагностируют АБЧА у 98% больных, определяют ее локализацию и диаметр, наличие тромбов и характер кровотока в ее полости и по висцеральным ветвям, устанавливают индекс размера и мешковидности аневризмы. Метод УЗДС позволяет выявить зависимость скорости кровотока от размеров аневризмы. Так, при малой аневризме наблюдают дугообразные кривые потоки крови, при средней – «флажковые» волны, при большой – турбулентный кровоток. Максимальная линейная скорость кровотока по неизмененной БЧА составляет в среднем 0,63 ± 0,5 м/с, в просвете аневризмы она снижается до 10 ± 0,52 м/с, при выходе из аневризмы пульсирующий кровоток по общим подвздошным артериям восстанавливается, максимальная линейная скорость кровотока – в среднем 0,52 ± 0,5 м/с.

Следует отметить, что ультразвуковая диагностика позволяет предположить причину образования АБЧА. Для атеросклеротической аневризмы характерны эхоплотные стенки, плотные, неоднородные тромботические массы в ее просвете; для воспалительной – плотные, однородные стенки аорты, периаортальный фиброз, отсутствие у большинства больных пристеночных тромботических образований, что с наибольшей вероятностью отражает быстрое прогрессирование заболевания.

В настоящее время интенсивно обсуждается вопрос, защищают ли тромботические массы стенку аневризмы от разрыва. По нашим данным, наличие в пристеночных тромбах гипоэхогенных полостей, размытость тромба следует оценивать как риск расслоения стенки АБЧА. С другой стороны, если толщина стенки аорты не более 2 мм, это является прогностическим признаком ее разрыва. По данным УЗДС, разрыв аневризмы выявляют у 95% больных. О разрыве аневризмы свидетельствует наличие дефекта ее стенки, гематомы, прилежащей к стенке, с неровными и нередко плохо дифференцирующимися контурами. При расслоении стенки аневризмы по данным УЗДС определяют свободно плавающий листок внутренней оболочки.

Широкие возможности для топической диагностики заболевания представляет рентгеновская компьютерная томография (РКТ). Этот метод позволяет определить не только диаметр аорты на различных уровнях, но и толщину стенок аневризмы, очертания ее внутреннего и наружного контуров, тип и протяженность тромба, расположение по отношению к окружающим органам и тканям, степень кальциноза стенки аневризматического мешка, что особенно важно для определения уровня аорты и подвздошных артерий для наложения анастомозов [6].

Большие перспективы в диагностике АБЧА открывает спиральная компьютерная томография (СКТ), которая, в сочетании с внутривенным болюсным контрастированием и субтракционной отработкой данных, позволяет реконструировать компьютерные томографические ангиограммы, воспроизводящие проекционные трехмерные изображения сосудистого русла.

Таким образом, внедрение ультразвукового сканирования, особенно РКТ, позволило отказаться от ангиографии в связи с ее инвазивностью и, следовательно, определенным риском возникновения осложнений, а также меньшей информативностью.

Хирургическое лечение и анестезиологическое обеспечение в периоперационный период

Вопрос о показаниях к хирургическому лечению средней и большой АБЧА не является предметом дискуссии. Наличие АБЧА диаметром более 5 см считается показанием к операции, которая предусматривает протезирование БЧА. Противопоказания к операции относительные и обусловлены непреодолимыми медицинскими проблемами, ожидаемой небольшой продолжительностью жизни больного [26].

В то же время вопрос о сроках выполнения операции при наличии малой аневризмы (менее 5 см) остается открытым [21]. Исходя из собственного клинического опыта, мы считаем, что при обнаружении АБЧА диаметром менее 5 см, отсутствии клинических симптомов, достаточной толщине стенки по данным ультразвуковой диагностики возможно динамическое наблюдение за скоростью ее увеличения. Если скорость увеличения аневризмы превышает 0,4 см за 6 месяцев, показано оперативное вмешательство [22, 41].

Сегодня общепринята техника внутримешкового протезирования аорты, предложенная O. Creech [15]. Основной этап операции – первоначальное выделение проксимального участка БЧА и подвздошных артерий в зоне их наименьшего изменения. После пережатия сосудов проводят резекцию аневризмы, оставляя заднюю стенку аорты, формируют анастомоз протеза с аортой путем наложения шва изнутри при формировании задней полуокружности проксимального анастомоза.

Для достижения положительного результата операции особое значение имеет правильное решение целого ряда тактических вопросов, в частности выбора оптимального оперативного доступа. При наличии элективной

Nikulnikov.qxd 05.03.2008 11:45 Page 48

аневризмы, хронического разрыва и локального расслоения инфраренальной аневризмы принципиально применяют забрюшинные доступы (по C. Rob) – параректальный, забрюшинный, нижний срединный, а также разработанный в клинике при Национальном институте хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова. Согласно последнему, проводят зигзагообразный разрез кожи и подкожной основы, начиная от края IX ребра слева, и продолжают его вниз, снаружи внутрь до параректальной линии. На уровне пупка направление разреза меняют на косопоперечное до средней линии, на 3-4 см ниже пупка по передней срединной линии до лобка. С использованием этого доступа выделяют инфраренальный отдел аорты и подвздошные артерии, его можно перевести в лапаротомию и торакотомию. Универсальным доступом при наличии большой аневризмы, а также при разрыве АБЧА является срединная лапаротомия. При вовлечении в процесс висцеральных ветвей в качестве альтернативы используют торакофренолюмботомию в одиннадцатом межреберье с переходом на переднюю стенку по наружному краю прямой мышцы живота.

Анализ результатов применения классических методов реконструктивных операций по поводу АБЧА свидетельствует о том, что их общим недостатком являются длительность пережатия аорты (40-60 минут и более) и большая травматичность. При этом включается целый ряд патофизиологических механизмов, обусловливающих сердечные, почечные и кишечные осложнения. При пережатии БЧА возникают острое нарушение кровообращения, гипоксия тканей. В связи с низкой толерантностью к гипоксии (не более 30 минут) происходят деструктивные изменения в почках и кишечнике. Нарушение магистрального кровотока по периферическим артериям, повышение периферического сопротивления определяют систолическую перегрузку левого желудочка с угрозой возникновения острой сердечной недостаточности, вплоть до остановки сердца.

Для устранения указанных осложнений при наличии большой инфраренальной аневризмы применяют метод операции, при котором продолжительность пережатия БЧА составляет в среднем 24 ± 10 минут. Формируют дистальный анастомоз с левой общей или наружной подвздошной артерией и левой браншей бифуркационного протеза при сохранении кровотока по БЧА, висцеральным сосудам и сосудам контралатеральной нижней конечности.

Затем пережимают БЧА и подвздошные артерии справа, вскрывают аневризматический мешок, останавливают кровотечение из поясничных и крестцовых артерий, накладывают проксимальный анастомоз между основной браншей протеза и БЧА и включают в кровоток левую нижнюю конечность. После стабилизации показателей гемодинамики формируют второй дистальный анастомоз, протез окутывают остатками аневризматического мешка.

При наличии средней и небольшой инфраренальной аневризмы используют метод реконструктивной операции, предусматривающий первоочередное протезирование БЧА и подвздошных артерий, восстановление магистрального кровотока по ним с последующим вскрытием аневризматического мешка и окутыванием протеза его остатками. При этой методике продолжительность пережатия БЧА составляет в среднем 16 ± 4 минуты.

При наличии инфраренальной аневризмы у больных с отягощенным анамнезом, технических трудностей ее резекции применяли другой метод: выключали аневризму из кровообращения, протезировали подвздошные артерии и БЧА, восстанавливали магистральный кровоток по сосудам. На заключительном этапе операции тромбировали аневризматический мешок через культю нижней брыжеечной артерии.

Если в связи с тяжестью состояния больного выполнить радикальную операцию не представляется возможным, проводят эндоваскулярное тромбирование аневризматического мешка с последующим подключично-бедренным бифуркационным протезированием.

При наличии супраренальной и юкстаренальной АБЧА выполняют операции, предусматривающие первоочередное формирование анастомоза между селезеночной и левой почечной артериями, протезирование БЧА и подвздошных артерий. Затем, после восстановления кровотока, осуществляют реконструкцию правой почечной, верхней брыжеечной и чревной артерий, выкроенных в виде одной площадки из стенки аневризмы, путем их вшивания в предварительно имплантированную в протез вставку. При использовании этой методики продолжительность ишемии органов и тканей сокращалась до 20 минут.

При анализе результатов реконструктивных операций установлена роль нижней брыжеечной и внутренней подвздошной артерий в возникновении послеоперационной ишемии толстой кишки и спинного мозга, разработана тактика их васкуляризации. Во всех анатомически возможных ситуациях необходимо восстанавливать кровоток по этим артериям путем их имплантации в протез.

Прогресс и достижение положительных результатов в хирургическом лечении больных с АБЧА невозможны без адекватного анестезиологического обеспечения периоперационного периода. По данным большинства сосудистых центров, летальность при плановых вмешательствах составляет 1,8-6%, частота кардиальных осложнений – 2-15% [32].

Сотрудники Американского колледжа кардиологов и члены Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) разработали рекомендации, в которых четко определены показания к выполнению инвазивных и неинвазивных тестов у пациентов с кардиальной патологией, которым предстоит операция не на сердце, а также по медикаментозной терапии и проведению реваскуляризации в целях профилактики возможных кардиальных осложнений; определены показания, основанные на многоступенчатой оценке медикаментозного риска, риска операции и функционального статуса пациента [16].

Постоянно предпринимаются попытки внедрения этих рекомендаций в практику. Так, S.J. Lustik et al. [31] предложили уменьшить количество специфических тестов в рекомендациях ACC/AHA, взяв за основу определение функционального статуса и использование β-блокаторов. Рекомендации ACC/AHA с предложениями S.J. Lustik et al. внедрены в отделения анестезиологии и интенсивной терапии в 2002 г. В том же году принят протокол профилактики кардиальных осложнений в хирургии.

В соответствии с приведенным протоколом, практически всем пациентам с АБЧА (за редким исключением)

Nikulnikov.qxd 05.03.2008 11:45 Page 49

с профилактической целью назначают β-блокаторы или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при наличии сахарного диабета в течение 5-7 суток до операции и всего операционного периода. Некоторые авторы отдают предпочтение α-агонистам (клофелину). Использование указанного протокола позволило существенно снизить частоту кардиальных осложнений в хирургии АБЧА [5].

Интра- и послеоперационный мониторинг

Основная цель мониторинга в периоперационный период – поддержание и сохранение физиологических функций всех органов и систем во время манипуляций на аорте, особенно в период ее пережатия (полного отсутствия кровотока по инфраренальной части аорты) и возобновления кровотока. Мониторинг ЭКГ (отведения II и V5) позволяет контролировать ритм сердца и выявить признаки ишемии миокарда (изменения интервала ST, появление патологического зубца Q, нарушения внутрижелудочковой проводимости). Обязателен инвазивный мониторинг артериального и центрального венозного давления (ЦВД), давления заклинивания легочной артерии при снижении фракции выброса левого желудочка менее 40%. Как альтернативу катетеризации легочной артерии можно использовать чреспищеводный ультразвуковой датчик для определения параметров системной гемодинамики (ударного объема, минутного объема кровообращения, показателей сократимости левого желудочка). При мониторировании температуры тела больного с помощью внутрипищеводного датчика возможно поддерживать нормотермию на всех этапах операции, при этом обязательно использование согревающего матраса, подогрева и увлажнения дыхательной смеси. Биохимический мониторинг проводят поэтапно: в начале анестезии, перед наложением зажима на аорту, при возобновлении кровотока по аорте, в конце операции; определяют содержание газов в артериальной и венозной крови, кислотно-основное состояние артериальной и венозной крови, уровень гемоглобина, содержание электролитов (K^+, Na^+, Ca^{2+}). Мониторинг коагулограммы проводят до основных манипуляций на аорте, после возобновления кровотока по ней и восстановления кровопотери.

Методика анестезии

В плановой хирургии АБЧА комбинируют общую и эпидуральную анестезию на среднегрудном уровне. Дополнительное применение регионарной анестезии позволяет уменьшить расход анестетиков, быстро активизировать больного и обеспечить полноценное обезболивание в послеоперационный период. После установления катетера в эпидуральное пространство определяют сенсорный уровень анестезии (в эпидуральный катетер вводят 2% раствор лидокаина). В дальнейшем анестетики вводят в эпидуральное пространство по окончании манипуляций на аорте, после восстановления кровопотери и стабилизации показателей системной гемодинамики.

Для вводного наркоза используют различные анестетики: тиопентал-натрий (5-7 мк/кг), пропофол (5-7 мг/кг), диазепам (0,3-0,5 мг/кг) в сочетании с фентанилом (5-10 мкг/кг). При выполнении неотложного вмешательства (разрыве аневризмы, сопровождающемся артериальной гипотензией) возможно применение кетамина в дозе 1-2 мг/кг или натрия оксибутирата в дозе 50-100 мг/кг. Для мышечной релаксации во время интубации при разрыве аневризмы или расслоении стенки аорты использование прямых миорелаксантов нерационально, показаны такие препараты, как векуроний или рокуроний. Вводный наркоз у больных при разрыве АБЧА проводят как при повышенном риске аспирации содержимого желудка (быстрая последовательная индукция).

Для поддержания анестезии применяют пропофол в дозе 3, 5, 7 мкг/кг/ч в сочетании с фентанилом в дозе 5-10 мкг/кг/ч. Возможно дополнительное введение закиси азота в дыхательную смесь в соотношении 2 : 1. Для поддержания мышечной релаксации используют векуроний или рокуроний в соответствующих дозах.

Искусственную вентиляцию легких выполняют в режиме, обеспечивающем нормокапнию (PaO_2 – 35-40 мм рт. ст.) при постоянном давлении к концу выдоха – 4-5 мм водн. ст. Концентрацию кислорода в дыхательной смеси устанавливают на уровне, позволяющем поддерживать PaO_2 выше 100 мм рт. ст.

Восполнение кровопотери проводят под контролем ЦВД и уровня гемоглобина в крови. Уровень ЦВД поддерживают до 9-10 мм рт. ст., уровень гемоглобина – 110-130 г/л. При кровопотере более 2 000 мл обязателен контроль показателей коагулограммы. По показаниям (низкие показатели протромбинового времени, высокие – активированного частичного тромбопластинового времени) переливают свежезамороженную плазму.

Из анестезии выводят следующим образом. После выполнения всех основных хирургических манипуляций и восполнения кровопотери, восстановления биохимических показателей можно использовать эпидуральную анестезию, которая уменьшит расход анестетиков и осуществит раннюю экстубацию больного. Показаниями к проведению продленной искусственной вентиляции легких являются нестабильная системная гемодинамика, нескорригированная коагулопатия, продолжающееся кровотечение, гипотермия (температура тела ниже 33-34 °С).

Выполнение указанных положений при анестезиологическом обеспечении хирургического лечения АБЧА позволяет максимально эффективно защитить жизненно важные органы и системы, закладывает основы для успешного ведения послеоперационного периода, предупреждает возникновение осложнений и синдрома полиорганной дисфункции.

Таким образом, применение новых высокоинформативных диагностических методов, адекватного анестезиологического пособия и дифференцированных способов хирургического вмешательства способствует достижению заметного прогресса в оказании помощи больным с АБЧА.

После наложения зажима на аорту возможно резкое изменение показателей системной гемодинамики вследствие повышения системного сопротивления сосудов и снижения минутного объема кровообращения. При значительном повышении артериального давления назначают вазодилататоры (предпочтение отдают нифедипину), возможно применение болюсных доз пропофола. При снижении артериального давления (у больных с низкой сократительной функцией левого желудочка) и отсутствии признаков гиповолемии используют симпатомиметики – дофамин в дозе

Nikulnikov.qxd 05.03.2008 11:45 Page 50

5-7 мкг/кг/мин. При возобновлении кровотока по аорте существует вероятность резкого снижения артериального давления, для предупреждения которого необходимо поддерживать нормоволемию или умеренную гиперволемию перед снятием зажима с аорты.

Нормоволемия и адекватные показатели системной гемодинамики на всех этапах операции поддерживают постоянный диурез. При его снижении (на фоне адекватной гидратации) показано введение маннита. По нашим данным, предварительное введение маннита (0,5 г/кг) предупреждает функциональные нарушения деятельности почек во время пережатия аорты и возобновления кровотока по ней [12].

Манипуляции на аорте

Развитие эндоваскулярных технологий обусловило разработку в начале 90-х годов прошлого века метода рентгеноэндоваскулярного протезирования АБЧА с использованием самораскрывающихся эндопротезов с покрытием [1, 7, 18].

В последующие десять лет техника рентгенохирургического лечения АБЧА прошла путь от применения линейных эндопротезов, представляющих сегодня исключительно исторический интерес, до создания бифуркационных аортоподвздошных стент-графтов [26, 30, 33, 35]. По данным Европейского сосудистого и эндоваскулярного мониторинга, опубликованного в 2005 г., в 2004 г. в Европе осуществлено около 10 тыс. имплантаций эндопротезов, что составляет около 15% общего числа вмешательств по поводу АБЧА [20].

Показания. Общие клинические показания к проведению эндоваскулярного лечения АБЧА в настоящее время совпадают с показаниями к оперативному лечению:

- диаметр аневризмы более 4,5 см;
- документированное увеличение аневризмы;
- появление симптомов аневризмы (эмболизация, боль, сдавление мочевых путей);
- разрыв аневризмы.

Визуализация перед имплантацией. Наиболее важным исследованием перед имплантацией стент-графта является СКТ с многоплоскостной реконструкцией либо трехмерной реконструкцией (3D). КТ позволяет получить качественную информацию об участках имплантации (инфраренальный перешеек, подвздошные артерии), максимальном диаметре аневризмы, наличии тромбов и кальцификации стенки. Для точного измерения длины, визуализации всех висцеральных и подвздошных артерий применяют ангиографию с использованием маркированного катетера.

Технология имплантации. Для имплантации бифуркационного эндопротеза выполняют артериотомию бедренной артерии, поскольку внешний диаметр доставляющей системы составляет от 18F (5,5 см). Стент-графт продвигают по подвздошным артериям под рентгеноскопическим контролем по жесткому проводнику. После визуализации почечных артерий эндопротез необходимо доставить и установить максимально близко к почечным артериям. Баллонная дилатация инфраренального перешейка и зоны имплантации в подвздошной артерии необходима для обеспечения надежной герметизации аорты стент-графтом.

Важным элементом процедуры является правильная установка второго подвздошного сегмента протеза. Контралатеральный сегмент, как правило, вводят посредством доставляющей системы пункционно. После корректной установки контралатеральной части стента проводят контрольную ангиографию, чтобы убедиться в выключении аневризмы и отсутствии эндоподтекания.

Сегодня мы имеем опыт имплантации бифуркационных эндопротезов «Эксклюдер» у 4 пациентов. Эндопротез «Эксклюдер» – продукт третьего поколения с оригинальной системой доставки и имплантации, имеет саморасширяющуюся структуру, покрыт сверхтонким волокном из политетрафторэтилена на нитиноловой основе. Для снижения возможной диффузии через эндопротез предложена усовершенствованная модель с тройным слоем материала, так называемая low permeability версия. Большинство стент-графтов имеют модульную конструкцию. Первая часть, подлежащая имплантации, – подпочечный ствол с ипсилатеральной подвздошной частью, вторая – подвздошный сегмент из контралатеральной паховой области [30].

У трех пациентов имплантация выполнена по поводу АБЧА атеросклеротического генеза, у одного – при наличии ятрогенной фистулы между аортой и нижней полой веной. Все операции проведены без существенных осложнений. Продолжительность вмешательства от начала выделения бедренной артерии до закрытия раны на бедре составила 90-180 минут, непосредственно имплантации – не более 35-40 минут. Существенная кровопотеря в одном наблюдении не потребовала переливания крови. В период наблюдения (3 и 6 месяцев) больным осуществляли повторное ультразвуковое исследование и КТ. У двух пациентов отмечено уменьшение аневризматического мешка, у одного – небольшое эндоподтекание второго типа (через поясничные артерии), что не влияло на течение послеоперационного периода. У одного пациента выявлено сопутствующее поражение венечных артерий и запланировано аортокоронарное шунтирование. Больным после реконструктивных операций на аорте назначали плавикс в дозе 75 мг 1 раз в день на протяжении 6 месяцев с целью профилактики атеротромботических осложнений.

Литература

1. Володось Н.Л., Карпович И.П., Троян В.И. и др. Новый метод лечения аневризм грудной, брюшной аорты и магистральных артерий с помощью самофиксирующегося синтетического протеза // Диагностика и хирургическое лечение аневризм аорты / Под ред. И.И. Сухарева. – Майкоп, 1992. – С. 91-95.

2. Де Бекей М.Е., Кули Д.А., Кроуфорд Е.С., Моррис Д.С. Хирургия аорты и крупных периферических артерий / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1960. – 88 с.

3. Казанчян П.О., Попов В.А. Осложнения в хирургии аневризм брюшной аорты. – М.: МЭИ, 2002. – 300 с.

4. Леменев В.Л. Хирургия аневризм аорты и ее ветвей: Автореф. дис. д.м.н. – М., 1976. – 35 с.

5. Мазур А.П., Шевченко В.М., Силантьев В.В. и др. Периоперационная профилактика кардиальных осложнений в хирургии аневризмы абдоминальной аорты // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2004. – № 3. – С. 15-19.

6. Никитаев Н.С., Тодуа Ф.И. Компьютерно-томографическая диагностика аневризм абдоминального отдела аорты // Диагностика и хирургическое лечение аневризм аорты. Сб. науч. работ / Под ред. И.И. Сухарева. – Майкоп, 1992. – С. 32-38.

Полный список литературы, включающий 43 пункта, находится в редакции.

Nikulnikov.qxd 05.03.2008 11:45 Page 51

Трентал™

ПЕРЕВІРЕНИЙ ЧАСОМ
КОРЕКТОР РЕОЛОГІЇ КРОВІ

Група sanofi aventis
Здоров'я - це важливо

TRENT.UKR.07/01/01

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

GKS.qxd 05.03.2008 11:45 Page 52

В.О. Шумаков, Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ

Гострий коронарний синдром без стійкої елевації сегмента ST: діагностика та оцінка ризику

Дана стаття є першою з кількох, у яких детально висвітлюються сучасні рекомендації щодо діагностики та лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) без елевації сегмента ST. Вони орієнтовані на кардіологів, терапевтів і лікарів швидкої допомоги, які найчастіше мають справу з такими хворими. Ці рекомендації ввійдуть у «Керівництво з кардіології», які планує видати Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України. Отже, читачі журналу мають нагоду ознайомитися з ними раніше.

Значення ГКС, до якого зараховують як інфаркт міокарда (ІМ), так і нестабільну стенокардію (НС), у формуванні структури захворюваності та смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) неодноразово демонструвалося авторитетними клінічними дослідженнями. Так, згідно з європейським реєстром ACS-I (The Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes I), протягом 2000-2001 рр. смертність і розвиток нефатального ІМ за 6 місяців після розвитку ГКС становила 13% (рис. 1). В ACS-I взяли участь 10 484 пацієнти з діагнозом ГКС із 25 країн Європи. До реєстру ACS-II (The Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes II) у 2004 р. було включено 6 385 пацієнтів із 32 країн (190 клінік). Розподіл за типами ГКС проводився в обох дослідженнях: 42 і 47% відповідно склали хворі з ІМ, решта – ГКС без елевації сегмента ST (NSTE-ACS). Середній вік пацієнтів – приблизно 65 років, дві третини з них – чоловіки. В обох дослідженнях 30-денна смертність при NSTE-ACS практично не відрізнялась і склала 3,5 і 3,4% відповідно, а при ІМ зменшилась з 8,4 до 6,4%.

У реєстрі GRACE, що охоплює 30 країн світу, зафіксовано подібні цифри. Цікаво, що в обох реєстрах переважали хворі з NSTE-ACS, зокрема у GRACE – 63%. У канадському реєстрі ГКС зафіксовано найбільшу частоту летальних випадків (майже 10%) протягом року саме серед пацієнтів із не-Q-інфарктом. За даними CRUSADE, середня 7-денна смертність складає 4,7%.

ГКС – група симптомів і ознак, які дозволяють підозрювати гострий інфаркт міокарда (ГІМ) або НС. Даний термін використовують при встановленні попереднього діагнозу. ГКС на ЕКГ може проявлятися як зі стійкою елевацією сегмента ST, так і без неї. Перший у більшості випадків передує ГІМ із зубцем Q на ЕКГ, другий – ГІМ без Q і НС (заключні клінічні діагнози).

ГІМ – це некроз будь-якої маси міокарда внаслідок гострої тривалої ішемії. НС – гостра ішемія міокарда, тяжкість і тривалість якої недостатня для розвитку некрозу міокарда. ГІМ без підйому ST/без Q відрізняється від НС підвищенням рівня біохімічних маркерів некрозу міокарда у крові, які у НС відсутні.

За визначенням Європейської спілки кардіологів (ЄСК) виділяють такі категорії пацієнтів із ГКС:

1. Пацієнти з вірогідним ГКС із тривалим дискомфортом у грудній клітці та персистуючою елевацією сегмента ST або блокадою лівої ніжки пучка Гіса. Збереження елевації сегмента ST зазвичай свідчить про гостру тотальну коронарну оклюзію. Мета терапії полягає у швидкій, повній та стійкій реканалізації шляхом застосування фібринолітиків (якщо вони не протипоказані) або виконання первинної ангіопластики (якщо це технічно можливо).

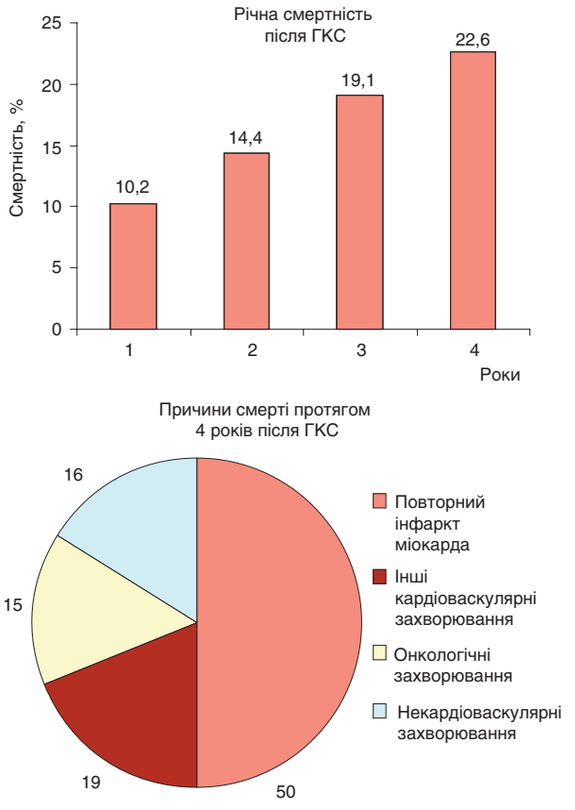


Рис. 1. Смертність хворих із NSTE-ACS за даними реєстру ACS-I

GKS.qxd 05.03.2008 11:45 Page 53

2. Пацієнти з болем у грудній клітці та змінами на ЕКГ, які можуть свідчити про ІХС. При цьому немає персистуючої елевації сегмента ST, але наявна стійка або короткочасна депресія сегмента ST, або інверсія зубця Т, сплощення зубця Т, псевдонормалізація зубців Т чи неспецифічні зміни на ЕКГ. При госпіталізації може зберігатися нормальна картина на ЕКГ. До цієї категорії також належать пацієнти із характерними для ішемії змінами на ЕКГ, але без симптомів (німа ішемія).

Протягом багатьох років НС розглядали як проміжний синдром між стабільною стенокардією та ГІМ. Останнім часом з'ясовано її патофізіологію, що значно покращило ведення хворих.

Зараз очевидно, що ГКС, зокрема НС та ІМ, мають спільний анатомічний субстрат. У ході патолого-анатомічних, ангіоскопічних і біологічних спостережень доведено, що НС та ІМ характеризуються різними клінічними проявами, але мають однаковий патофізіологічний механізм, зокрема розрив атеросклеротичної бляшки або її ерозія з різним ступенем накладання тромба чи дистальної емболізації. Розроблено клінічні критерії, які дозволяють клініцисту приймати своєчасні рішення й обирати найефективніше лікування, спираючись на стратифікацію ризику та патогенетичний підхід до втручання.

Дані патологічні стани відповідають коду І20-І22 (МКХ-10). Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. затверджено протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» у частині «Надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом без елевації ST (інфаркт міокарда без зубця Q і нестабільна стенокардія)».

Дана стаття розглядає ряд рекомендацій, що відповідають останнім нормативним документам Європейського товариства кардіологів (2007) і базуються на доказах, отриманих у ході багатьох клінічних досліджень. Втім, останні дослідження виконували на відібраних популяціях із певними клінічними характеристиками, які не завжди відображають реальну картину. Враховуючи швидкий прогрес у пізнанні ГКС, ці рекомендації відображають лише накопичені на даний час знання.

Ознаки та критерії діагностики ГКС

Скарги

Клінічна картина ГКС різноманітна. Риси типового ішемічного серцевого болю добре відомі. Зазвичай розрізняють такі варіанти клінічного перебігу: тривалий (понад 20 хвилин) ангінозний біль у спокої, виникнення вперше у житті тяжкої стенокардії (III функціональний клас за класифікацією Канадського товариства з питань серцево-судинних захворювань) або нещодавна дестабілізація попередньо стабільної стенокардії з досягненням принаймні III функціонального класу (прогресуюча стенокардія). Тривалий біль спостерігається у 80% пацієнтів, тоді як *de novo* чи прогресуюча стенокардія – лише у 20% [1].

Втім, досить поширеними є атипові варіанти перебігу ГКС. Вони частіше спостерігаються у пацієнтів молодого (25-40 років) та літнього (понад 75 років) віку, у хворих на цукровий діабет та у жінок. До атипових проявів НС належать:

- біль переважно у стані спокою;
- біль в епігастральній ділянці;
- порушення з боку шлунково-кишкового тракту;
- пульсуючий біль у грудній клітці;
- біль із деякими рисами плевриту;
- наростання задишки.

В одному з багатоцентрових досліджень гостру ішемію міокарда діагностували у 22% пацієнтів, які потрапляли у відділення невідкладної допомоги з різким або пульсуючим болем у грудній клітці, у 13% пацієнтів – болем за типом плевриту і лише у 7% пацієнтів, в яких біль у грудній клітці визначався при пальпації. Крім того, варіантну стенокардію, яка є однією зі складових НС, часто не вдається діагностувати при госпіталізації хворих.

Фізикальне обстеження

При фізикальному обстеженні, зокрема огляді грудної клітки, аускультації, вимірюванні частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, часто не виявляють патологічних змін. Мета обстеження – виключити наявність некардіальних причин болю в грудній клітці, можливість неішемічних серцевих розладів (перикардит, клапанні захворювання), потенційних сприятливих екстракардіальних факторів, пневмотораксу і, нарешті, ознак гемодинамічної нестабільності та дисфункції лівого шлуночка (ЛШ).

Електрокардіограма

Реєстрація ЕКГ у спокої – ключовий елемент обстеження пацієнтів із підозрою на ГКС. Це важливий засіб скринінгу хворих із атиповими скаргами, який дозволяє виявити ознаки інших захворювань, таких як перикардит, легенева емболія або кардіоміопатія. Бажано зробити запис ЕКГ у момент виникнення симптомів і порівняти з моментом, коли симптоми зникнуть. Дуже цінну інформацію дає порівняння з попередніми ЕКГ, особливо у пацієнтів із супутньою серцевою патологією, такою як гіпертрофія ЛШ або перенесений раніше ІМ. Виражені зубці Q, які можуть свідчити про попередній інфаркт, дозволяють зробити припущення про значний розвиток атеросклерозу коронарних артерій, але не обов'язково свідчать про нестабільність стану на момент обстеження.

Зсуви сегмента ST і зміни зубця Т – найбільш надійні ЕКГ-індикатори нестабільної фази перебігу ІХС [2, 3]. Депресія сегмента ST більш, ніж на 1 мм у двох або більше відведеннях на ЕКГ, яка виникає на фоні відповідного клінічного контексту, з високою імовірністю свідчить про ГКС, так само як інверсія зубців Т (більш, ніж на 1 мм) у відведеннях із домінуючим зубцем R, хоча остання знахідка менш специфічна.

Глибока симетрична інверсія зубців Т у передніх грудинних відведеннях часто пов'язана з тяжким стенозом проксимального відділу лівої передньої нисхідної коронарної артерії. Неспецифічні зсуви сегмента ST і зміни зубця Т (менш, ніж на 1 мм) не є такими достовірними ознаками. Їх нерідко виявляють у пацієнтів, в яких НС вдалося виключити іншими методами. Інколи під час ішемічних нападів виникають епізоди блокади ніжки пучка Гіса. Слід визнати, що повністю нормальна картина ЕКГ у хворих із типовими ангінозними симптомами не виключає можливості ГКС. Приблизно в 5% пацієнтів із нормальною картиною ЕКГ, яких виписували з відділень

GKS.qxd 05.03.2008 11:45 Page 54

невідкладної допомоги, у підсумку діагностували ГІМ або НС. Реєстрація нормальної ЕКГ у пацієнта з вираженим болем у грудній клітці свідчить про необхідність розгляду інших можливих причин больового синдрому.

Елевація сегмента ST вказує на наявність трансмуральної ішемії, спричиненої коронарною оклюзією. Персистуюча елевація сегмента ST характерна для розвитку ІМ. Минущу елевацію сегмента ST спостерігають при ГКС і особливо при стенокардії Принцметала.

Для виявлення або виключення наявності змін сегмента ST під час зворотних епізодів болю в грудній клітці або при німій ішемії міокарда корисно здійснювати моніторинг сегмента ST у множинних відведеннях.

Біохімічні маркери пошкодження міокарда

Серед маркерів некрозу міокарда перевагу надають серцевому тропоніну Т або І, більш специфічним та надійним за цих умов, ніж традиційні серцеві ензими, такі як креатинкіназа або її ізоензим МВ (МВ-КК). Встановлено, що будь-яке підвищення вмісту тропоніну Т або І відображає некроз клітин міокарда. За наявності ознак ішемії міокарда (біль у грудях, зміни сегмента ST) ці зміни розцінюють як ІМ [4, 5].

Комплекс тропоніну формується трьома відмінними структурними протеїнами (тропоніни І, С і Т). Він розміщений у тонкому волокні скоротливого апарату тканини скелетних та серцевих м'язів, яка регулює кальційзалежну взаємодію міозину й актину. Серцеві ізоформи даних тропонінів кодуються різними генами, їх можна відрізнити моноклональними антитілами, що розпізнають певну послідовність амінокислот. Кардіальні ізоформи тропоніну Т та І наявні винятково у кардіоміоцитах. Відтак, виявлення серцевого тропоніну Т або І специфічне для пошкодження міокарда, що дозволяє говорити про ці маркери як про новий «золотий стандарт» діагностики. За умов хибно позитивного підвищення вмісту МВ-КК, наприклад при травмі скелетних м'язів, дослідження тропонінів дозволяє з'ясувати наявність будь-якого пошкодження серця. У пацієнтів з ІМ початкове підвищення концентрації тропонінів у периферичній крові спостерігається через 3-4 години, що зумовлено їх вивільненням з депо у цитозолі, а персистуюча елевація утримується впродовж 2 тижнів, що пов'язано з протеолізом контрактильного апарату. Високопропорційний ріст тропонінів, який відображає його низькі концентрації в плазмі крові у здорових осіб, дозволяє виявляти міокардіальне пошкодження приблизно у третини пацієнтів, які потрапляють з нестабільною стенокардією, навіть без елевації МВ-КК. Важливо наголосити, що підвищення тропоніну може спостерігатися при інших небезпечних для життя станах, які проявляються болем у грудній клітці, таких як розшаровуюча аневризма аорти або емболія легенів. На це потрібно зважати при проведенні диференціальної діагностики.

Одного визначення вмісту тропоніну при госпіталізації пацієнта недостатньо, оскільки у 10-15% хворих його зміни виявляються у подальші години. Для того, щоб довести або виключити наявність пошкодження міокарда, протягом перших 6-12 годин після госпіталізації або будь-яких наступних епізодів сильного болю в грудній клітці необхідні повторні аналізи крові. Якщо останній епізод болю стався більш, ніж за 12 годин до першого визначення тропоніну, друге визначення можна пропустити за відсутності інших підстав підозрювати інфаркт.

Підвищення вмісту серцевих тропонінів також спостерігається за умов неішемічного пошкодження міокарда. Однак його не варто розглядати як хибно позитивний результат тестів, швидше як чутливість маркера. Достовірні хибно позитивні результати тропоніну Т можуть визначатися при скелетних міопатіях або хронічній нирковій недостатності, а тропоніну І – іноді пов'язані зі взаємодією імунних реактивів з ланцюгами фібрину або гетерофільними антитілами. Сучасні реактиви дозволяють подолати ці обмеження, хоча хибно позитивні результати інколи мають місце.

Слід пам'ятати, що існує ряд патологічних станів, які також можуть викликати підвищення рівня тропоніну:

- контузія серця або інші травматичні пошкодження, включаючи шунтування, абляції, встановлення штучного водія ритму тощо;
- застійна серцева недостатність (гостра та хронічна);
- розшарування аорти, захворювання аортальних клапанів;
- гіпертрофічна кардіоміопатія;
- тахі- або брадіаритмія, блокада;
- апікальний «балонний» синдром;
- рабдоміоліз із пошкодженням міокарда;
- емболія легеневої артерії, легенева гіпертензія;
- ниркова недостатність;
- гострі неврологічні захворювання, включаючи інсульт або субарахноїдальну кровотечу;
- інфільтративні захворювання (амілоїдоз, саркоїдоз, склеродермія);
- запальні захворювання (міокардит, перикардит, ендокардит);
- отруєння токсинами чи лікарськими засобами;
- критичний стан, особливо з дихальною недостатністю або сепсисом;
- опіки, особливо при > 30% пошкодженні площі тіла;
- екстремальні перевантаження.

Відмінності результатів досліджень переважно пояснюються різними критеріями включення пацієнтів, способами отримання зразків крові для аналізу, використанням реактивів із різними діагностичними діапазонами (рис. 2). Насправді ж істотних відмінностей між оцінкою тропоніну Т і І не існує.

Рекомендації щодо діагностики

У пацієнтів із підозрою на гострі форми ІХС діагноз повинен базуватися на комплексному аналізі клінічної картини, симптомів, ЕКГ, рівня біомаркерів.

Реєстрацію на ЕКГ у 12 відведеннях необхідно проводити у стані спокою протягом 10 хв з моменту 1-го контакту хворого з лікарем та повторювати при поновленні симптомів, через 6 та 24 години та перед випискою з лікарні.

Визначення тропоніну Т або І слід здійснювати при госпіталізації протягом 60 хв та повторювати через 6-12 годин при первинному негативному результаті.

У пацієнтів без поновлення ангінозного болю з нормальними ЕКГ та результатами тропонінового тесту перед випискою показане проведення неінвазивних стрес-тестів.

GKS.qxd 05.03.2008 11:45 Page 55

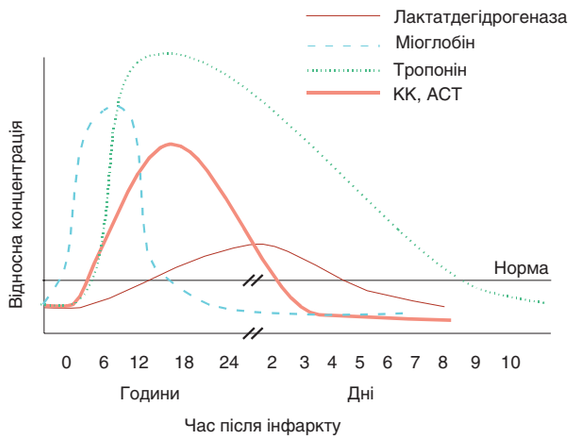


Рис. 2. Зміни в часі різних маркерів некрозу міокарда

Міоглобін – відносно ранній маркер, тоді як елевації рівня МВ-КК або тропоніну з'являються пізніше. У пацієнтів із великим ІМ концентрація тропоніну залишається підвищеною протягом 1-2 тижнів. Це може ускладнювати діагностику зворотного некрозу (реінфаркту) у хворих із нещодавно перенесеним ІМ. У цьому разі перевагу для виявлення реінфаркту має повторне вимірювання МВ-КК або міоглобіну.

Оцінка ризику

Вибір стратегії ведення пацієнтів із ГКС визначається ризиком прогресування до ГІМ і смерті. ГКС діагностують у гетерогенній групі хворих із різноманітними клінічними проявами, відмінностями ступеня та вираженості коронарного атеросклерозу та різним ризиком формування тромбозу (зі швидким прогресуванням до інфаркту). Для індивідуалізованого вибору адекватного лікування необхідно повторно оцінити ризик виникнення тяжких наслідків ГКС. Така оцінка повинна здійснюватися від моменту встановлення діагнозу чи госпіталізації, базуючись на доступній клінічній інформації та даних лабораторних досліджень. Первинна оцінка пізніше доповнюється додатковою інформацією про динаміку симптомів, ЕКГ-ознаки ішемії, результати лабораторних тестів та функціональний стан ЛШ. Крім віку та попереднього анамнезу ІХС, ключовими елементами оцінки ризику є клінічне обстеження, оцінка ЕКГ та біологічних параметрів (таблиця).

Фактори ризику

Літній вік і чоловіча стать асоціюються з тяжчим перебігом ІХС та підвищеним ризиком несприятливого виходу. Виникнення в минулому таких проявів ІХС, як тяжка чи тривала стенокардія або попередній ІМ, також асоціюються з частішими подальшими подіями. Інші фактори ризику – наявність в анамнезі дисфункції ЛШ або застійної серцевої недостатності, а також цукровий діабет і артеріальна гіпертензія. Справді, більшість добре відомих факторів ризику є також індикаторами гіршого прогнозу у пацієнтів з нестабільним перебігом ІХС [6].

Таблиця. Категорії ризику госпітальної смертності і смертності через 6 місяців

Категорії ризику	Ризик за GRACE	Госпітальна летальність, %
Низький	< 108	< 1
Проміжний	109-140	1-3
Високий	> 140	> 3
Категорії ризику	**Ризик за GRACE**	**Смертність за 6 місяців, %**
Низький	< 88	< 3
Проміжний	89-118	1-3
Високий	> 118	> 8

Клінічна картина

Важливу для оцінки прогнозу інформацію забезпечують: оцінка клінічної картини, тривалості часу після останнього епізоду ішемії, наявності стенокардії у стані спокою та відповіді на медикаментозне лікування. Класифікація, запропонована E. Braunwald [7], базується на клінічних особливостях і дозволяє оцінити результат лікування. Саме нею переважно користуються у наукових дослідженнях. Але для вибору оптимального лікування потрібно брати до уваги й інші індикатори ризику.

Електрокардіограма

ЕКГ – найважливіший метод не лише для встановлення діагнозу, а й для прогностичної оцінки. У пацієнтів із депресією сегмента ST ризик подальших серцевих подій вищий, ніж у таких з ізольованою інверсією зубця Т. В останніх, у свою чергу, ризик більший, ніж у випадку нормальної картини на ЕКГ при госпіталізації [8].

Результати деяких досліджень породжують сумніви щодо прогностичного значення ізольованої інверсії зубця Т. Стандартна ЕКГ у стані спокою адекватно не відображає динамічну природу коронарного тромбозу та ішемії міокарда. Майже дві третини епізодів ішемії при дестабілізації ІХС німі, тому з невеликою імовірністю можуть бути виявлені при звичайній реєстрації ЕКГ. Корисну інформацію може дати холтерівське моніторування ЕКГ, але його результати отримують лише через кілька годин або днів після запису. Перспективною методикою є комп'ютеризований моніторинг ЕКГ у 12 відведеннях в режимі реального часу (on-line). У 15-30% пацієнтів із дестабілізацією ІХС знаходять минущі епізоди коливань сегмента ST, переважно депресії. У даній категорії хворих ризик подальших серцевих подій зростає. Крім реєстрації ЕКГ у стані спокою та інших поширених клінічних параметрів, незалежну прогностичну інформацію забезпечує моніторинг ЕКГ. У пацієнтів із ішемічними епізодами від 0 до 2 на день частота смерті або ІМ через 30 днів становила 9,5%, у пацієнтів з ішемічними епізодами 2-5 і > 5 – 12,7% і 19,7% відповідно [9].

Маркери пошкодження міокарда

У пацієнтів з нестабільним перебігом процесу та підвищеними рівнями тропоніну результати коротко- та довготривалого лікування несприятливі порівняно з такими без елевації рівня тропоніну. Поява маркерів некрозу міокарда у крові, зокрема кардіальних тропонінів на фоні серцевої події, асоціюється з ризиком реінфаркту і серцевої смерті. Ризик нових подій корелює зі ступенем підвищення рівня тропоніну. Згідно з даними B. Lindahl, виражене підвищення рівня тропоніну асоціюється з високою смертністю при тривалому спостереженні, зниженою функцією ЛШ, але помірним ризиком реінфаркту [10]. Підвищення ризику, пов'язане з елевацією рівнів тропоніну, не залежить від інших факторів ризику, зокрема змін на ЕКГ у стані спокою або при тривалому моніторуванні ЕКГ, а також маркерів

GKS.qxd 05.03.2008 11:45 Page 56

запальної активності. Невідкладна оцінка рівня тропоніну допомагає передбачити короткотривалий ризик у пацієнтів з ГКС. Виявлення осіб із підвищеними рівнями тропоніну також необхідне для вибору відповідного лікування у хворих із нестабільним перебігом ІХС. У ході нещодавно завершених досліджень показано, що при підвищенні рівня тропоніну ефективними є низькомолекулярні гепарини й інгібітори GP IIb/IIIa, на відміну від випадків, коли рівень тропоніну не підвищується [11].

Маркери запальної активності

Існують дані про те, що факторами ризику у пацієнтів з ГКС є підвищення рівнів фібриногену та С-реактивного протеїну (СРП), але ці дані підтверджуються не всіма дослідженнями. Наприклад, у FRISC збільшення рівня фібриногену асоціювалося з підвищеним ризиком смерті при коротко- і довготривалому спостереженні і/або підвищеним ризиком подальшого ІМ [12]. Прогностичне значення рівня фібриногену не залежало від даних ЕКГ і рівнів тропоніну. Втім, у дослідженні TIMI III гіперфібриногенемія асоціювалася з більшою кількістю ішемічних епізодів під час перебування пацієнтів у лікарні [13]. Натомість, не спостерігали зв'язку з випадками смерті або ІМ під час 42-денного спостереження. Прогностичне значення зростання рівня СРП найбільше у пацієнтів з ознаками пошкодження міокарда [12, 14]. У деяких дослідженнях підвищення концентрації СРП пов'язане переважно з ризиком смерті при тривалому спостереженні, на відміну від рівня фібриногену, який свідчить про можливе виникнення ІМ і смерті (рис. 3).

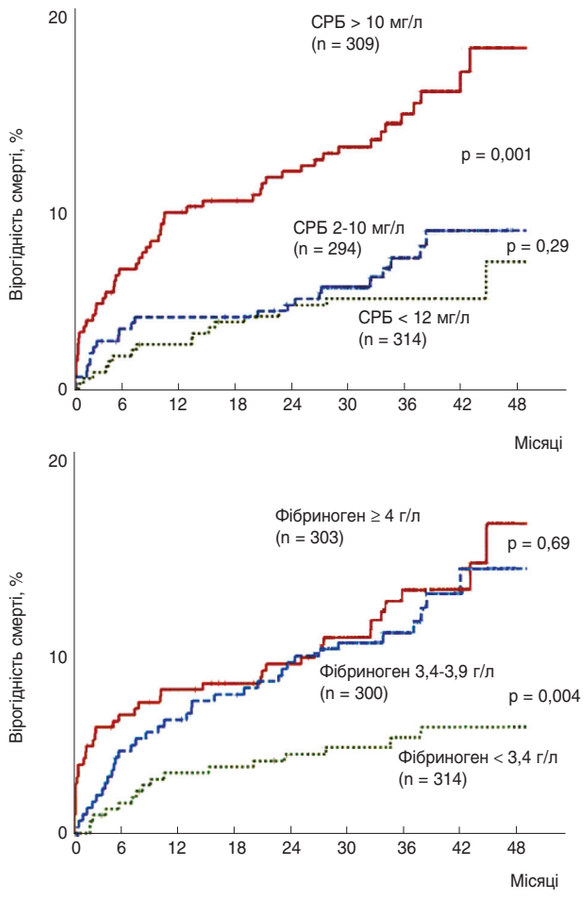


Рис. 3. Прогностична значимість концентрації в крові СРБ і фібриногену

Тропонін Т і СРП тісно пов'язані з ризиком серцевої смерті при тривалому спостереженні й є незалежними факторами ризику, але вони є адитивними один до одного і до інших клінічних маркерів. Сильними предикторами смертності при коротко- і довготривалому спостереженні є підвищені рівні мозкового натрійуретичного пептиду та інтерлейкіну-6. Підвищені рівні останнього дозволяють також ідентифікувати хворих з очікуваною найбільшою користю від ранньої інвазивної стратегії та довготривалого антитромботичного лікування. У пацієнтів з ГКС виявили раннє підвищення вмісту розчинних внутрішньоклітинних молекул адгезії та інтерлейкіну-6 [15]. Більш детальне вивчення даних маркерів може забезпечити додаткову інформацію щодо патогенезу ГКС.

Маркери тромбозу

У ході деяких досліджень встановили зв'язок між підвищеним утворенням тромбіну і несприятливим результатом лікування у пацієнтів із НС [16, 17].

З формуванням венозного тромбозу асоційовані такі зміни антикоагулянтної системи, як дефіцит протеїну С та S, а також антитромбіну. Однак ризик виникнення ГКС не пов'язаний із жодним із вказаних факторів. При дослідженні популяції у пацієнтів з НС ризик майбутніх коронарних подій був вищим при зменшенні фібринолітичної здатності крові. Втім, дотепер проведено лише кілька великих досліджень фібринолітичної активності та її зв'язку з гострофазовими протеїнами у пацієнтів з дестабілізацією ІХС. Зараз дослідження маркерів гемостазу не рекомендовано проводити для стратифікації ризику чи вибору індивідуалізованого лікування при дестабілізації ІХС.

Ехокардіографія

Систолічна функція ЛШ – важливий для оцінки прогнозу параметр, який можна легко і точно оцінити методом ехокардіографії. Під час ішемії виявляють ділянки минущої гіпокінезії або акінезії сегментів стінки ЛШ, функція яких відновлюється після нормалізації кровотоку. Фонова дисфункція ЛШ, а також аортальний стеноз чи гіпертрофічна кардіоміопатія відіграють важливу роль у прогностичній оцінці та веденні хворих.

Навантажувальний тест перед випискою

Після стабілізації стану і перед випискою хворого корисним засобом верифікації діагнозу ІХС, оцінки середньо- та довготривалого ризику розвитку коронарних подій є стрес-тест.

Проба з фізичним навантаженням має високу негативну передбачувану цінність [18]. Параметри, які відображають функцію серця, дають принаймні таку ж цінну прогностичну інформацію, як індекси ішемії міокарда, а їх поєднання забезпечує додаткову інформацію для оцінки прогнозу. Чимало пацієнтів не можуть виконати пробу з фізичним навантаженням, що свідчить про поганий прогноз. Для збільшення чутливості і специфічності оцінки прогнозу у цих випадках, особливо в жінок, використовують перфузійну сцинтиграфію

GKS.qxd 05.03.2008 11:45 Page 57

міокарда і стрес-ехокардіографію. Однак нині бракує довготривалих досліджень прогностичного значення стрес-ехокардіографії у пацієнтів, які перенесли епізод дестабілізації ІХС.

Рекомендації щодо стратифікації ризику

Оцінка ризику повинна бути точною, надійною і, бажано, нескладною та доступною, пов'язаною з найменшими витратами. Рекомендується використовувати метод оцінки ризику за допомогою програми GRACE *(www.outcomes.org/grace)*. Отримані підсумкові цифри потрібно підставити у вищенаведену таблицю, яка і дозволяє визначити коротко- та довготерміновий ризик перебігу ІХС у хворих після ГКС.

Коронарна ангіографія

Коронарна ангіографія надає унікальну інформацію про наявність та тяжкість ІХС. У пацієнтів з множинним ураженням судин, а також зі стенозом стовбура лівої коронарної артерії ризик тяжких серцевих подій вищий. Ангіографічна оцінка характеристик та локалізації пошкодження судин здійснюється у разі, коли розглядається необхідність проведення реваскуляризації. Індикаторами ризику є складні, повздовжні та сильно кальцифіковані пошкодження, ангуляції судин. Хоча найвищим є ризик за наявності дефектів наповнення, які вказують на внутрішньокоронарний тромбоз.

Література

1. Van Domburg R.T., van Miltenburg-van Zijl A.J., Veerhoek R.J., Simoons M.L. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course // J Am Coll Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – P. 1534-1590.
2. Fisch C. The clinical ECG; sensitivity and specificity. – Elsevier, 1997.
3. Savonitto S., Ardissino D., Granger C.B. et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes // JAMA. – 1999. – Vol. 281. – P. 707-713.
4. Davies E., Gawad Y., Takahashi M. et al. Analytical performance and clinical utility of a sensitive immunoassay for determination of human cardiac troponin I // Clin Biochem. – 1997. – Vol. 30. – P. 479-490.
5. Katus H.A., Looser S., Hallermayer K. et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T // Clin Chem. – 1992. – Vol. 38. – P. 386-393.
6. Campbell R.W.F., Turpie A.G.G., Maseri A. et al. Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease // Clin Cardiol. – 1998. – Vol. 21. – P. 314-322.
7. Braunwald E. Unstable angina: A classification // Circulation. – 1989. – Vol. 80. – P. 410-414.
8. Nyman I., Areskog M., Areskog N.H., Swahn E., Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease: The RISC Study Group // J Intern Med. – 1993. – Vol. 234. – P. 293-301.
9. Akkerhuis K.M., Klootwijk P.A., Lindeboom W. et al. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients // Eur Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1997-2006.

Повний список літератури, який включає 18 пунктів, знаходиться в редакції.

Академия медицинских наук Украины
Министерство здравоохранения Украины
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Институт геронтологии АМН Украины

X Международный симпозиум «Актуальные вопросы неврологии»

Академия медицинских наук Украины совместно с Российской академией медицинских наук при участии ведущих ученых из стран дальнего зарубежья с 23 по 26 апреля 2008 года проводит юбилейный X Международный симпозиум «Актуальные вопросы неврологии» в г. Судак (АР Крым, Украина).

Основными научными направлениями, обсуждаемыми на секционных заседаниях симпозиума, будут профилактика, факторы риска, патогенез и лечение цереброваскулярных заболеваний, болезни Паркинсона, рассеянного склероза. Особое внимание будет уделено роли кардиальной патологии в развитии инсульта, ведению острого периода инсульта, стратегии реабилитации. Будут рассмотрены современные методы диагностики и лечения заболеваний нервной системы.

Надеемся, что все участники симпозиума получат много новой и полезной информации, установят плодотворные рабочие контакты, которые будут способствовать дальнейшему развитию научных исследований в области кардио- и ангионеврологии и внедрению научных достижений в клиническую практику.

Симпозиум будет проводиться на базе ТОК «Судак» (АР Крым, г. Судак, ул. Ленина, 89, тел. 8-06566-21033), стоимость проживания с 3-разовым питанием от 125 грн в сутки с человека.

Организационный взнос для слушателей 100 грн.

За дополнительной информацией обращаться в оргкомитет:
04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67, Институт геронтологии АМН Украины
Тел. (044) 431 05 47, тел./факс (044) 430 40 27
e-mail: stroke_kiev@mail.ru
Секретарь – Шульженко Дина Владимировна

Resist.qxd 05.03.2008 11:45 Page 58

C. Patrono, B. Rocca, Римский университет La Sapienza

Феномен резистентности к антитромбоцитарным препаратам

Концепция резистентности к лекарственному средству

Феномен резистентности к лекарственному средству (ЛС) обычно развивается в его присутствии или им же и вызывается, что подразумевает причинно-следственную взаимосвязь между воздействием препарата и резистентностью к нему. Эта парадигма представлена лозунгом: «Его используя, теряем!» [3]. Фактически, резистентность к ЛС развивается как механизм эволюционной защиты клетки-мишени (эукариотической или прокариотической) от ЛС и часто является лекарственно-специфической (например, резистентность к пенициллину не оказывает влияние при применении других групп бактерицидных средств). Перекрестная резистентность к различным молекулам ЛС встречается редко, исключением является мультирезистентность к большому количеству различных по своей структуре препаратов, которые посредством АТФ-зависимого механизма связываются с Р-гликопротеидом, являющимся составной частью мембранного транспортного белка. Резистентность также может быть медленно обратима, при этом отсутствие данного ЛС в течение некоторого периода времени может восстановить ранее существовавшее положение. Поэтому резистентность к ЛС, возможно, близко связана с молекулярным механизмом действия данного средства вследствие изменения, по крайней мере, одного из его целевых лигандов.

На основе вышеперечисленных характеристик резистентности к ЛС каждый ее случай можно отнести к более общему феномену – «несостоятельности лечения» или к существенной вариабельности в клинических и биологических реакциях у разных людей. Эти явления – несостоятельность лечения и межиндивидуальная вариабельность в реакции на ЛС – довольно знакомы практикующим врачам, и истинная резистентность к препарату, вероятно, будет составлять небольшой процент от неэффективного лечения [1] и только для некоторых групп препаратов. При этом ни одно лабораторное исследование (лабораторный тест) не может диагностировать несостоятельность лечения, а терапевтический алгоритм многофакторен.

В целом, несостоятельность лечения можно рассматривать как несоответствие между ожидаемыми и полученными клиническими результатами в ответ на данное ЛС. Каждый последующий шаг этого сложного процесса, который начинается с диагностического и терапевтического решения и выражается клиническими результатами, может подвергаться различным факторам, каждый из которых будет индивидуален у отдельно взятого пациента.

Неправильное назначение ЛС, неадекватный ответ пациента на него, непонимание больным правил приема препарата, измененный метаболизм средства *in vivo*, например к ранее существовавшей болезни, оказывающей влияние на метаболизм ЛС (печеночные и почечные нарушения), сопутствующее назначение других лекарств – только некоторые из факторов, потенциально способствующих межиндивидуальной вариабельности в ответ на одно и то же ЛС. Антитромбоцитарные средства также не являются исключением и могут показывать как несостоятельность лечения, так и фармакокинетическую и фармакодинамическую вариабельность.

Ниже будут рассматриваться данные, подтверждающие возникновение межиндивидуальной вариабельности в ответ на прием антитромбоцитарных ЛС, а также показано противоречие между межиндивидуальной вариабельностью и «истинной» (лабораторно-определяемой) резистентностью, будут описаны детерминанты этой вариабельности у отдельного пациента в клинике, исследовании и практических результатах.

Понимание детерминантов реакции на каждое антитромбоцитарное ЛС может помочь в оптимизации и индивидуализации антитромбоцитарных стратегий и улучшении их соотношения риск/польза.

Классификация антитромбоцитарных ЛС, основанная на механизме их действия

Необратимые и обратимые ингибиторы циклооксигеназы-1 (ЦОГ) тромбоцита

Аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты – наиболее широко используемые ЛС во всем мире. Эти средства ингибируют активность ЦОГ и предотвращают образование простаноидов, хотя действуют различно и демонстрируют вариабельную селективность ЦОГ [5].

Необратимо действующие ингибиторы: аспирин – наиболее характерный механизм его действия связан с постоянной инактивацией активности ЦОГ, ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [42, 43].

Уникальные фармакологические свойства аспирина, такие как короткий плазменный период полувыведения (15-20 минут) и эффективность в постоянном инактивировании ЦОГ-1 при низких концентрациях, а также

Resist.qxd 05.03.2008 11:45 Page 59

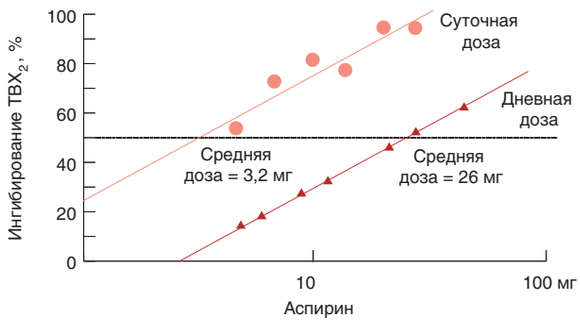


Рис. 1. Ингибиторный эффект доз аспирина менее 100 мг при одноразовом или суточном приеме

уникальные биологические свойства безъядерных тромбоцитов (отсутствие значительного белкового синтеза), приводят к полной и постоянной блокаде тромбоцитарной ЦОГ-1, биосинтеза тромбоксана A_2 (TXA_2) при ежедневном одноразовом приеме низкой дозы аспирина *in vivo* [45]. Одноразовые пероральные дозы аспирина 5-100 мг дозозависимо уменьшают продукцию тромбоцитарного TXB_2 у здоровых лиц, что доказано анализом цельной крови *ex vivo* [45]. Более того, ингибиторный эффект доз аспирина < 100 мг является накопительным при повторных ежедневных дозах, достигая плато в течение 3-10 дней в зависимости от дозы ЛС и возраста тромбоцита [45, 46] (рис. 1). Кроме того, при отмене аспирина кинетика восстановления синтеза TXA_2 совместима с уровнем цикла тромбоцита, отражая выход в периферическое кровообращение новых тромбоцитов с неацетилированным энзимом ЦОГ-1 [45]. Таким образом, фармакодинамика аспирина полностью диссоциирована от его фармакокинетики.

Взаимосогласованность необходимой насыщающей дозы аспирина для ацетилирования тромбоцитарной ЦОГ-1, подавляющей продукцию TXA_2, и предотвращения атеротромботических осложнений является лучшим подтверждением того, что аспирин предотвращает тромбоз благодаря ингибированию биосинтеза тромбоцитарного TXA_2 [42, 43]. Очень большая база данных рандомизированных клинических испытаний теперь предлагает наиболее достоверные свидетельства того, что профилактика инфаркта миокарда и ишемического инсульта аспирином является в значительной степени результатом постоянной инактивации тромбоцитарной ЦОГ-1 [43].

Результаты, подтверждающие эффективность и безопасность ЛС при ежедневном приеме низких доз (от 30 мг) до высоких (1500 мг) приводят к двум важным выводам:

1. Антитромбоцитарное воздействие аспирина появляется при дозах 75-100 мг, как и ожидалось от исследований по изучению инактивации тромбоцитарной ЦОГ-1 [45, 46].

2. Несмотря на период полувыведения около 20 минут из крови, антитромботическое воздействие аспирина наблюдается в течение 24 часов после приема, показывая необратимость инактивации тромбоцитарной ЦОГ-1 и длительность супрессии TXA_2 при оральном применении.

Другие механизмы, усиливающие антитромбоцитарное воздействие аспирина, не совместимы с этими уникальными свойствами [42, 43].

Хотя поиски наиболее низких эффективных доз аспирина для ингибирования тромбоцита в значительной степени диктуются угрозой сопутствующей ингибиции сосудистого эндотелиального простациклина (PGI_2), все еще не ясно, ослабляет ли дозозависимая супрессия последнего антитромботическое воздействие аспирина в клинических синдромах сосудистой окклюзии [43]. Биохимическая селективность низких доз аспирина исходит как из фармакокинетических детерминантов, так и ацетилированной тромбоцитарной ЦОГ-1, которая встречается в портальной крови (до метаболизма первого прохода), и фармакодинамических, таких как ограниченная чувствительность эндотелиальной ЦОГ-2 к ЛС [43]. Аспирин – эффективное антитромбоцитарное средство в широком диапазоне суточных доз [5]. Дозозависимое ингибирование аспирином медиаторов тромборезистентности, таких как PGI_2, может быть ответственным за снижение эффективности высоких суточных доз аспирина [47, 48].

Уникальное свойство аспирина ингибировать тромбоцитарную ЦОГ-1 (постоянное инактивирование фермента, несмотря на непродолжительную активность) делает его идеальным антитромбоцитарным ЛС, поскольку эта способность значительно ограничивает степень и длительность экстратромбоцитарного воздействия препарата, включая ингибирование синтеза PGI_2. Более того, необратимое ацетилирование тромбоцитарной ЦОГ-1 при повторных низких дозах аспирина [45, 46] объясняет клиническую эффективность таких ежедневных низких доз, как 30-50 мг [5], предсказуемость ингибирования тромбоцитарного TXA_2 и постоянство воздействия ЛС. Однако в реальности истинная картина может быть далека от идеальной.

Постоянная инактивация тромбоцитарной ЦОГ-1 аспирином профилактирует тромбоз и повышенную кровоточивость. К увеличению риска гастроинтестинального кровотечения, связанного с воздействием аспирина, приводят два явных механизма, зависящих от ЦОГ-1: ингибирование тромбоцитарной функции, опосредованной TXA_2, и несоответствие цитопротекции посредством воздействия на PGE_2 в гастроинтестинальной слизистой оболочке [5]. Существует четкая дозозависимость воздействия последнего, особенно при ежедневном приеме более 30 мг, а ингибирование тромбоцитарной функции не зависит от дозы. Ингибирование тромбоцитарной функции в значительной степени несет ответственность за двукратное увеличение риска гастроинтестинального кровотечения, связанного с суточными дозами аспирина 75-100 мг, поскольку подобный относительный риск связан с другими антитромбоцитарными средствами, которые не действуют на ЦОГ и поэтому не оказывают влияние на цитопротекцию посредством воздействия на PGE_2 [43]. Ингибирование цитопротекции, зависимой от ЦОГ-1, усиливает риск кровотечения/перфорации из-за новых поражений слизистой оболочки или ухудшения состояния старых мест поражения и связано с относительным риском при более высоких болеутоляющих или противовоспалительных дозах аспирина. Оценка чистого эффекта аспирина требует оценки абсолютного риска тромботических и геморрагических осложнений у отдельного пациента [43].

Resist.qxd 05.03.2008 11:45 Page 60

Среди пациентов с болезнью сосудистой системы, у которых ежегодный риск серьезных осложнений колеблется от 4 до 8%, аспирин обычно предотвращает 10-20 фатальных и нефатальных сосудистых осложнений на 1 тыс. пациентов, которые лечились в течение года [48]. При этом пол и возраст не имел значения.

Исследования и метаанализ трайлов [48] у больных с высоким риском показали, что длительная терапия низкими дозами аспирина связана с двукратным увеличением риска возникновения обширных внечерепных (преимущественно гастроинтестинальных) кровотечений, и этот риск не зависел от различных сердечно-сосудистых рисков самого пациента. При пересчете на абсолютные показатели у лиц среднего возраста, которые лечились низкими дозами аспирина в течение года, фиксируется приблизительно 1-2 осложнения в виде крупных кровотечений на 1 тыс. пациентов [43, 48]. Следовательно, большинство больных с высоким риском, принимающие низкие дозы аспирина с целью профилактики серьезных сосудистых осложнений, явно превышает число лиц, у которых были обширные кровотечения при условии отсутствия причин, которые могут повысить риск кровотечений (пожилой возраст, пептическая язва в анамнезе или сопутствующее лечение ЛС, влияющие на первичный гемостаз). Такое благоприятное соотношение вред/польза низких доз аспирина у пациентов с высоким риском привело к постоянному высокому уровню доказательности (I) рекомендаций в консенсусных документах и регуляторных правилах Северной Америки [5] и Европы, [49] а также организаций, отвечающих за использование фармацевтических препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях, кроме периферической артериальной системы.

Таким образом, аспирин рекомендуется при всех клинических состояниях, при которых антитромбоцитарная профилактика имеет благоприятный профиль риск/польза. С учетом дозозависимой гастроинтестинальной токсичности и ее потенциального влияния на эластичность врачи охотно используют наиболее низкие дозы аспирина, которые эффективны при всех клинических случаях [5]. Имеющиеся данные подтверждают действенность ежедневных доз аспирина 75-100 мг для длительной профилактики серьезных сосудистых осложнений у пациентов с высоким риском [43]. С целью достижения необходимого антитромботического эффекта при некоторых клинических условиях (острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт) дозу 160-200 мг следует назначать для обеспечения быстрого и полного ингибирования тромбоксан-зависимой агрегации тромбоцита [5].

Хотя польза низких доз аспирина очевидна у пациентов с сосудистыми заболеваниями, соотношение польза/вред той же превентивной стратегии является неопределенной у лиц с низким риском без явных клинических проявлений сосудистых заболеваний. Назначение низких доз аспирина у пациентов, у которых в анамнезе нет сосудистых заболеваний, принимается с учетом пользы аспирина и повышения риска кровотечения. Имеющиеся данные шести первичных испытаний свидетельствуют о том, что применение низких доз аспирина в течение 4-10 лет предотвращает нефатальные инфаркты миокарда на одну четверть, но не были эффективными в профилактике ишемического инсульта или смерти от сосудистого заболевания [43]. Оценивая соотношение польза/вред низких доз аспирина, наблюдается снижение случаев нефатального инфаркта миокарда (1-3 на 1 тыс. пациентов, лечившихся в течение одного года), но увеличивается риск крупных гастроинтестинальных кровотечений (1-2 на 1 тыс. пациентов) и геморрагического инсульта (0,1-0,2 на 1 тыс. пациентов) [43]. Недавно опубликованное исследование Women's Health Study [50] не обнаружило защитного эффекта аспирина в дозе 100 мг при приеме по определенной схеме с целью профилактики инфаркта миокарда, но было отмечено значительное снижение риска инсульта (на 17%) (относительный риск [ОР] 0,83; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,69-0,99; p = 0,04). Следует отметить, что инсульт являлся вторичной конечной целью исследования, а общий эффект 10-летней профилактики аспирином – первичной (сочетание нефатального инфаркта миокарда и инсульта, и смерти от сердечно-сосудистого заболевания), но исследования не показали статистической достоверности (ОР 0,91; 95% ДИ 0,80-1,03; p = 0,13). Несмотря на большую выборку около 40 тыс. первоначально здоровых женщин и долговременное наблюдение, Women's Health Study не определило явного лечебного эффекта из-за того, что уровень сосудистых осложнений (только 0,3% в год в контрольной группе) и ОР (9 против 25%), связанный с приемом аспирина, были ниже ожидаемых [50]. Таким образом, результаты данного исследования следует рассматривать в контексте всех рандомизированных испытаний аспирина [43].

Низкие дозы аспирина могут быть адекватными для отдельных пациентов, у которых ожидаемый ежегодный риск коронарного осложнения, основанного на алгоритме определения риска, превышает определенный порог. Различные руководства приняли этот подход, и порог риска для коронарных осложнений составляет 0,6-1,5% в год. В частности, предположение о том, что терапия аспирином безопасна и заслуживает внимания при коронарных рисках > 1,5% в год, потенциально привлекательна [51]. Однако существуют данные рандомизированных клинических испытаний, различно оценивающих эффективность и безопасность низких доз аспирина у пациентов без симптомов при рассчитанном ежегодном риске 1,5-3,0% с небольшой доказательной базой [43].

Обратимые ингибиторы ЦОГ-1 – множество неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов могут ингибировать тромбоцитарную функцию, зависимую от $ТХА_2$, из-за конкурентоспособного обратимого ингибирования ЦОГ-1. При использовании обычной противовоспалительной дозы эти лекарства в основном ингибируют активность тромбоцитарного ЦОГ-1 на 70-90% [5, 43]. Однако такая степень ингибирования недостаточна, чтобы адекватно заблокировать агрегацию тромбоцита *in vivo* из-за существенной биосинтетической способности человеческих тромбоцитов производить $ТХА_2$ [5]. Единственные обратимые ингибиторы ЦОГ-1, антитромбоцитарная эффективность которых была исследована в относительно небольшом количестве рандомизированных клинических испытаний, – сульфинпиразон, флубипрофен, индобуфен и трифлюзал (sulfinpyrazone, flubiprofen, indobufen, triflusal) [5]. Ни один из этих обратимых ингибиторов

Resist.qxd 05.03.2008 11:45 Page 61

ЦОГ-1 не получил признания в США как антитромбоцитарное ЛС, в отличие от нескольких европейских стран. Более того, рандомизированные клинические исследования по сравнению индобуфена с аспирином и трифлюзала с аспирином не имели адекватной статистической возможности для определения достоверных различий в эффективности, и их не использовали для установления терапевтической эквивалентности [5]. Фактически, исследования пациентов не смогли определить связь нестероидных противовоспалительных препаратов с риском инфаркта миокарда, хотя отдельные фармакокинетические/фармакодинамические свойства могут объяснить противоречивые результаты при изучении напроксена (naproxen) [5, 52]. К сожалению, такие ситуативные изучения включают предубеждения, которые трудно или невозможно идентифицировать и использовать, и они не могут достоверно определить терапевтический эффект.

Антагонисты $P2Y_{12}$: тиенопиридины и связанные соединения

Тиенопиридины. Тиклопидин и клопидогрель – структурно связанные тиенопиридины со свойствами тромбоцитарного ингибирования. Оба ЛС выборочно ингибируют АДФ-вызванную агрегацию тромбоцита без прямого воздействия на метаболизм арахидоновой кислоты (АК) [5]. Тиклопидин и клопидогрель также могут ингибировать агрегацию тромбоцита, вызванную коллагеном и тромбином, но эти ингибиторные эффекты исчезают при увеличении концентрации агониста и показывают сложность АДФ-индуцированного ответа на другие агонисты [5]. После разовой оральной дозы клопидогреля АДФ-индуцированная агрегация тромбоцита была ингибирована дозозависимым способом у здоровых добровольцев с очевидным максимальным эффектом (40% ингибирования) при 400 мг. Ингибированная агрегация тромбоцитов определялась спустя 2 часа после оральной дозы 400 мг, и это состояние оставалось относительно стабильным до 48 часов. При повторной ежедневной дозе 50-100 мг у здоровых добровольцев АДФ-индуцированная агрегация тромбоцита была ингибирована со 2-го дня лечения (25-30% ингибирования) и достигла стабильности (50-60% ингибирования) через 4-7 дней. Такой максимальный эффект определялся, когда тиклопидин применяли по 500 мг ежедневно. Тиклопидин характеризуется более медленным проявлением антитромбоцитарного эффекта по сравнению с клопидогрелем.

Таким образом, активный метаболит клопидогреля имеет паттерн фармакодинамики, подобный аспирину, который вызывает кумулятивное ингибирование тромбоцита при повторной ежедневной низкой дозе [5]. Только с клопидогрелем достигнуто неполное ингибирование АДФ-вызванной агрегации. Однако, как и с аспирином, функция тромбоцита возвращается к норме через 7 дней после последнего назначения. Ингибиторные эффекты, накопленные в результате ежедневного приема и медленной скорости восстановления функции тромбоцита, при отмене препарата были связаны с активными компонентами аспирина и клопидогреля и вызывали постоянный дефект в белке тромбоцита, который не восстанавливался в течение 24 часов, а только через цикл образования тромбоцитов [5]. Это также оправдывает разовый ежедневный прием этих препаратов, несмотря на короткий период их полураспада. Время кровотечения, определяемое в том же исследовании, оказалось более длительным (в 1,5-2 раза) при приеме 50-100 мг клопидогреля ежедневно или тиклодипина в дозе 500 мг ежедневно [5].

Клинические исследования, например CAPRIE, по изучению клопидогреля были кратковременными, с ограниченной II фазой и единой большой III фазой, чтобы проверить его эффективность и безопасность при ежедневном приеме в дозе 75 мг по сравнению с аспирином при ежедневном приеме по 325 мг у 19 185 пациентов с высоким риском [55]. Клопидогрель был немного более эффективен, чем аспирин, и в ходе гетерогенного исследования предполагалось, что данный препарат может быть особенно эффективным при предотвращении сосудистых осложнений у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

Эти интересные и неожиданные результаты предполагают, что патофизиологическое значение TXA_2 и АДФ могут изменяться в различных клинических исследованиях. В исследовании CAPRIE частота высыпания, как и диареи, была более выражена при приеме клопидогреля, чем аспирина (на 1-2 случая больше на 1 тыс. пациентов), воспроизводя характерные побочные эффекты тиклопидина. В этом испытании частота такого серьезного осложнения, как нейтропения, была чрезвычайно низка (0,05%) при приеме клопидогреля и не связана с его приемом [55]. Исследование CURE [56] показало эффективность и безопасность добавления клопидогреля (после приема 300 мг следовала ежедневная доза 75 мг) к аспирину при длительном лечении пациентов с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST. Более того, сочетанное применение аспирина и клопидогреля стало стандартным лечением в течение 1 месяца после имплантации коронарного стента [57]. Трайл CREDO [58] показал, что при последующих чрескожных коронарных вмешательствах длительная (на протяжении года) терапия клопидогрелем значительно уменьшает риск ишемических осложнений.

В трайле COMMIT [59], проводившемся в Китае, с участием 45 852 пациентов, поступивших в больницы в течение 24 часов с подозрением на инфаркт миокарда. Исследование показало, что, добавляя 2-недельный курс терапии клопидогрелем (ежедневно 75 мг) наряду с обычным лечением (включая аспирин ежедневно 162 мг), достоверное пропорциональное снижение смертности (на 9%) от повторного инфаркта или инсульта на 1 тыс. пациентов. Оказалось, что этот эффект клопидогреля присутствует у многих пациентов и не зависит от других видов терапии. В отличие от трайла CURE [56], в котором преимущество клопидогреля было связано с увеличенным риском кровотечения, в трайле COMMIT не было отмечено статистически достоверного превышения риска, учитывая все случаи смерти, трансфузные и церебральные кровотечения у всех пациентов [59].

В недавно опубликованных результатах трайла CHARISMA [60] среди 15 603 пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями или многочисленными факторами риска атеротромбоза

Resist.qxd 05.03.2008 11:45 Page 62

добавление клопидогреля к аспирину не привело к статистически достоверному снижению риска обширного сосудистого осложнения в последующие 28 месяцев наблюдения.

Другие антагонисты $P2Y_{12}$ – новый класс прямых антагонистов $P2Y_{12}$ (например, AR-C69931MX) и нового тиенопиридина (прасугрель) [61] только недавно стали исследоваться. Оказалось, что они блокируют АДФ-рецепторы более эффективно, чем клопидогрель, и имеют быстрое проявление и длительное действие.

Дипиридамол

Дипиридамол (pyrimidinopyrimidine) обладает сосудорасширяющими и антитромбоцитарными свойствами [5]. Точный механизм ингибирования тромбоцита дипиридамолом неизвестен, хотя было выдвинуто несколько теорий. Так, предполагается, что дипиридамол действует, ингибируя поглощение аденозина в эритроцитах и эндотелиальных клетках. Это приводит к увеличению плазменного уровня аденозина, в результате он становится более доступным для связывания с рецептором тромбоцита [62]. Аденозин активирует высвобождение аденилатциклазы, которая конвертирует циклический трифосфат аденозина (цАТФ) к циклическому монофосфату аденозина (цАМФ). Дипиридамол также блокирует фермент циклический монофосфат гуанина (цГМФ) фосфодиэстеразы, ингибируя распад цГМФ. Следовательно, дипиридамол также действует, ингибируя циклические фосфодиэстеразы нуклеотида [63], увеличивая уровни циклических нуклеотидов внутри тромбоцита, что влияет на антиагрегантные свойства. Третий механизм действия дипиридамола, вероятно, связан с потенцированием антиагрегационных воздействий эндотелиального фактора релаксации [64].

Добавление дипиридамола к аспирину не привело к дополнительному снижению серьезных сосудистых осложнений в обзоре 25 трайлов 10 тыс. пациентов с высоким риском [48], однако в одном из трайлов показана возможность снижения частоты инсульта [65]. Влияние дипиридамола на снижение частоты инсульта в исследовании ESPS-2 предполагает, что более новая разработка рецептуры лекарства с улучшенной оральной биопригодностью, а также применение двукратной ежедневной дозы 400 мг (в предыдущих исследованиях 225 мг) должно показать клинически ощутимый антитромбоцитарный эффект препарата [5]. Полученные данные исследования ESPS-2 недавно были подтверждены ESPRIT [66].

Блокаторы GP IIb/IIIa

Антагонисты – абсиксимаб, эптифибатид, тирофибан (abciximab, eptifibatide, tirofiban) – блокируют заключительный общий путь агрегации тромбоцита. Были разработаны три группы ингибиторов: мышино-человеческие химерные антитела – абсиксимаб; синтетические пептиды – эптифибатид; синтетический непептид (peptidomimetic) – тирофибан [67].

Фармакокинетика и фармакодинамика антагонистов GP IIb/IIIa недавно были рассмотрены вместе с детальной оценкой рандомизированных клинических данных трайла и официально утверждены [5]. Хотя абсиксимаб в настоящее время не вышел за рамки лаборатории, неутешительные результаты GUSTO IV-ACS [68] также требуют переоценки роли эптифибатида и тирофибана у больных, лечившихся консервативно. В метаанализе всех основных рандомизированных клинических трайлов с антагонистами GP IIb/IIIa у 31 402 пациентов с острыми коронарными синдромами, у которых не планировали раннюю коронарную реваскуляризацию, было предположено снижение уровня смертности или инфаркта миокарда на 9% в течение 30 дней [69]. Однако дополнительное преимущество кратковременной высокодифференцированной блокады GP IIb/IIIa вместе со стандартной антитромбоцитарной терапией несколько сомнительно, поскольку 95% ДИ находился в пределах 2-16% дальнейшего снижения серьезных сосудистых осложнений [69]. Более того, 1% абсолютное различие в смерти или инфаркте миокарда было сбалансировано абсолютным превышением 1% обширных кровотечений, связанных с антагонистами GP IIb/IIIa по сравнению с контролем [69]. Исследователи трайла PARAGON-B сообщили, что титрованная доза ламифибана (lamifiban) не оказала значительного эффекта на клинический результат у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, однако вызвала превышение случаев кровотечения [70], подтверждая этим сказанное выше.

Таким образом, соотношение риск/польза существующих ныне антагонистов GP IIb/IIIa сомнителен у пациентов с острыми коронарными синдромами, у которых не планируется проведение ранней реваскуляризации. Напротив, у пациентов, которым предстоит чрескожное коронарное вмешательство, интенсификация антитромбоцитарной терапии с добавлением внутривенного блокатора GP IIb/IIIa является обычной стратегией для снижения риска тромботических осложнений, связанных с этой процедурой [5, 49].

Оральные блокаторы GP IIb/IIIa – успех кратковременной высокодифференцированной блокады тромбоцита внутривенными блокаторами GP IIb/IIIa [5] привел к разработке нескольких оральных антагонистов GP IIb/IIIa с целью расширения их преимущества в долговременной терапии пациентов с острыми коронарными синдромами. В настоящее время завершено пять крупномасштабных клинических трайлов с участием более 40 тыс. пациентов [5] и опубликован метаанализ четырех из них [71]. Они подтверждают, что оральные антагонисты GP IIb/IIIa – ксемилофибан, орбофибан, сибрафибан и лотрафибан – (xemilofiban, orbofiban, sibrafiban, lotrafiban) не эффективнее аспирина, не превосходят плацебо и могут фактически увеличить смертность [5, 71]. Для объяснения этих результатов предлагают несколько механизмов. Одним из них является то, что плохая оральная биопригодность этих препаратов и цель ингибировать приблизительно 50% агрегации тромбоцита привело к низкой антитромбоцитарной активности у многих пациентов. Это объяснило бы недостаток клинической реакции, но не увеличения смертности. Действительно, общим было увеличение частоты кровотечения и уменьшенной необходимости срочной реваскуляризации, что означает небольшую степень клинической эффективности [5, 71].

Resist.qxd 05.03.2008 11:45 Page 63

Альтернативным механизмом является то, что антагонисты рецепторов GP IIb/IIIa могут активизировать тромбоциты, по крайней мере, у некоторых лиц [72, 73]. GP IIb/IIIa – не пассивный рецептор. Подобно всем интегринам он отвечает на связку лиганда активацией клетки. Таким образом, связывание фибриногена говорит о том, что дальнейшая активация тромбоцитов важна для их агрегации. В нескольких работах предполагается, что лиганды, которые связываются с рецепторами и предотвращают агрегацию тромбоцита, могут инициировать некоторые из этих сигналов к активизации [72, 73]. Более того, частичная активность агониста может не ограничиваться оральными препаратами, поскольку сообщалось, что абкиксимаб (abciximab) активизирует тромбоциты и усиливает прокоагулянтную активность, активируя CD40L [5].

Антагонисты тромбоксана (TX)A_2/PGH_2

Рецептор тромбоксана (TX)A_2/PGH_2 (TP) связан с белком G и отвечает на стимуляцию лиганда активацией фосфолипазы С с последующим увеличением концентраций инозитола с трифосфатами, диацилглицеролом и внутриклеточным Ca^{2+} [21]. Были разработаны эффективные и длительные (период полураспада более 20 часов) антагонисты TP, включая GR 32191, ифетробан (ifetroban) и сулотробан (sulotroban). Несмотря на антитромбоцитарную активность, показанную на различных разновидностях животных, и интересную кардиопротекторную активность у собак и хорьков, эти препараты привели к неутешительным результатам фаз II/III клинических испытаний [5]. Перед тем как делать категорические выводы об очевидной несостоятельности этого подхода, следует отметить, что эти исследования имели серьезные ограничения, включая:

1. Нереальные гипотезы тестируемого снижения риска (например, 50% снижение смертности после успешной коронарной пластической операции на сосудах).

2. Гетерогенные конечные точки, сведенные вместе, включая клинически значимый рестеноз, отсутствие видимой TXA_2-зависимости в результате более ранних трайлов по изучению аспирина.

3. Антиишемический эффект у больных с нестабильным коронарным синдромом после стандартной терапии, включающей аспирин и гепарин [5].

Клиническое изучение GR 32191 и сулотробаном было прекращено из-за этих неутешительных, хотя в значительной степени предсказуемых результатах. Было бы интересно увидеть, по крайней мере, один такой препарат, прошедший через III фазу клинических трайлов с адекватными конечными точками и реальной выборкой. Потенциальные преимущества мощных антагонистов TP по сравнению с низкими дозами аспирина связаны с открытием нечувствительных к аспирину агонистов рецептора TP тромбоцита, таких как TXA_2, который является продуктом свободного радикально-катализированного перекисного окисления арахидоновой кислоты [32]. Последний может синергировать с подпороговыми концентрациями других агонистов тромбоцита, чтобы вызвать полную агрегантную реакцию, усиливая, таким образом, активацию тромбоцита в тех клинических условиях, которые связаны с увеличенным перекисным окислением липидов [74]. Антагонист TP терутробан (terutroban) недавно прошел II фазу клинического исследования, и в настоящее время его сравнивают с низкими дозами аспирина в большом рандомизированном трайле PERFORM у больных с недавним цереброваскулярным эпизодом.

Резистентность к аспирину

В конце 1994 г. Helgason et al. в журнале *Stroke* опубликовали статью «Развитие резистентности к аспирину у пациентов после перенесенного ишемического инсульта» [114]. В этом исследовании авторы применили возрастающие дозы аспирина (325-1300 мг ежедневно) у пациентов после ишемического инсульта и определили степень ингибирования агрегации тромбоцита через 2 недели, а потом приблизительно через 6 месяцев. За 33 месяца у 306 пациентов агрегация тромбоцитов была на исходном уровне. Из них 228 (75%) больных имели полное, а 78 (25%) – частичное ингибирование агрегации тромбоцита при начальном тестировании. Повторное тестирование прошли, как минимум, один раз 119 пациентов с полным ингибированием и 52 – с частичным. Приблизительно 1/3 пациентов с полным ингибированием при начальном тестировании потеряла часть антитромбоцитарного воздействия аспирина и перешла от полного к частичному ингибированию без изменения дозы аспирина. 35 пациентов из 52 с частичным ингибированием при начальном тестировании достигли полного ингибирования при увеличении дозы аспирина (по 325 мг), или у которых отмечались неодинаковые ответы на одну и ту же дозу, но 8 из 35 вернулись к частичному ингибированию при новом тестировании. В целом, у 8% пациентов отмечалась резистентность к аспирину при ежедневной дозе 1300 мг (у 8 из 52 с частичным ингибированием и у 6 из 119 с полным ингибированием при начальном тестировании).

Сравнивая резистентность к аспирину, становится очевидным, что она отличается от резистентности к ЛС, как указано ранее [1]. Таким образом, феномен, описанный Helgason et al. [114], не был связан с изменением в действии лекарства, колебался со временем и был частично обратим при увеличении дозы препарата. Более того, остается неопределенным клиническое значение этого феномена.

Количество публикаций по резистентности к аспирину увеличилось (рис. 2). За прошедшие 10 лет неуверенность и путаница появились в результате использования термина «резистентность к аспирину» для описания различных феноменов. Фактически, резистентность была определена на основе гетерогенных конечных точек как неспособность аспирина:

1. Защищать больных от тромботических осложнений (клиническая конечная точка).

2. Вызывать более длительные кровотечения или создавать ожидаемое воздействие на агрегацию тромбоцитов в исследовании *in vitro* (функциональная конечная точка).

3. Ингибировать биосинтез TXA_2 (биохимическая конечная точка) [5].

Клиническая резистентность к аспирину

В некоторых случаях возникновение повторных сосудистых осложнений на фоне терапии аспирином правильнее называть «терапевтической неудачей»,

Resist.qxd 05.03.2008 11:45 Page 64

а не «резистентностью». Действительно, до появления термина «резистентность к аспирину» [114] этот феномен был описан как несостоятельность лечения аспирином. В 1990 г. Chyatte и Chen, а позже Bomstein et al. [115, 116], провели проспективные наблюдательные исследования с участием пациентов с ишемическими неврологическими симптомами, которые принимали аспирин, и дали определение этому феномену «несостоятельность лечения аспирином». В клинической практике несостоятельность лечения происходит часто и хорошо известна врачам при использовании препаратов, действующих на сердечно-сосудистую систему (например, липидоснижающие или гипотензивные средства), используемые для профилактики атеротромбоза. Следовательно, клинический диагноз атеротромбоза у пациента при применении терапевтической дозы аспирина должен классифицироваться как несостоятельность лечения, а не клиническая резистентность к терапии.

Метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration показал, что аспирин может предотвратить 25-30% всех ишемических сосудистых событий у пациентов с высоким риском [48]. Учитывая многофакторный характер тромбоза артерии, не удивительно, что только одна часть (от 1/4 до 1/3) всех сосудистых осложнений может быть предотвращена при использовании единой превентивной стратегии.

Клинический случай атеротромбоза у пациентов при применении аспирина неспецифичен с точки зрения потенциальных механизмов, начиная от несовместимости до ограничений, основанных на механизме действия назначенного лекарства. Как следствие, изменение терапевтической стратегии на основании этих данных не оправдано из-за повторных сосудистых осложнений, поскольку эффективность и безопасность такого изменения никогда не тестировались.

Резистентность к аспирину на основе функциональных конечных точек

Несколько анализов функции тромбоцита были использованы в различных исследованиях, чтобы измерить реакцию тромбоцита на аспирин у здоровых добровольцев или у пациентов с сосудистыми заболеваниями: время кровотечения, агрегатометрия, основанная на коэффициенте пропускания света (LTA), PFA-100 в цельной крови, импендансиометрия цельной крови, RPFA

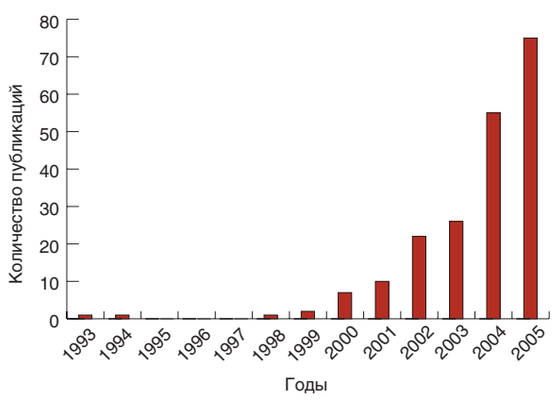


Рис. 2. Количество публикаций в год по резистентности к аспирину с 1993 г.

(указано выше). В целом, большинство этих исследований характеризуется следующими ограничениями:

1. Биохимическая или явная проверка строгого соблюдения пациентом предписанной терапии отсутствовала.
2. Было единое измерение любого данного теста.
3. Внутри- и межпредметная вариабельность и стабильность анализа по времени не сообщались.
4. Критерии для определения нормального ответа на аспирин по сравнению с резистентностью и различные условия исследования.
5. Гетерогенные дозы аспирина от 75 до 1300 мг.
6. Плохой контроль за исследованием.

Отсутствие биохимической оценки соответствия – главный вопрос большинства исследований по оценке функции тромбоцита в ответ на аспирин, и этот аспект является решающим в исследованиях по резистентности к аспирину.

Интересно, что недавнее исследование с участием 190 пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, которых сравнивали с больными с АК-индуцированной агрегацией тромбоцитов, получавшие обычную терапию аспирином через 7 дней после отмены и через 24 часа после одноразового приема аспирина в дозе 325 мг [117]. Процент пациентов, у которых вначале было заявлено о несостоятельности обычной терапии, значительно снизился с 9 до 0,52% (1 из 190) при применении 325 мг аспирина [117]. Также обнаружено, что эти больные принимали нестероидное противовоспалительное лекарство за 12 часов до тестирования. Подобные результаты продемонстрированы в исследовании Lev et al., где после приема 325 мг аспирина среднее значение LTA составило < 20% (установленный лимит на определение резистентности) у пациентов с предыдущей резистентностью [118]. В других исследованиях показано 40% несоответствие при постоянном использовании аспирина [119, 120]. Следовательно, становится ясным, что опрос не может быть надежным параметром оценки применения любого средства, включая аспирин, и что исследования, не основанные на измерении салицилата или TXB_2 в сыворотке крови, имеют значительную предвзятость, которая серьезно ухудшает интерпретацию результатов. Более того, в некоторых исследованиях при сравнении различных функциональных анализов не было зафиксировано значительной достоверности тестов. Это свидетельствует о том, что отсутствие ответа на аспирин, возможно, связано с самим тестом.

Эти погрешности измерения и то, что ни один из этих методов прямо не отражает механизм действия аспирина, то есть ингибирование ЦОГ-1 (см. выше), ведут к высокой степени вариабельности обнаружения пациентов, резистентных к аспирину (рис. 3).

Исследования на основе PFA

Исследования, анализирующие функцию тромбоцита при приме аспирина методом PFA (исследование функции тромбоцитов в цельной крови), и особенно при помощи коллаген/епинефрин (CEPI) картриджа, характеризуются широким диапазоном «функционального отсутствия ответа на аспирин» от 9 до 51%. Некоторые исследования показали, что отсутствие ответа на аспирин по тесту CEPI достоверно связано с более высокими уровнями фактора von Willebrand [92, 121, 122],

Resist.qxd 05.03.2008 11:45 Page 65

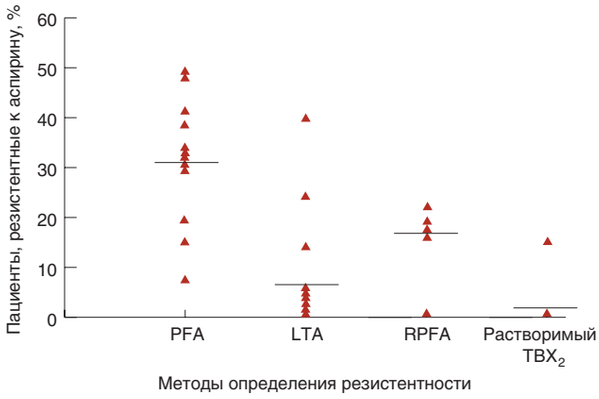


Рис. 3. Процент пациентов, резистентных к аспирину согласно различным анализам, используемым в 33 исследованиях

более низкой дозой (81 мг) аспирина [123-125], женским полом [123, 125, 127, 128], возрастом [123, 125, 127] и высоким индексом тромбоцитов или более низким гематокритом [125, 128, 129]. В одном из исследований при приеме аспирина (500 мг) показано отсутствие резистентности к аспирину по тесту CEPI [126]. Влияние женского пола по тесту CEPI можно отнести к более низким цифрам гематокрита у женщин. В клинических трайлах не было выявлено влияния на эффективность таких критериев, как пол, возраст, высокое количество тромбоцитов и низкий гематокрит. Высокая вариабельность анализа (12-15%) была при повторных измерениях у пациентов, принимающих аспирин [125, 129]. Отсутствие соответствия данных теста CEPI, полученных от выборок тех же пациентов после инкубации с аспирином *in vitro* (30 μг/мл) или через 10 дней после приема 150 мг/день аспирина является более тревожным фактом [130].

Более того, исследования, сравнивающие различные анализы у лиц, принимавших аспирин, не показывают связи между отсутствием ответа на аспирин по тестам CEPI, LTA и RPFA. Например, в исследовании Gonzalez-Conejero et al. в то время как 33% здоровых добровольцев, принимавших 100 мг/день, были резистентны к аспирину по результатам теста CEPI. Те же пациенты давали полный ответ согласно LTA, индуцированной коллагеном или АК [126]. Отсутствие соответствия между LTA и PFA также было отмечено в большем исследовании с участием 325 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [129].

В заключение следует отметить, что клиническое значение резистентности к аспирину по тесту CEPI остается недоказанным. Crowe et al. не выявили никакой корреляции со степенью тяжести коронарной болезни [129], в то время как Borna et al. – никакой корреляции величин по тесту CEPI с плазменным АДФ, индекса повреждения ткани у больных со стенокардией, у которых развился инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST [131].

Исследования на основе LTA

Агрегометрия пропускания света в ответ на введение коллагена, АДФ и/или АК часто используется для определения резистентности к аспирину. В целом, с различными комбинациями этих трех агонистов резистентность была как низкой (< 1%), без данных о резистентности [117, 118, 126, 132], так и высокой (до 40%) у пациентов с аортокоронарным шунтированием [133]. Примечательно, что концентрация агониста тромбоцита меняется в различных исследованиях, и верхняя граница процентной агрегации для определения резистентности меняется для коллагена и АДФ и не меняется (> 20%) для АК (от 1 или 1,6 конечных концентраций mM). В целом, изучения, использующие LTA, имеют более точную оценку соответствия лечения, и так совпало, что исследования, в которых аспирин применялся под контролем медперсонала, показали самый низкий процент случаев (0-7%) резистентности [117, 118, 126, 132, 134].

Исследования на основе LTA показали значительно меньшее количество случаев резистентности по сравнению с анализом PFA, и не было согласованности между этими двумя анализами в нескольких исследованиях, независимо от агониста, использованного для измерений LTA. Хотя было отмечено, что АК-индуцированная агрегация может отражать более достоверно поступление ЦОГ-1, критерии, используемые для определения отсутствия ответа на LTA основаны на > 2 агонистах, один из них АК, а другой – АДФ и/или коллаген. В связи с этим нет четкой корреляции между различными агонистами. В недавнем исследовании Harrison et al., в котором сравнивали различные методы, резистентность, основанная на АДФ-индуцированной LTA – 14%, а на основе LTA индуцированной АК – 21% [92]. Исследования повторных определений LTA при приеме аспирина показали большую вариабельность через какое-то время, с 67% ранее определенных резистентных людей, которые давали ответ на последующие определения [114]. Таким образом, вариабельность этого функционального анализа остается слишком широкой, чтобы быть достоверной для единого измерения, что и сообщалось во многих исследованиях.

Резистентность на основе LTA не показывает отличий по сравнению с той группой, которая давала ответ (например, пол, гематокрит, доза аспирина), что и сообщалось в анализе CEPI. В последнем исследовании Maree et al. показано, что гаплотип GCGCC промоутора ЦОГ-1 был связан с LTA > 20% в ответ на АК [135]. Это наблюдение было недавно подтверждено Lepantalo et al. у больных с ИБС [136]. В том же исследовании отсутствие ответа на аспирин, по результатам PFA или индуцировнной АК LTA, не было никакой согласованности. Однако тот же гаплотип не был связан с увеличенным биосинтезом TXB_2 *in vitro*. Zimmermann et al. использовали тест на подтверждения резистентности пациентов как инкубация *in vitro* с известной концентрацией аспирина для выборок пациентов с более низким, чем ожидалось, ответом LTA *ex vivo* [133]. Эта методика всегда уменьшает количество резистентных людей, основанных на измерениях *ex vivo*.

В некоторых исследованиях пытались связать ответ LTA с клиническим результатом. Резистентность к аспирину, определяемая по результатам LTA, коллагеном и АДФ, была не связана со случаями повторных инсультов у 291 пациента с предыдущим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в последующие 4 года [134]. То же исследование оценило резистентность к аспирину после определенной дозы препарата, и измерения повторялись 3 раза в год,

Resist.qxd 05.03.2008 11:45 Page 66

у 4% резистентных пациентов при повторных измерениях. В отличие от этого исследования, Gum et al. сообщили об опасном коэффициенте 3,12 при комбинации таких факторов, как смерть, инфаркт миокарда и цереброваскулярный случай, связанный с резистентностью к аспирину, при определении LTA индуцированной АК и АДФ [148]. Однако это исследование оценило соответствие опроса пациента, но без подтверждения анализов или засвидетельствованного приема.

Исследования на основе RPFA

Меньшее количество исследований оценило функциональный ответ на аспирин методом RPFA (анализатор ускоренной диагностики агрегации тромбоцитов) или в комбинации с другими функциональными анализами. В целом, резистентность к аспирину на основе RPFA составила 18,5 ± 3% (рис. 3), достоверно ниже, чем PFA, но не отличалось от LTA (p = 3). Четыре из 5 исследований на основе RPFA оценило соответствие только по опросу. Однако соответствие между этим анализом и PFA или LTA была низкая [92]. Противоречивые данные о зависимости отсутствия ответа на основе RPFA по полу, дозе аспирина, возрасту, количеству тромбоцитов или уровня гематокрита. Воздействие женского пола и гематокрита могут отражать тот факт, что анализ цельной крови и эритроцитов могут влиять на принцип теста независимо от феномена, который изучается. Два исследования оценивали функциональные и клинические конечные точки. В первом исследовании резистентность к аспирину по методике RPFA была связана с более высоким креатинкиназомиокардиальным диапазоном и повышением тропонина I после чрескожного коронарного вмешательства [137]. Та же связь между высоким креатинкиназным и миокардиальным диапазоном и резистентностью к аспирину отмечена в другом исследовании, где функция тромбоцита была оценена после засвидетельствованного приема 325 мг аспирина, но 3 критерия использовались для определения резистентности к аспирину: LTA АДФ и АК, а также ответ на RPFA [118].

Резистентность к аспирину на основе механизма биохимических конечных точек

Чтобы оценить резистентность к аспирину, в некоторых исследованиях измеряли TXB_2 *in vitro,* образованного во время свертывания цельной крови или последующей агрегации тромбоцита, вызванной коллагеном, вместе с другими функциональными тестами. В двух исследованиях не удалось выявить резистентность к аспирину на основе TXB_2, образованного *ex vivo* у пациентов на фоне приема аспирина [138, 139]. Интересно, что Andersen et al. в большом исследовании с участием 202 постинфарктных пациентов проверяли соответствие, используя TXB_2, и анализ CEPI для определения резистентности. В то время как все пациенты показали сильное ингибирование TXB_2, по анализу CEPI выявили 35% пациентов, резистентных к аспирину, у которых растворимый P-селектин был также выше. Оказывается, нет соответствия сыворотки TXB_2 и результатов CEPI. Более того, это исследование не показало никаких различий в основных сердечно-сосудистых событиях в течение 4-летнего наблюдения между пациентами, резистентными к аспирину, и теми, кто отвечал на лечение [138]. Fontana et al. недавно показали подобные результаты у 96 здоровых пациентов, которых лечили аспирином в дозе 100 мг/день в течение 1 недели [140]. Только 1 из 96 человек имел патологические величины LTA индуцированного АК и плохую супрессию сывороточного TXB_2 после приема низких доз аспирина, в то время как 30% тех же людей были резистентными по результатам PFA.

Относительно в небольшом количестве исследований было измерено мочевую экскрецию TXM. Gonzalez-Conejero et al. не выявили резистентности у 24 здоровых людей, принимающих аспирин по 100 мг/день на основе ингибирования TXM, в то время как 33% пациентов той же группы были резистентными по анализу CEPI [126]. Анализы TXM и PFA не показали никакой корреляции. Клиническое выявление биосинтеза аспирин-резистентного TXA_2 было исследовано Eikelboom et al. [141] и Bruno et al. [142]. Eikelboom et al. выполнили ситуативно-контрольное гнездовое исследование исходного уровня экскреции TXM по отношению к возникновению крупных сосудистых событий у пациентов с высоким риском, лечившихся аспирином (Heart Outcome Prevention Evaluation). После корректировки отличий исходных уровней шансы комбинированной конечной точки (инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти) увеличились у пациентов в верхней квартиле, риск которых в 1,8 раза выше, чем у пациентов в нижней. Однако в этом исследовании сочетаемость аспирина не была биохимически оценена, и вариабельность анализа со временем не была проверена. Эти данные не были подтверждены Bruno et al., которые исследовали субпопуляцию пациентов, зарегистрированных в African American Antiplatelet Stroke Prevention Study [142]. Измерения TXM повторили через 2 года, в результате не была установлена связь между уровнями TXM и последующими сосудистыми событиями в течение 4-23 месяцев наблюдения. Повторные измерения TXM показали очень небольшую вариабельность. Однако это исследование имело значительно меньшую выборку, 61 постинсультный пациент и 6 осложнений при приеме аспирина по сравнению с исследованием Eikelboom et al. (n = 488), и это, возможно, частично объясняет очевидное несоответствие.

По крайней мере, три потенциальных механизма могут лежать в основе возникновения нечувствительного к аспирину биосинтеза TXA_2, как отмечено в одном из трайлов HOPE. Преходящая экспрессия ЦОГ-2 вновь образованных тромбоцитов [10] в клинических условиях, таких как увеличенный цикл тромбоцита, является потенциально важным механизмом, который заслуживает дальнейшего исследования. Экстратромбоцитарные источники TXA_2 (например, моноцит/макрофаг) могут приводить к его биосинтезу, нечувствительному к низким дозам аспирина при острых коронарных синдромах. Более того, взаимодействие фармакодинамики болеутоляющих средств (например, ибупрофен и напроксен), возможно, снижают антитромбоцитарное воздействие низких доз аспирина.

Перевод подготовил к.м.н. Н.Д. Чеботарев.
Reproduced with permission from Patrono C., Rocca B. «The phenomenon of resistance to antiplatelet drugs» Hot Topics in Cardiology 2006; 4. *Copyright FBCommunication. All rights reserved.*

Resist.qxd 05.03.2008 11:45 Page 67

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет
Управління охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації

Республіканська науково-практична конференція до 600-річчя м. Чернівці «Гострі коронарні і мозкові події – сучасні питання лікування інфарктів та інсультів»

Запрошуємо вас взяти участь у республіканській науково-практичній конференції з проблеми «Гострі коронарні і мозкові події – сучасні питання лікування інфарктів та інсультів», яка відбудеться 3-4 квітня 2008 р. в м.Чернівці на базі Буковинського державного медичного університету.

Програмні питання конференції: епідеміологія, механізми розвитку, сучасні аспекти діагностики, актуальні питання лікування та профілактики гострого інфаркту міокарда та мозкового інсульту.

За додатковою інформацією звертатися в оргкомітет:

58000, м. Чернівці, Театральна пл., 2, Буковинський державний медичний університет

58013, м. Чернівці, вул. Червоноармійська, 230, Обласний клінічний кардіологічний диспансер, Оргкомітет конференції «Сучасні питання кардіології»

Тел.: 8 (050) 504-23-70 – професор Тащук Віктор Корнійович (відповідальний за організаційні питання з підготовки конференції)

e-mail: vtashchuk@ukr.net

•дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест•

Распределение абдоминального жира влияет на развитие заболеваний сердца

Абдоминальное ожирение – сильный независимый фактор риска развития заболеваний сердца. В исследовании, которое основывалось на данных 24 508 мужчин и женщин в возрасте 45-79 лет, принимавших участие в Европейском проспективном когортном исследовании рака (EPIC-Norfolk), ученые определяли, связано ли соотношение распределения жира и риск развития заболеваний сердца с индексом массы тела (при котором оценивается соотношение массы тела и роста больного) с высокими показателями холестерина в крови и артериального давления.

«Размер бедер в некоторой степени можно расценивать как благоприятный фактор, – отмечает доктор медицины Манчестерского университета Д. Каной. – Другими словами, большой живот и большие бедра – это не такая значительная неприятность, как большой живот и маленькие бедра».

Исследователи измеряли вес, рост, окружность талии и бедер, определяли другие факторы риска развития заболеваний сердца с 1993 по 1997 год. Наблюдательная фаза испытания проходила в течение 9,1 года.

За время наблюдения у 1 708 мужчин и 892 женщин развились заболевания коронарных сосудов. Когда исследователи разделили мужчин и женщин на пять групп (в зависимости от соотношения окружности талии и бедер), то определили, что чем выше соотношение талии и бедер, тем выше риск развития заболеваний сердца.

В результате анализа получены следующие данные:

• у мужчин с широкой талией (по отношению к бедрам) риск развития заболеваний коронарных сосудов на 55% выше, чем у мужчин с узкой талией;

• у женщин с высоким соотношением окружности талии и бедер риск развития заболеваний сердца на 91% выше, чем у женщин с узкой талией;

• при определении только окружности талии недооценивается риск развития заболеваний сердца на 10-18% по сравнению с измерением соотношения окружности талии и бедер;

• если учитывать определение окружности талии, индекса массы тела, факторы риска развития заболеваний коронарных сосудов, то каждое увеличение окружности бедер на 6,4 см у мужчин и 9,2 см у женщин на 20% снижает риск развития заболеваний сердца.

Данные этого исследования помогают составить прогноз для практически здоровых мужчин и женщин общей популяции. Однако требуются новые испытания для определения возможности рассматривать распределение абдоминального жира как независимый фактор риска развития заболеваний сердца у пациентов с хроническими и другими сопутствующими заболеваниями.

Люди с высоким соотношением окружности талии и бедер не обязательно страдают от ожирения. Однако главной целью подобных исследований является то, что несмотря на разные измерения и оценки, многим из нас необходимо избавиться от лишнего веса. Врач должен начинать осмотр пациента с измерения веса, роста, окружности талии и индекса массы тела для того, чтобы оценить риск развития заболеваний сердца.

www.americanheart.org

Kostogryz.qxd 05.03.2008 11:45 Page 68

В.К. Гринь, О.И. Столика, В.Б. Костогрыз,
Национальный институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака АМН Украины,
г. Донецк

Эффективность догоспитальной тромболитической терапии у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST обусловлен внезапной тромботической окклюзией инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА). Патогенетически обоснованным способом лечения заболевания является немедленное восстановление проходимости ИСКА. В настоящее время при подтвержденном диагнозе ОИМ с элевацией сегмента ST имеются два реальных способа восстановления проходимости ИСКА – это проведение тромболитической терапии (ТЛТ) и/или первичного чрескожного коронарного вмешательства [1, 2].

Впервые при диагностированном ОИМ с элевацией сегмента ST догоспитальная ТЛТ с применением стрептокиназы выполнена в Иерусалиме (Израиль) [4]. В последующих международных многоцентровых рандомизированных исследованиях (GISSI-1, 1986; ISIS-2, 1988; AIMS, 1990; ASSET, 1990; GUSTO I-III, 1993-1997) была показана определяющая роль ранней ТЛТ при ОИМ с элевацией сегмента ST.

Зависимость выживаемости больных с ОИМ с элевацией сегмента ST от срока проведения ТЛТ имеет экспоненциальный характер. ТЛТ, выполненная в течение первого часа ОИМ с элевацией сегмента ST, спасает 65 из 1 000 жизней, второго – 37, третьего – 26. Ранняя ТЛТ оказывает положительное влияние на электрическую стабильность миокарда, предупреждает развитие гемодинамических осложнений и неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), уменьшая тем самым вероятность инвалидизации пациента. Оптимальные результаты наблюдаются, если ТЛТ проводится в первые три часа развития ОИМ с элевацией сегмента ST. С увеличением времени от момента появления первых признаков данного заболевания организующийся тромб хуже поддается разрушению под влиянием тромболитических препаратов. Если проходит более трех часов развития – преимущество остается за чрескожным коронорным вмешательством.

Опыт применения реперфузионных методов лечения ОИМ с элевацией сегмента ST позволил выработать временные нормативы: стремиться к тому, чтобы ТЛТ начиналась не позднее 30 минут после первого контакта больного с медицинским персоналом бригады скорой медицинской помощи (БСМП). Задержка лечения в среднем на час позволяет дополнительно уменьшить вероятность летального исхода в стационаре на 17%. Снижение летальности на 50% при введении тромболитического препарата в течение первого часа заболевания послужило основанием для исследований эффективности и безопасности догоспитального тромболизиса в ряде многоцентровых исследований (TEAHAT, 1990; MITI, 1993; EMIP, 1993; GREAT, 1994; ASSENT 3+, 2002) [3]. По данным статистики, в первые три часа от начала ангинозного приступа поступают в больницы только 25% больных, в первые 6 часов – 50%; 50% смертей от ОИМ с элевацией сегмента ST наступает в первые 1,5-2 часа от начала ангинозного приступа, большая часть пациентов умирает до прибытия БСМП. Совершенно очевидно, что именно БСМП оказывается у больного в наиболее ранние сроки развития заболевания, поэтому самые большие усилия должны быть направлены на то, чтобы первая медицинская помощь была оказана как можно раньше, объем этой помощи должен быть оптимален, включая проведение ТЛТ на догоспитальном этапе [7].

Диагностика ОИМ с элевацией сегмента ST

Жалобы

Классическое начало ОИМ с элевацией сегмента ST характеризуется появлением ангинозного приступа. По характеру боль сходна с таковой при приступе стенокардии, но отличается по интенсивности и продолжительности. В большинстве случаев она полностью не купируется нитроглицерином, иногда инъекциями наркотических анальгетиков. Интенсивность болевого приступа может быть различной (от незначительной до нестерпимой). Характер болевых ощущений разнообразен: сжимающий, давящий, жгучий, пекущий. Наиболее типично чувство сжатия или давления за грудиной, возможна иррадиация боли в левую руку, левое плечо, горло, нижнюю челюсть, эпигастральную область. Иногда больные предъявляют жалобы на атипичные боли, например в нижней челюсти. Боль может носить волнообразный характер и продолжаться от 20 минут до нескольких часов. Болевой приступ, как правило, сопровождается чувством страха, возбуждением, беспокойством, а также вегетативными нарушениями. Крайне важно знать время начала ОИМ с элевацией сегмента ST, за которое принимают появление наиболее интенсивного болевого приступа. От этого зависит выбор тактики лечения.

Kostogryz.qxd 05.03.2008 11:45 Page 69

Анамнез

Вначале определяется наличие ишемической болезни сердца [ИБС] (ранее перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия напряжения или покоя), а также факторов риска ИБС (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, ожирение и др.). Необходимо выяснить у больного или у его родственников о периоде, который непосредственно предшествовал ОИМ с элевацией сегмента ST, а также о факторах, спровоцировавших его развитие (чрезмерная физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение). Также важна информация о сердечно-сосудистых заболеваниях кровных родственников. Проявления ИБС или перенесенный инфаркт миокарда у родителей пациента делают диагноз ИБС и инфаркта миокарда значительно более вероятным.

Физикальное обследование

Физикальное обследование в острейший период ОИМ с элевацией сегмента ST редко позволяет найти симптомы, специфичные для этого заболевания. Шум трения перикарда обычно появляется позже первых часов заболевания, когда важно суждение о давности развития ОИМ с элевацией сегмента ST для выбора правильной тактики лечения. Расширение перкуторных границ сердца, как следствие ремоделирования миокарда ЛЖ, наблюдается через 1-2 суток и более. Аускультативная картина при развивающемся ОИМ с элевацией сегмента ST малоспецифична. Для него характерна нейрогуморальная активация преимущественно симпатического тонуса, поэтому синусовая тахикардия и наклонность к повышению артериального давления (АД) – частые симптомы ОИМ с элевацией сегмента ST. При диафрагмальных поражениях миокарда, когда в процесс вовлекается *N. vagus* и реализуется рефлекс Бецольда-Яриша, часто встречаются синусовая брадикардия и, как следствие, снижение АД, которые наиболее часто проявляются при развитии истинного кардиогенного шока. Появление влажных хрипов в нижних отделах при аускультации легких свидетельствует об острой левожелудочковой недостаточности. Физикальное обследование других органов и систем при ОИМ с элевацией сегмента ST обычно малоинформативно, однако должно быть проведено достаточно полно, чтобы служить «точкой отсчета» при последующем контроле за состоянием больного.

ЭКГ-диагностика ОИМ с элевацией сегмента ST

ЭКГ – важнейший инструментальный метод диагностики ОИМ с элевацией сегмента ST на догоспитальном этапе. Именно ЭКГ позволяет уточнить тактику лечения больного: только при элевации сегмента ST рекомендуется использовать такой метод фармакологического восстановления коронарного кровотока, как ТЛТ. Для ОИМ с элевацией сегмента ST характерно возникновение элевации сегмента ST, как минимум, в последовательных отведениях, которая оценивается на уровне точки J и составляет ≥ 0,2 мВ у мужчин или ≥ 0,15 мВ у женщин в отведениях V2-V3 и/или ≥ 0,1 мВ в других отведениях (в случае, когда нет блокады левой ножки пучка Гиса и гипертрофии ЛЖ). При подозрении на ОИМ с элевацией сегмента ST ЭКГ в 12 отведениях следует зарегистрировать как можно раньше. Нужно сказать, что, несмотря на высокую диагностическую ценность ЭКГ, она не всегда оказывается информативной. Следует помнить, что ЭКГ – динамичный показатель, и диагностические значимые изменения могут произойти существенно позже первых клинических проявлений. Вместе с тем решение о проведении ТЛТ принимается только в случаях, когда клинические симптомы ОИМ сопровождаются соответствующими изменениями ЭКГ, а именно элевацией сегмента ST. Важный диагностический прием – сравнение с ЭКГ, зарегистрированной ранее, до наступления настоящего ангинозного приступа. Всегда следует сравнивать зарегистрированную ЭКГ с предыдущей. Важно также помнить, что элевация сегмента ST может наблюдаться при синдроме ранней реполяризации, полной блокаде левой ножки пучка Гиса, рубцовых изменениях миокарда, хронической аневризме ЛЖ, перикардите, синдроме Бругада и др. Изменения на ЭКГ позволяют ответить на принципиально важный вопрос: показана ли в данном конкретном случае ТЛТ? Диагноз ОИМ с элевацией сегмента ST должен основываться на характерных ЭКГ-признаках и всегда соотноситься с клинической картиной.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ОИМ с элевацией сегмента ST проводят с тромбоэмболией легочной артерии, расслоением аорты, острым перикардитом, плевропневмонией, пневмотораксом, межреберной невралгией, заболеванием пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (язвенной болезнью), заболеваниями других органов верхних отделов брюшной полости (диафрагмальной грыжей, печеночной коликой при желчнокаменной болезни, острым холециститом, острым панкреатитом).

Тромболитическая терапия

Принятие врачом скорой медицинской помощи решения о проведении ТЛТ на догоспитальном этапе должно осуществляться только по строгим показаниям и с тщательным учетом противопоказаний из-за риска ятрогенных осложнений.

Тенектеплаза (метализе) – рекомбинантный фибринспецифичный активатор плазминогена, полученный из нативного тканевого активатора плазминогена путем модификации трех областей в структуре этого белка. Тенектеплаза связывается с фибриновым комплексом тромба и селективно преобразует связанный с тромбом плазминоген в плазмин, который разрушает фибриновый матрикс тромба. По сравнению с нативным тканевым активатором плазминогена тенектеплаза обладает более высокой специфичностью по отношению к фибрину и двухкратно большей устойчивостью к инактивации

Таблица. Расчет дозировки и объема разведения тенектеплазы в зависимости от массы тела

Масса тела, кг	Тенектеплаза, ед.	Тенектеплаза, мг	Соответствующий объем для разведения, мл
< 60	6 000	30	6
≥ 60, но < 70	7 000	35	7
≥ 70, но < 80	8 000	40	8
≥ 80, но < 90	9 000	45	9
90	10 000	50	10

Kostogryz.qxd 05.03.2008 11:45 Page 70

эндогенным ингибитором активатора плазминогена I по сравнению с альтеплазой.

Метализе должен применяться с учетом массы тела. Максимальная доза составляет 10 000 ед. или 50 мг тенектеплазы. Объем раствора, требуемый для применения должной дозы, может быть рассчитан с помощью приведенной таблицы.

Требуемая доза должна вводиться однократно внутривенно болюсно в течение 5-10 с. Применяемый растворитель – 0,9% раствор хлорида натрия.

Ангиографические исследования свидетельствуют о том, что метализе в дозе 30-50 мг ассоциируется с уровнем кровотока третьей степени по классификации TIMI (The Thrombolysis in Myocardial Infarction) в течение 90 минут у 57-64% пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST [5]. Независимо от того, какой тромболитический препарат используется при лечении, присоединение ацетилсалициловой кислоты (аспирин) (нагрузочная доза – 250 мг внутрь) и клопидогреля (у больных до 75 лет – 300 мг) улучшает прогноз. Аспирин необходимо назначать как можно раньше после постановки диагноза ОИМ с элевацией сегмента ST с целью ингибирования тромбогенеза. Эноксапарин снижает риск повторной окклюзии, рецидива инфаркта миокарда и ишемических событий по сравнению с нефракционированным гепарином. Первую дозу эноксапарина (внутривенно болюсно в дозе 30 мг и под кожу живота в дозе 1 мг/кг) следует ввести перед началом ТЛТ [6].

Показания к проведению ТЛТ

Показанием для ТЛТ является наличие на ЭКГ элевации сегмента ST или остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса у больных в первые 6 часов после возникновения клинических симптомов ОИМ с элевацией сегмента ST. Основная роль в определении показаний к ТЛТ у больных с клинической картиной ОИМ отводится сегменту ST на ЭКГ, поскольку это изменение считается единственным объективным и достоверным признаком острой субэпикардиальной ишемии и ишемического повреждения миокарда. Элевация сегмента ST должна превышать 0,1 мВ и регистрироваться не менее чем в двух смежных отведениях ЭКГ. Анализ данных клинической картины заболевания позволяет исключить иную, неишемическую природу элевации сегмента ST (перикардит, электролитные нарушения и т. д.), при которых ТЛТ не показана.

Противопоказания к проведению ТЛТ

Проведение ТЛТ не показано при любых вариантах ОИМ с:

- депрессией сегмента ST (субэндокардиальный инфаркт миокарда), за исключением реципрокной депрессии сегмента ST;
- деформацией комплекса QRS без элевации сегмента ST;
- нетипичными или слабовыраженными изменениями на ЭКГ;
- изменениями зубца Т.

ТЛТ не должна применяться у пациентов:

- активным внутренним кровотечением;
- обострением заболеваний, связанных с риском кровотечения из желудочно-кишечного тракта;
- любым острым нарушением мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атакой в анамнезе;
- любыми поражениями центральной нервной системы (новообразованиями, аневризмами, интракраниальными и спинальными хирургическими вмешательствами, энцефалопатией с деменцией);
- тяжелой неконтролируемой гипертензией;
- у имевших большие хирургические вмешательства, биопсию паренхиматозных органов либо значительную травму в течение последних двух месяцев (включая любую травму, связанную с настоящим инфарктом миокарда);
- заболеваниями органов кроветворения, нарушениями в системе гемостаза с риском кровотечения;
- сопутствующей оральной антикоагулянтной терапией (МНО > 1,3);
- онкологическими заболеваниями III-IV стадии;
- недавней травмой головы;
- у которых проводилась длительная сердечно-легочная реанимация (> 2 мин) за последние 2 недели;
- острым перикардитом;
- подострым бактериальным эндокардитом;
- тяжелой дисфункцией печени, включая печеночную недостаточность, цирроз, портальную гипертензию (варикозное расширение вен пищевода), острый гепатит;
- диабетической геморрагической ретинопатией либо другими геморрагическими офтальмологическими состояниями;
- острой пептической язвой;
- артериальной аневризмой и известной артериальной/венозной мальформацией;
- новообразованием;
- повышенным риском кровотечения.

При выявлении любого из перечисленных факторов необходим тщательный анализ всех обстоятельств, максимально точное определение соотношения пользы и риска применения тромболитического препарата. При аргументированном сомнении врач скорой медицинской помощи должен отказаться от попытки реперфузии на догоспитальном этапе и как можно скорее доставить пациента в клинику, располагающую возможностью проведения ургентной коронароангиографии и чрескожных методов реваскуляризации миокарда.

Использование ТЛТ на догоспитальном этапе также нецелесообразно при наличии вышеуказанных показаний в тех случаях, когда на основании анализа динамики клинического состояния и косвенных ЭКГ-признаков коронарной реперфузии врач может предположить, что произошел спонтанный тромболизис. Об этом свидетельствуют клиническая стабилизация состояния больного, купирование ангинозного статуса, после которого возникают реперфузионные аритмии, ускоренный регресс элевации сегмента ST с ранним формированием отрицательных зубцов Т.

Признаки эффективности ТЛТ

Признаками эффективности ТЛТ являются клиническая стабилизация состояния больного, купирование ангинозного статуса, реперфузионные аритмии, регресс элевации сегмента ST на ЭКГ, концентрация креатинфосфокиназы к концу первых суток ОИМ с элевацией сегмента ST не превышает более чем в 2 раза ее верхнюю норму. О динамике сегмента ST судят через 90 и 120 минут от начала ТЛТ. Снижение сегмента ST более 50% от исходного в отведении, где была максимальная элевация

Kostogryz.qxd 05.03.2008 11:45 Page 71

сегмента ST, через 2 часа от начала ТЛТ с 90% вероятностью свидетельствует о реперфузии. По другим критериям, о восстановлении коронарной перфузии судят через 90 минут от начала лечения по выраженности снижения сегмента ST (на 30, 50 и 70% от исходного). Быстрое снижение сегмента ST до начала ТЛТ – свидетельство разрушения тромба и восстановления коронарного кровотока. Среди реперфузионных аритмий наиболее часта реперфузионная аритмия – экстрасистолия желудочков и АВ-узловой ритм, которые не требует дополнительной терапии. Частота других реперфузионных аритмий распределяется следующим образом: фибрилляция предсердий – около 10%, АВ-блокада II-III степени – 8,5%, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и асистолия – 6,5%. Синусовая брадикардия встречается в 9-10% случаев. Кроме аритмических, к реперфузионным осложнениям относятся эпизоды гипотензии (10-13%) и возвратные ангинозные боли (около 20%). Последние после ТЛТ объясняются эмболизацией дистального русла фрагментами тромба или атеросклеротической бляшки. Лечение реперфузионных аритмий сводится к устранению грозных осложнений, ведущих к нарушению гемодинамики и способных влиять на исход заболевания. Фибрилляция желудочков требует немедленной электроимпульсной терапии с разрядом в 200 кДж. Развитие глубокой брадикардии примерно в 8% наблюдений, связанной или несвязанной с АВ-блокадой, в большинстве случаев имеет кратковременный характер, не требует временной эндокардиальной электрокардиостимуляции. Реперфузионные аритмии ТЛТ чаще наблюдаются во время введения тромболитического препарата или сразу после его завершения, поэтому догоспитальный тромболизис должен осуществляться при наличии реанимационного пособия.

О больных с ОИМ с элевацией сегмента ST, у которых принято решение провести ТЛТ на догоспитальном этапе, врач скорой медицинской помощи обязан сделать запись в сопроводительных документах о добровольном информированном согласии на лечение и обеспечить комплекс лечебно-диагностических мероприятий:

- адекватное обезболивание;
- установку периферического внутривенного катетера;
- коррекцию АД;
- готовность к электроимпульсной терапии и реанимационным мероприятиям;
- повторную регистрацию ЭКГ перед началом ТЛТ и оценку вероятности спонтанной реперфузии;
- транспортировку больного сразу после начала ТЛТ, время доставки в стационар должно быть максимально сокращено;
- постоянный мониторинг ЭКГ, клинического состояния и АД от начала ТЛТ и до передачи больного врачу отделения кардиореанимации;
- доставку пациента в отделение кардиореанимации с подробной записью в медицинской документации о проведенном лечении (в том числе отражение времени начала болевого синдрома, ТЛТ, доставки в кардиологический стационар), что позволит соблюсти принципы преемственности лечения.

С 2006 г. в Донецке функционирует программа лечения больных с ОИМ с элевацией сегмента ST с применением ТЛТ на догоспитальном этапе и внутривенным введением тромболитического препарата тенектеплазы (метализе, компания Boehringer Ingelheim). С апреля 2006 г. по настоящее время на догоспитальном этапе пролечено 58 пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST. В 40% случаев (23 пациентам) в первые сутки ОИМ с элевацией сегмента ST выполнены чрескожные коронарные вмешательства. Госпитальная летальность в этой группе больных составила 3,4%, что сопоставимо с результатами исследования ASSENT-4 PCI – 3,1%. При этом отрицательного воздействия инвазивного подхода на исход заболевания отмечено не было, а за время пребывания в стационаре и на этапе реабилитации не возобновлялась ишемия миокарда, требующая повторных госпитализаций или реваскуляризации.

Клинический случай

Больной Г., 52 года, поступил в отделение неотложной кардиологии и тромболизиса Национального института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака АМН Украины 27 апреля 2007 г. с диагнозом ИБС: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST.

При поступлении предъявлял жалобы на давящую боль за грудиной с иррадиацией в обе руки, слабость. Из анамнеза заболевания выяснено, что пациент в течение ряда лет страдает гипертонической болезнью. Гипотензивные препараты принимал нерегулярно, эпизодически при повышении АД > 150-160/100 мм рт. ст. – каптопрес, эгилок. В течение месяца при ускорении шага во время ходьбы стал отмечать неинтенсивную давящую боль за грудиной, купирующуюся в состоянии покоя. За медицинской помощью не обращался. 27 апреля 20007 г. в 17.30 во время интенсивной физической нагрузки возникла выраженная давящая боль за грудиной с иррадиацией в обе руки, слабость. Вызвана БСМП. В 18.18 врач кардиологической БСМП зарегистрировал на ЭКГ элевацию сегмента ST до 0,6-0,8 мВ в отведениях, характеризующих потенциалы передней стенки ЛЖ. Рубцовые изменения задней стенки ЛЖ. При осмотре: общее состояние средней тяжести, в сознании, телосложение правильное, конституция нормостеническая, костно-мышечный аппарат без особенностей, повышенного питания, вес 95 кг, ИМТ 40 кг/м^2. Гиперемия лица. Лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Число дыхательных движений 22/мин. Ритм правильный. Дыхание через нос свободное. Перкуторно звук над легкими ясный легочный. Аускультативно везикулярное дыхание. Хрипов нет. Область сердца не изменена. Видимая пульсация сонных артерий не определяется. Вены шеи не расширены. Верхушечный толчок в V межреберье на 1 см медиально от среднеключичной линии. Сердечный толчок не определяется. Тоны сердца глухие. Шумы не выслушиваются. Ритм сердечных сокращений правильный, ЧСС – 105 уд./мин, АД – 140/90 мм рт. ст. Органы пищеварения: язык чистый, живот обычной формы, при пальпации безболезненный, свободная жидкость в брюшной полости не определяется, перистальтика выслушивается. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет.

Учитывая наличие характерного болевого синдрома и изменения на ЭКГ, диагностирован ОИМ с элевацией сегмента ST. В 18.30 проведена ТЛТ с применением метализе в дозе 50 мг. Госпитализирован в отделение неотложной

Kostogryz.qxd 05.03.2008 11:45 Page 72

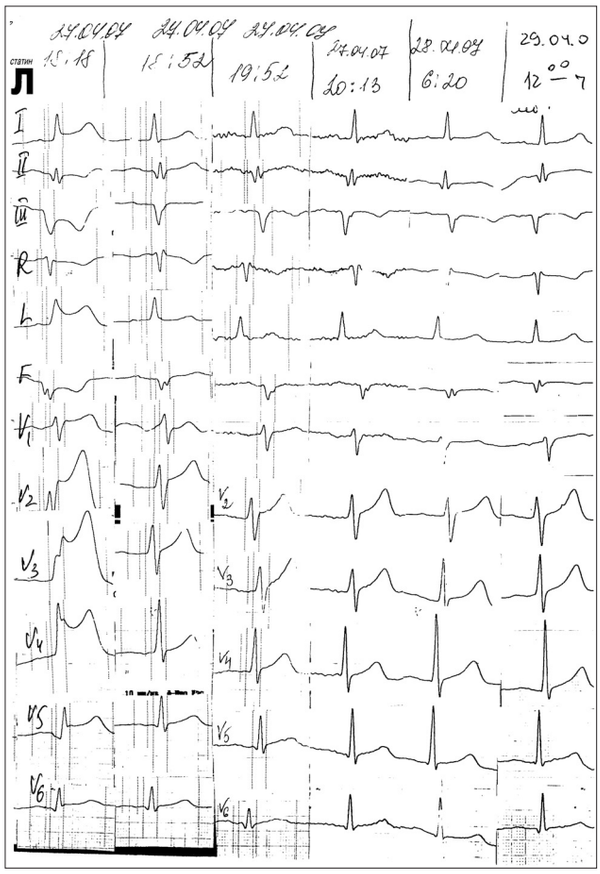


Рисунок. Динамика снижения сегмента ST на ЭКГ

кардиологии и тромболизиса Национального института неотложной и восстановительной хирургии, где в 18.52 на контрольной ЭКГ определили снижение сегмента ST до 1,0 мВ от изолинии в отведениях, характеризующих потенциалы передней стенки ЛЖ. На прикроватном мониторе в это время зарегистрированы реперфузионные аритмии (частая желудочковая экстрасистолическая аритмия, парная желудочковая экстрасистолическая аритмия, ритм из АВ-узла). На ЭКГ в динамике отмечается снижение сегмента ST до изолинии (рисунок). В клинических анализах крови и мочи патологии не выявлено. При исследовании биохимических анализов крови обнаружено повышение уровней кардиоспецифических ферментов, характерных для некроза миокарда. На ЭхоКГ, проведенной при поступлении у постели больного, полость ЛЖ не расширена. Гипокинезия средних передних, переднеперегородочных, верхушечных передних, базального переднего сегментов. Гиперкинезия задних сегментов. Глобальная сократимость в норме. Диастолическая дисфункция ЛЖ ригидного типа. Конечный диастолический объем – 157 мл, фракция выброса – 62%. Толщина межжелудочковой перегородки – 11 мм, задней стенки ЛЖ – 10 мм. Левое предсердие – 43 мм. Аорта – 30 мм. Сердечный индекс – 4,49 л/мин/м^2. В последующем на фоне проводимой терапии (аторвастатин в дозе 80 мг/сут, бисопролол – 10 мг/сут, престариум – 5 мг/сут, аспирин – 100 мг) приступов стенокардии, нарушений ритма и ишемических изменений, по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, у пациента не было, АД стабилизировалось в пределах 110-120/70-80 мм рт. ст. Расширение двигательной активности протекало без осложнений. По данным контроля ЭхоКГ, в динамике полость ЛЖ не расширена, конечный диастолический объем – 150 мл, фракция выброса – 64%.

Этот клинический случай представляет интерес, поскольку при ранней диагностике у пациента с ОИМ с элевацией сегмента ST проведение на догоспитальном этапе ТЛТ с применением метализе в первый час развития заболевания способствует эффективному тромболизису в ИСКА. Об этом свидетельствуют клиническая стабилизация состояния больного, купирование ангинозного приступа, после которого возникли реперфузионные аритмии, ускоренный регресс элевации сегмента ST на ЭКГ. Проведение ТЛТ на догоспитальном этапе позволило избежать патологического ремоделирования миокарда ЛЖ.

Сравнительная простота использования тромболитических препаратов (внутривенное введение), для начала которого достаточно выяснить жалобы, анамнез, провести физикальное обследование и зарегистрировать ЭКГ, позволяет сократить время от появления симптомов ОИМ с элевацией сегмента ST до начала реперфузионной терапии за счет проведения ТЛТ на догоспитальном этапе. Очевидно, что применение тромболитических препаратов с более простым способом введения (метализе) заметно упрощает начало лечения заболевания на догоспитальном этапе.

Таким образом, применение ТЛТ с помощью современных тромболитиков (метализе) на догоспитальном этапе – оправданный и научно обоснованный метод лечения ОИМ с подъемом сегмента ST, позволяющий существенно снизить смертность и инвалидизацию больных ИБС.

Литература

1. Гринь В.К., Столика О.И., Романенко Р.Н., Костогрыз В.Б. Современная стратегия лечения острого инфаркта миокарда // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2007. – № 3. – С. 19-20.

2. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction // www.aha.org

3. Boersma E., Maas A.S., Deckers J.W. et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour // Lancet. – 1996. – Vol. 348 (9030). – P. 771-775.

4. Koren G., Weiss A.T., Hasin Y., Appelbaum D., Welber S., Rozenman Y., Lotan C., Mosseri M., Sapoznikov D., Luria M.H., Gotsman M.S. Prevention of myocardial damage in acute myocardial infarction by early treatment with intravenous streptokinase // N Engl J Med. – 1985. – Vol. 313. – P. 1384-1389.

5. Morrison L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C. et al. Mortality and pregospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis // JAMA. – 2000. – Vol. 283 (20). – P. 2686-2692.

6. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the lowmolecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the pregospital setting. The Assessment of the Safety and Efficacy of New Thrombolytic (ASSENT)-3 PLUS Randomized Trial in Acute Myocardial Infarction // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 135-142.

7. Welsh R.C., Goldstein P., Adgey J., Verheugt F., Bestilny S.A., Wallentin L., Van de Werf F., Armstrong P.W. Variations in prehospital fibrinolysis process of care: insights from the ASSENT-3 PLUS international acute myocardial infarction prehospital care survey // Eur J Emergency Med. – 2004. – Vol. 11. – P. 134-140.

Kostogryz.qxd 05.03.2008 11:45 Page 73

РЕАЛЬНИЙ ШАНС

ТРОМБОЛІЗИС – НА ЖИТТЯ!

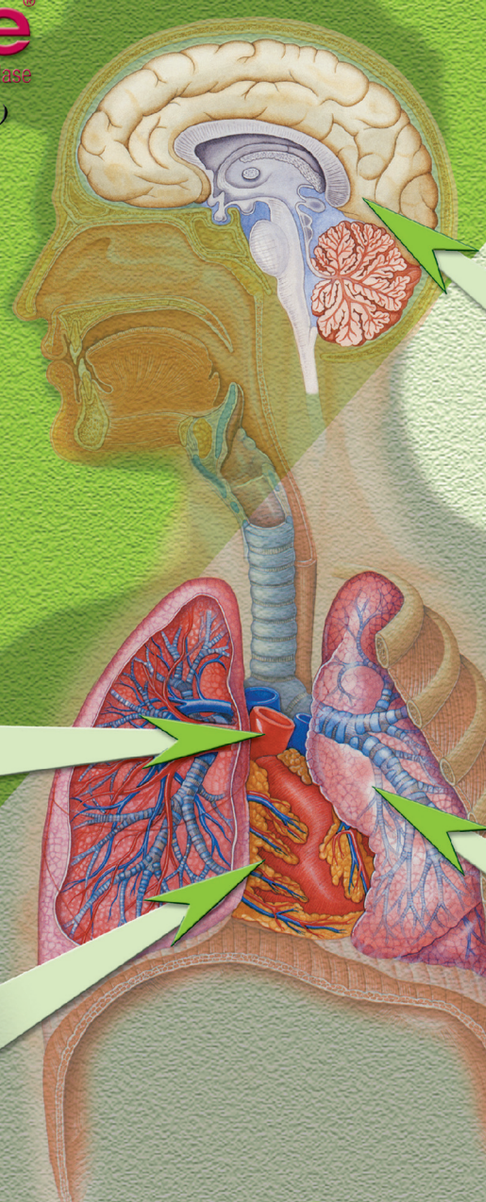
НОВА МОЖЛИВІСТЬ

Догоспітальний тромболізис!

metalyse®
tenecteplase

(TNK-tPA tenecteplase)

- Одномоментний в/в болюс (5 -10 сек)
- Дозування в залежності від маси тіла пацієнта
- Максимальна ефективність
- Максимальна безпечність



ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ
(ЧАС – МОЗОК)

ІНФАРКТ МІОКАРДА

ІНФАРКТ МІОКАРДА
(ЧАС – МІОКАРД)

ТЕЛА
(ЧАС – ЖИТТЯ)

Actilyse®
(tPA-alteplase)

Золотий стандарт тромболітичної терапії

Представництво Boehringer Ingelheim Pharma в Україні:
04080, Київ, вул. Юрківська, 28, тел.:(044)251-24-21; факс: (044)251-24-20

Металіз® - P.09.03/07438 від 30.09.2003
Актилізе® - UA/2944/01/01 від 07.04.2005

Boehringer Ingelheim

Agrenoks.qxd 05.03.2008 11:46 Page 74

С.М. Кузнецова, В.В. Кузнецов, Д.В. Шульженко, В.Ю. Лишневская,
Институт геронтологии АМН Украины;
С.Г. Мазур, Научно-диагностический центр
«Лучевая диагностика» АМН Украины, г. Киев

Агренокс® в системе реабилитации постинсультных больных пожилого возраста

Профилактика повторных инсультов – одна из важнейших задач в ведении больных, перенесших инсульт. Риск повторного инсульта среди пациентов резко возрастает и в 5-10 раз превышает таковой в популяции [4, 15]. Частота случаев развития повторного инсульта в значительной степени определяется патогенетическими механизмами первого инсульта [16]. Максимальный риск развития повторного события имеет место при атеротромбозе, причем остается повышенным как в первые месяцы после инсульта, так и в отдаленном периоде [12]. В связи с этим проблема вторичной профилактики инсульта чрезвычайно актуальна и предусматривает разработку эффективных путей предупреждения повторных нарушений церебрального кровообращения. Среди многообразия подходов к вторичной профилактике мозгового инфаркта одним из наиболее эффективных является применение антитромбоцитарных средств. Данная тактика реализуется как в форме монотерапии одним из препаратов (ацетилсалициловая кислота [АСК], дипиридамол, клопидогрель, тиклопидин), так и комбинированной терапии (АСК + дипиридамол замедленного (модифицированного) высвобождения, АСК + клопидогрель) [13].

Комбинированная терапия – это наиболее адекватная стратегия профилактики инсульта, которая позволяет воздействовать на разные механизмы атеротромбоза [8]. Впервые преимущества комбинации двух препаратов были получены при сочетании АСК и дипиридамола замедленного высвобождения. Так, сравнивая результаты рандомизированных мультицентровых клинических исследований по изучению различных вариантов профилактики повторного инсульта антиагрегантами (АСК, тиклопидин, дипиридамол), необходимо отметить, что добавление ангиопротекторного препарата дипиридамола к антитромбоцитарной терапии АСК обеспечивает дополнительное снижение риска инсульта на 20-23% [2, 17]. АСК и дипиридамол имеют разные механизмы действия. Первая угнетает агрегацию тромбоцитов за счет необратимой блокады фермента циклооксигеназы-1 и подавления синтеза тромбоксана A_2, а также синтез простагландинов эндотелия и лейкоцитов, и обладает как антиагрегантным, так и противовоспалительным эффектом [5, 7]. Дипиридамол имеет антиадгезивные, вазодилатирующие, эндотелиопротективные эффекты. Механизм действия препарата реализуется через ингибирование фермента фосфодиэстеразы, блокаду транспорта аденозина и активацию A_2-аденозиновых рецепторов на поверхности тромбоцитов, что приводит к накоплению антитромбоцитарного цАМФ, цГМФ и аденозина [14]. Дипиридамол подавляет синтез тромбоксана A_2 в тромбоцитах, агрегацию тромбоцитов, а также способствует синтезу простациклина эндотелиоцитами, также угнетает синтез провоспалительных цитокинов, столь важных в поражении сосудистой стенки и прогрессировании атеросклероза.

По данным клинического наблюдения, у постинсультных больных, получавших дипиридамол в течение 6 месяцев профилактического лечения, не развивались повторные нарушения мозгового кровообращения, тогда как у 13% пациентов контрольной группы за этот период зарегистрированы повторные острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [11]. У больных, перенесших полушарный ишемический инсульт (ИИ), применение дипиридамола в средней дозе (225 мг/сут) предотвращает развитие повторных ОНМК, активирует восстановительные процессы в мозге (улучшается когнитивная функция, уменьшается степень выраженности неврологической симптоматики). У больных улучшается мозговое кровообращение на 20% (по данным ультразвуковой допплерографии) и функциональное состояние тромбоцитов, снижается их реактивность, что проявляется в нормализации спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Благодаря широкому спектру влияния на внутрисосудистый гомеостаз дипиридамол имеет преимущество перед другими антиагрегантами при вторичной профилактике инсульта [6].

В настоящее время получены доказательства того, что комбинированная антитромбоцитарно-ангиопротекторная терапия является высокоэффективным методом вторичной профилактики инсульта. Результаты исследования ESPRIT (наблюдение в течение восьми лет) показали, что комбинированная терапия дипиридамолом замедленного высвобождения и ацетилсалициловой кислотой более эффективна, чем монотерапия АСК при вторичной профилактике инсульта [9, 10].

Учитывая данные о сочетанном вазопротекторном и антиагрегантном действии фиксированной комбинации АСК и дипиридамола замедленного высвобождения (агренокс®), представляет интерес изучение влияния агренокса® на функциональное состояние ЦНС и реологические

Agrenoks.qxd 05.03.2008 11:46 Page 75

свойства крови у больных пожилого возраста, перенесших ИИ, с целью обоснования целесообразности применения агренокса® в нейрогериатрии.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 30 больных пожилого возраста (средний возраст составил 66,3 ± 2,8 года) в восстановительном периоде атеротромботического ИИ (до года после острого периода инсульта).

Комплексное клинико-инструментальное обследование проводилось до и после курсового приема препарата и включало сбор анамнеза, регистрацию субъективных жалоб, объективное обследование, неврологический осмотр, исследование спонтанной и под воздействием АДФ и адреналина агрегации тромбоцитов (на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230 LA, Биола, Россия), ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головного мозга на приборе EnVisor (Philips) с определением линейной систолической (ЛССК) и объемной (Pv) скоростей кровотока, индекса резистентности сосудистой стенки (Ri) и пульсаторного индекса (Pi), анализ биоэлектрической активности головного мозга на 16-канальном электроэнцефалографе Neurofax EEG-1100 (Nihon Kohden, Япония).

Исследуемый препарат агренокс® (капсулы с модифицированным высвобождением, содержащие 200 мг дипиридамола и 25 мг АСК производства Boehringer Ingelheim) назначали в течение 30 дней. Сопутствующая терапия включала антигипертензивные препараты.

Результаты и их обсуждение

Анализ субъективных показателей состояния больных, перенесших ИИ, до и после курсового приема агренокса® свидетельствует о положительной динамике. В таблице 1 представлена балльная оценка жалоб больных.

Как следует из представленных данных, под влиянием курсового приема агренокса® у больных после ИИ отмечалось улучшение общего состояния, характеризующееся уменьшением головокружения, головной боли, чувства тяжести и шума в голове, снижением общей утомляемости, улучшение сна и координации движений (табл. 1).

Анализ состояния мозгового кровообращения у больных, перенесших ИИ, до и после курсового приема агренокса® показал, что в обследованной группе больных до курсового лечения толщина комплекса интимы-медиа (КИМ) в общей сонной артерии (ОСА) гомолатерального каротидного бассейна составляла 1,1 ± 0,04 мм, после лечения – 0,99 ± 0,08 мм, в ОСА гетеролатерального каротидного бассейна – 1,1 ± 0,05 и 1,0 ± 0,07 мм соответственно. Это свидетельствует о тенденции к уменьшению толщины КИМ в ОСА под влиянием 30-дневного приема препарата.

Таблица 1. Динамика субъективных жалоб у больных после ИИ под влиянием курсового приема агренокса®

Жалобы больных	До лечения, баллы	После лечения, баллы
Головокружение	1,7 ± 0,21	1,5 ± 0,18
Головная боль	2 ± 0,25	1,6 ± 0,19
Чувство тяжести в голове	2 ± 0,19	1,75 ± 0,25
Шум в голове	1,42 ± 0,29	1,28 ± 0,21
Повышенная утомляемость	2,5 ± 0,16	2,3 ± 0,21
Ухудшение памяти	2,2 ± 0,13	2 ± 0,11
Неустойчивость при ходьбе	2,1 ± 0,23	1,95 ± 0,24
Нарушение сна	1,88 ± 0,3	1,7 ± 0,27
Сумма баллов	16,6 ± 1,03	13,7 ± 0,9

Таблица 2. Динамика ЛССК у больных после ИИ под влиянием курсового приема агренокса®

	Сосуды	ЛССК, см/с	
		До лечения	После лечения
ОСА	Гомолатеральная	65,4 ± 4,22	72,7 ± 3,8
	Гетеролатеральная	64,8 ± 3,9	75,9 ± 2,5*
ВСА	Гомолатеральная	52,8 ± 4,01	58,3 ± 3,2
	Гетеролатеральная	53,3 ± 3,1	60,6 ± 2,9*
ПА	Гомолатеральная	33,6 ± 2,6	37,9 ± 3,3
	Гетеролатеральная	33,4 ± 2,4	34,3 ± 2,5

Примечание: * – статистически достоверные отличия (p < 0,05).

У больных после ИИ под влиянием агренокса® улучшились скоростные показатели церебральной гемодинамики. В таблице 2 дана характеристика ЛССК в экстракраниальных сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов (ВББ) у пациентов после ИИ до и после курсового приема агренокса®.

Согласно представленным в таблице 2 данным, у больных после ИИ агренокс® вызывает увеличение ЛССК в экстракраниальных сосудах как гомолатерального, так и гетеролатерального каротидного бассейнов. Однако статистически достоверное увеличение ЛССК характерно только для гетеролатеральных ОСА и внутренней сонной артерии (ВСА).

Так, у больных после ИИ ЛССК в гетеролатеральной ОСА до лечения агреноксом® составляла 64,8 ± 3,9 см/с, после приема препарата – 75,9 ± 2,5 см/с, ЛССК во ВСА – 53,3 ± 3,1 и 60,6 ± 2,9 см/с соответственно. Также, у этой категории пациентов несколько больше увеличивалась ЛССК в гомолатеральной позвоночной артерии (до лечения – 33,6 ± 2,6 см/с, после – 37,9 ± 3,3 см/с), чем в гетеролатеральной (33,4 ± 2,4 и 34,3 ± 2,5 см/с соответственно). Под влиянием агренокса® у больных с ИИ статистически достоверно увеличивалась и Pv в гомо- (до лечения – 0,034 ± 0,004, после – 0,048 ± 0,003 л/мин) и гетеролатеральной (0,039 ± 0,003 и 0,046 ± 0,002 л/мин соответственно) позвоночных артериях (ПА) (табл. 3).

Таблица 3. Динамика Pv у больных после ИИ под влиянием курсового приема агренокса®

	Сосуды	До лечения, л/мин	После лечения, л/мин
ОСА	Гомолатеральная	0,210 ± 0,03	0,225 ± 0,02
	Гетеролатеральная	0,214 ± 0,02	0,235 ± 0,03
ПА	Гомолатеральная	0,034 ± 0,004	0,048 ± 0,003*
	Гетеролатеральная	0,039 ± 0,003	0,046 ± 0,002*

Примечание: * – статистически достоверные отличия (p < 0,05).

Agrenoks.qxd 05.03.2008 11:46 Page 76

У больных, перенесших ИИ, наряду с анализом скоростных показателей гемодинамики было проведено изучение влияния 30-дневного назначения агренокса® на периферическое сопротивление в экстракраниальных сосудах ВББ и каротидного бассейна (табл. 4).

Установлено, что статистически достоверное снижение тонуса сосудов у больных после ИИ под влиянием курса агренокса® характерно для гомо- (до лечения – 1,6 ± 0,03, после – 1,5 ± 0,03) и гетеролатеральной (1,54 ± 0,09 и 1,45 ± 0,014 соответственно) ПА. Уменьшение индекса Pi отмечается также в гетеролатеральной ВСА (1,3 ± 0,11 и 1,13 ± 0,13).

Итак, под влиянием агренокса® у больных, перенесших ИИ, улучшение церебральной гемодинамики обусловлено преимущественно увеличением ЛССК в гомолатеральных ОСА, ВСА, улучшением кровообращения в экстракраниальных сосудах ПА (ВББ) и снижением периферического сопротивления в обеих позвоночных артериях.

Таким образом, у больных после ИИ под влиянием курсового лечения агреноксом® статистически достоверно улучшается церебральная гемодинамика как в гомо-, так и в гетеролатеральном полушариях, что, вероятно, обусловлено сочетанным действием как АСК, так и дипиридамола, поскольку последний является ангиопротектором.

Уровень церебральной гемодинамики и активность метаболических процессов определяют состояние и структуру биоэлектрической активности головного мозга [1, 3]. В связи с тем, что у больных, перенесших ИИ, при назначении курса агренокса® установлены изменения гемодинамики в церебральных сосудах, логичным было провести анализ влияния данного препарата на структуру ЭЭГ.

У больных после ИИ агренокс® вызывает реорганизацию интенсивности в диапазоне основных ритмов ЭЭГ (табл. 5), характеризующуюся статистически достоверным увеличением интенсивности α-ритма в центральных отделах пораженного (до лечения – 21,2 ± 1,1, после – 24,5 ± 1,2) и интактного (19,9 ± 1,5 и 24,7 ± 2,5 соответственно) полушарий, снижением интенсивности в диапазоне δ-ритма в центральных областях интактного полушария (до лечения – 26,7 ± 2,1, после – 24,1 ± 1,9) и в диапазоне θ-ритма в затылочной области пораженного полушария (до лечения – 12,3 ± 2,3, после – 9,2 ± 1,8). Следует отметить общую тенденцию к увеличению интенсивности α-ритма и снижению ее в диапазоне β-ритма во всех областях интакного и пораженного полушарий.

Таблица 4. Динамика индексов периферического сопротивления у больных после ИИ под влиянием курсового приема агренокса®

Сосуды		Pi		Ri	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОСА	Гомолатеральная	1,83 ± 0,11	1,7 ± 0,12	0,74 ± 0,01	0,72 ± 0,02
	Гетеролатеральная	1,61 ± 0,09	1,51 ± 0,14	0,71 ± 0,02	0,7 ± 0,017
ВСА	Гомолатеральная	1,26 ± 0,12	1,21 ± 0,13	0,62 ± 0,02	0,61 ± 0,02
	Гетеролатеральная	1,3 ± 0,11	1,13 ± 0,13*	0,65 ± 0,02	0,59 ± 0,14
ПА	Гомолатеральная	1,6 ± 0,03	1,5 ± 0,03*	0,73 ± 0,02	0,72 ± 0,018
	Гетеролатеральная	1,54 ± 0,09	1,45 ± 0,014*	0,68 ± 0,03	0,69 ± 0,02

Примечание: * – статистически достоверные отличия (p < 0,05).

Таблица 5. Изменение интенсивности основных ритмов ЭЭГ у больных после ИИ до и после приема агренокса®, отн. ед.

Ритм ЭЭГ	Область мозга	Пораженное полушарие		Интактное полушарие	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Дельта-ритм	Центр	26,7 ± 1,6	24,8 ± 2,2	26,7 ± 2,1	24,1 ± 1,9*
	Висок	15,6 ± 3	16,8 ± 2,1	18,9 ± 2,4	18,1 ± 2,3
	Затылок	17,8 ± 2,3	18,1 ± 1,7	18,9 ± 1,7	18,9 ± 2,5
Тета-ритм	Центр	11,4 ± 1,9	12,7 ± 1,2	12,5 ± 1,6	12,1 ± 0,9
	Висок	11,3 ± 1,3	11,2 ± 1,8	11,9 ± 1,8	10,7 ± 0,8
	Затылок	12,3 ± 2,3	9,2 ± 1,5*	8,8 ± 0,9	9,9 ± 0,5
Альфа-ритм	Центр	21,2 ± 1,1	24,5 ± 1,2*	19,9 ± 1,5	24,7 ± 2,5*
	Висок	31,1 ± 2,6	32,4 ± 2,4	28,3 ± 2,3	30,2 ± 2,3
	Затылок	28,6 ± 2,1	29,9 ± 2,6	27,3 ± 2,5	29,2 ± 2,6
Бета-ритм	Центр	23,8 ± 1,1	21,9 ± 1,7	22,9 ± 1,7	21,5 ± 1,7
	Висок	24,7 ± 1,3	21,8 ± 1,3	24,5 ± 0,7	22,8 ± 1,4
	Затылок	24,3 ± 1,8	23,3 ± 1,4	23,8 ± 1,3	21,9 ± 1,3
Гама-ритм	Центр	18 ± 1,8	15,9 ± 1,2	16,8 ± 1,2	16,1 ± 1,2
	Висок	15,8 ± 2,1	16,2 ± 1,8	16,3 ± 1,7	16,2 ± 1,1
	Затылок	18,9 ± 2	19,8 ± 1,7	21,6 ± 1,3	18,2 ± 1,3*

Примечание: * – статистически достоверные отличия (p < 0,05).

Таким образом, курсовой прием агренокса® у больных, перенесших ИИ, оказывает регулирующее влияние на биоэлектрическую активность головного мозга, увеличивая в общей структуре ЭЭГ интенсивность α-ритма в центральной области пораженного и интактного полушарий и уменьшая интенсивность медленных ритмов: в диапазоне δ-ритма в центральных отделах интактного полушария и в диапазоне θ-ритма в затылочной области пораженного полушария.

Принимая во внимание антиагрегантные свойства агренокса® [11], была изучена агрегационная активность тромбоцитов у больных, перенесших ИИ, под влиянием курсового лечения агреноксом® (табл. 6).

Анализ показателей, характеризующих агрегационную активность тромбоцитов до и после приема агренокса® у больных с ИИ показал, что данный препарат вызывает достоверное снижение уровня спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Так, у больных после ИИ, под влиянием курсового приема агренокса® статистически достоверно снизился уровень спонтанной (до лечения – 4,7 ± 0,1, после – 3,5 ± 0,1%), адреналин-индуцированной (до лечения – 59,7 ± 0,8, после – 34,7 ± 2,3%) и АДФ-индуцированной (до лечения – 53,1 ± 2,2, после – 35,7 ± 2,2%) агрегации тромбоцитов. Высокая эффективность изучаемого препарата по отношению к агрегационной активности тромбоцитов наблюдалась

Таблица 6. Уровень агрегационной активности тромбоцитов у больных после ИИ под влиянием курсового лечения агреноксом®

Уровень агрегации	До лечения, %	После лечения, %
Спонтанная	4,7 ± 0,1	3,5 ± 0,1*
Адреналин-индуцированная	59,7 ± 0,8	34,7 ± 2,3*
АДФ-индуцированная	53,1 ± 2,2	35,7 ± 2,2*

Примечание: * – статистически достоверные отличия (p < 0,05).

Agrenoks.qxd 05.03.2008 11:46 Page 77

у 30% пациентов, умеренная – у 45%, низкая – у 25%, отсутствие эффекта не выявлено.

Таким образом, у больных, перенесших ИИ, агренокс® вызывает улучшение церебральной гемодинамики, оказывает регулирующее действие на биоэлектрическую активность головного мозга и уменьшает агрегационную активность тромбоцитов. Поэтому целью включения агренокса® в систему реабилитационных комплексов может быть не только вторичная профилактика инсульта, но и улучшение церебральной гемодинамики и гармонизация биоэлектрической активности головного мозга.

Выводы

1. Под влиянием курсового приема агренокса® у больных, перенесших ИИ, отмечается улучшение общего состояния, характеризующееся уменьшением головокружения, головной боли, чувства тяжести и шума в голове, снижением общей утомляемости, улучшением сна, координации движений.

2. После 30-дневного приема агренокса® у больных после ИИ улучшается церебральная гемодинамика в сосудах каротидного бассейна, что обусловлено преимущественно увеличением ЛССК в гетеролатеральных ОСА, ВСА и улучшением кровообращения в ВББ за счет увеличения объемной скорости кровотока и снижения тонуса в обеих ПА.

3. У больных, перенесших ИИ, курсовой прием агренокса® оказывает регулирующее влияние на биоэлектрическую активность головного мозга, увеличивая в общей структуре ЭЭГ интенсивность α-ритма в центральной области гомо- и гетеролатерального полушарий и уменьшая интенсивность медленных ритмов: в диапазонах δ-ритма в центральных отделах гетеролатерального полушария и θ-ритма в затылочной области гомолатерального полушария.

4. После курса агренокса® у постинсультных больных статистически достоверно снижается уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов.

5. У больных с ИИ в восстановительном периоде агренокс® оказывает антиагрегантное, вазоактивное и метаболическое действие, что дает основание рекомендовать его не только с целью вторичной профилактики, но и для улучшения функционального состояния ЦНС у этой категории пациентов.

Литература

1. Грігорова І.А. Стан біоенергетичного гомеостазу і метаболізму у хворих на ішемічний інсульт // Український вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, вип. 1 (30). – С. 41-42.

2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В., Соколов М.А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой церебральной ишемии // Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. – № 99 (2). – С. 10-21.

3. Жирмунская Е.А., Рыбников А.И., Векслер Л.С. Структура электроэнцефалограммы при инсульте // Военно-медицинский журнал. – 1984. – № 6. – С. 27-30.

4. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. – М.: ПАГРИ, 2002. – 365 с.

Полный список литературы, включающий 17 пунктов, находится в редакции.

***

Міністерство охорони здоров'я України
Одеський державний медичний університет
Українська асоціація сімейної медицини
Асоціація лікарів загальної практики одеського регіону

II Українська республіканська науково-практична конференція «Лікування та реабілітація у загальній практиці – сімейній медицині»

Конференція відбудеться 14-15 травня 2008 р. в м. Одеса на базі клінічного санаторію імені В.П. Чкалова. На ній розглядатимуться наступні питання:

1. Організація лікування та реабілітації за умови загальної практики - сімейної медицини в Україні.
2. Сучасна фармакотерапія в практиці сімейного лікаря.
3. Актуальні питання озонотерапії.
4. Особливості етапної реабілітації найпоширеніших хвороб.
5. Профілактика ускладнень хронічних захворювань з позицій доказової медицини.

У конференції братимуть участь видатні вчені України. Орієнтовний обсяг учасників – 250-300 терапевтів, сімейних лікарів, викладачів кафедр сімейної медицини.

Форми участі у конференції: публікація тез, усна доповідь, стендова доповідь, виставка рекламної продукції, розміщення реклами на сторінках програми конференції, організація сателітних симпозіумів із питань сучасної фармакотерапії, фізіотерапії, озонотерапії.

Пропозиції щодо включення у програму конференції прийматимуться до 1 квітня 2008 р.

З пропозиціями щодо участі у конференції та за додатковою інформацією звертатися за адресою та телефонами:
65009. Одеса, вул. Тениста, 8, Університетська клініка ОДМУ, кафедра загальної практики та медичної реабілітації, каб. 410
Тел./факс: 8 (048) 746 56 71, моб. 8 (067) 484 01 16 – завідувач кафедри загальної практики та медичної реабілітації, професор Волошина Олена Борисівна
e-mail: gpodmu@mail.ru

Guitur.qxd 05.03.2008 11:46 Page 78

М.М. Гуйтур, Н.М. Гуйтур, А.А. Шумейко,
Запорожский государственный медицинский университет

Практическая ценность измерения ликворного давления в дифференциальной диагностике и прогнозе исхода геморрагического и ишемического инсульта в острейший период

Как известно из литературных данных, в большинстве исследований при геморрагическом мозговом инсульте наблюдался повышенный уровень ликворного давления (ЛД), в то время как при ишемическом давление цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) либо не менялось, либо незначительно повышалось [1-5]. Вместе с тем сведения различных авторов о количественном показателе изменения уровня ЛД при том или ином характере очага мозгового инсульта не совпадают [6-12]. Кроме того, только некоторые выясняли достоверность различий величин уровня ЛД за первую неделю, особенно в первые 6 часов после возникновения мозговой сосудистой катастрофы в зависимости от ее вида [3, 12, 13]. Также отсутствуют детальные исследования по оценке изменений ЛД в прогностическом аспекте течения мозгового инсульта.

Несмотря на то, что изменения давления ЦСЖ при дифференциальной диагностике геморрагического и ишемического инсульта являются значимыми, до сих пор отсутствует единое мнение о его количественных изменениях при том или ином характере очага заболевания в зависимости от периодов ликворологического обследования, прежде всего, в первые 6 часов от его возникновения, а также не определено значение ЛД для прогноза его течения.

Эти данные обосновали и обусловили изучение изменений ЛД для проведения дифференциальной диагностики внутримозгового кровоизлияния и ишемического инсульта мозга в зависимости от времени, прошедшего с момента возникновения заболевания, а также для появления возможности прогнозировать исход его течения.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-ликворологическое обследование 120 больных с геморрагическими и ишемическими инсультами, поступивших в отделение острых нарушений мозгового кровообращения 6-й клинической больницы г. Запорожье в различные сроки от начала заболевания – в первые 6 часов, от 6 часов до конца первых суток, на 2-е сутки, 3-7-е сутки. Все пациенты были в возрасте 25-80 лет; лиц с внутримозговыми кровоизлияниями – 68 (женщин – 42, мужчин – 26), с ишемическими инсультами – 52 (женщин – 27, мужчин – 25). Диагноз характера мозгового инсульта устанавливали на основании тщательного клинического и ликворологического обследования. В первые 6 часов от начала заболевания исследование ЦСЖ проводили у 37 больных с внутримозговыми кровоизлияниями и у 21 с ишемическими инсультами мозга; в период от 6 часов до конца первых суток – 14 и 12 соответственно; на вторые сутки – 14 (из них у 5 – повторно) и 8 (у 2 – повторно) соответственно, на 3-7-е сутки – 14 (у 6 – повторно) и 14 (у 1 – повторно) соответственно. В зависимости от сосудистого бассейна геморрагический инсульт в каротидном бассейне имел место у 51 пациента, в вертебробазилярном – 17; ишемический – у 44 и 8 больных соответственно.

Изменение ЛД и извлечение ЦСЖ проводили жидкостным манометром М.И. Гуйтура [16, 17], с помощью которого возможен забор ЦСЖ в ряд пробирок под непрерывным контролем уровня ЛД. Для измерения ЛД гибкую манометрическую трубку закрепляли между фиксаторами на раздвинутой измерительной линейке и подключали к канюле пункционной иглы. Уровень ЛД определяли по высоте подъема ЦСЖ в миллиметрах водного столба (мм водн. ст.) (рис. 1).

Результаты исследования

Анализируя общие показатели изменения ЛД у обследованных больных при условии высокой математической достоверности различия величин, необходимо подчеркнуть значительное повышение уровня ЛД у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями по сравнению с таковым у больных с ишемическими инсультами мозга независимо от исхода заболевания: 278,6 ± 15,3 и 186,2 ± 10,1 мм водн. ст. соответственно. В общих группах (умершие и выжившие) и группах умерших – 273,5 ± 20,1 при геморрагиях и 194,6 ± 16,5 мм водн. ст. у больных с ишемическими инсультами, у выживших пациентов – 292,7 ± 16,5 и 170,1 ± 12,4 мм водн. ст. соответственно (рис. 2). Следовательно, изменение ЛД

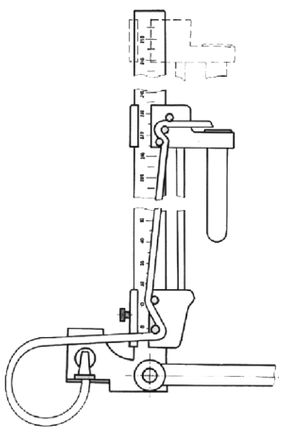


Рис. 1. Аппарат для измерения ЛД

Guitur.qxd 05.03.2008 11:46 Page 79

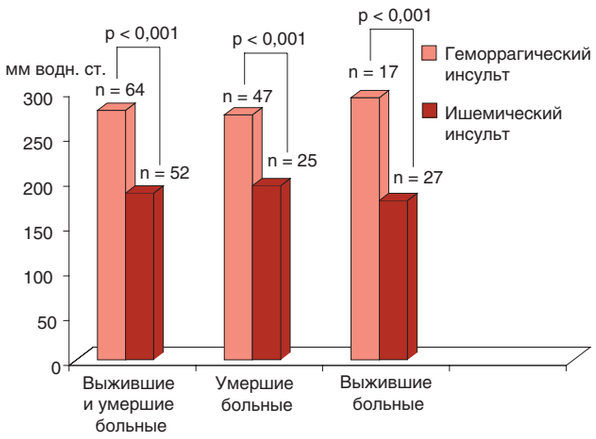


Рис. 2. ЛД при мозговых инсультах в первые семь суток от начала заболевания

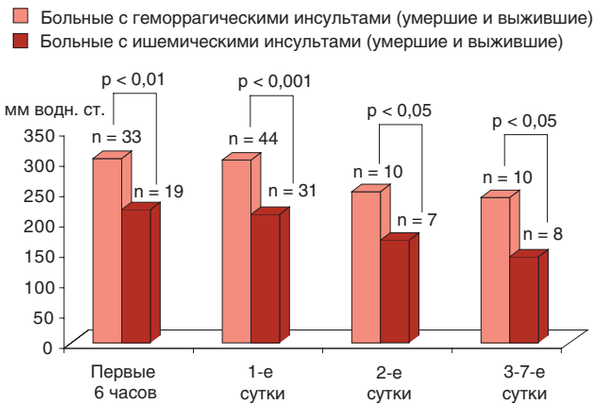


Рис. 3. Распределение ЛД при мозговых инсультах в первые семь суток от начала заболевания

должно учитываться как один из важных признаков, помогающих диагностике характера очага мозгового инсульта.

Полученные в ходе исследования данные подтверждают вывод о значительном повышении ЛД у пациентов с кровоизлияниями в мозг в сравнении с больными с ишемическими инсультами в острый период заболевания (первые 7 суток) независимо от времени, прошедшего с момента возникновения мозговой сосудистой катастрофы. Важно отметить высокую достоверность разницы показателей ЛД у пациентов с геморрагическими и ишемическими инсультами мозга в первые шесть часов – 303,9 ± 22,6 и 219,6 ± 14,0 мм водн. ст. соответственно, в первые сутки заболевания – 301,05 ± 18,6 и 211,7 ± 12,2 мм водн. ст. соответственно, что обусловливает их ценность для дифференциальной диагностики характера очага мозгового инсульта за этот период (рис. 3).

Дальнейший анализ результатов исследования сделал возможным использование показателя ЛД в дифференциальной диагностике характера очага мозгового инсульта при благоприятном исходе в зависимости от прошедшего с начала заболевания времени, особенно в первые шесть часов (при геморрагическом – 321,2 ± 29,3 мм водн. ст., при ишемическом – 205,8 ± 18,4 мм водн. ст.) и первые сутки (308,1 ± 17,8 и 199,8 ± 16,1 мм водн. ст. соответственно), когда отличить эти два вида инсульта бывает очень сложно (рис. 4).

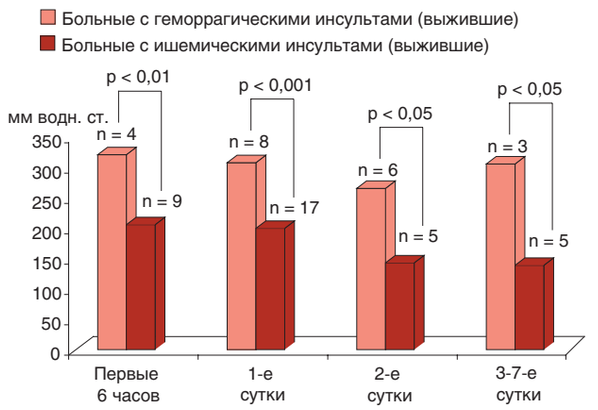


Рис. 4. ЛД при мозговых инсультах с благоприятным исходом заболевания

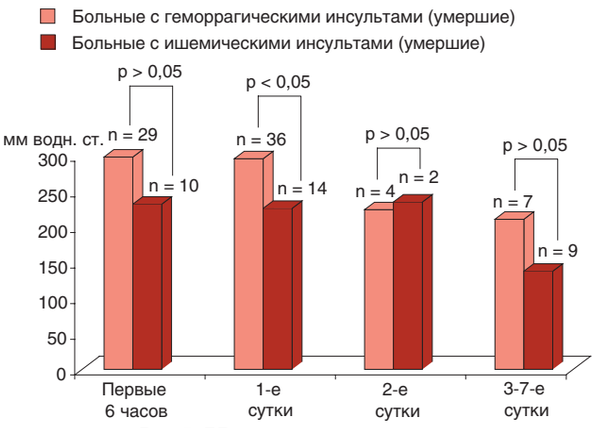


Рис. 5. ЛД при мозговых инсультах с неблагоприятным исходом заболевания

Анализ приведенных на рисунке 5 данных указывает, с одной стороны, на значительно большее повышение уровня ЛД при внутримозговом кровоизлиянии независимо от прошедшего от начала заболевания времени, с другой – на изменения этого показателя в первые шесть часов при условии благоприятного течения болезни (при геморрагическом – 298,1 ± 25,7 мм водн. ст., при ишемическом инсульте мозга – 232,0 ± 21,7 мм водн. ст.). Величины ЛД не имеют математически достоверной разницы различий между геморрагической и ишемической церебральной сосудистой катастрофой. Следовательно, при тяжелом течении мозгового инсульта показатель ЛД не должен учитываться как достоверный признак для дифференциальной диагностики характера очага мозгового инсульта в первые шесть часов от начала заболевания. Однако к концу первых суток показатели ЛД даже в группах с неблагоприятным исходом как при геморрагическом, так и ишемическом инсульте могут быть использованы для дифференциальной диагностики характера заболевания, поскольку достоверно отличаются и составляют 295,7 ± 22,5 и 226,1 ± 19,1 мм водн. ст. соответственно.

С целью определить возможность оценки уровня ЛД в прогнозе течения мозговых инсультов проведено его сравнение у обследованных больных в группах с благоприятным и летальным исходом при полушарной локализации очага (рис. 6-8).

По полученным данным видно, что уровень ЛД нельзя использовать для прогноза исходов течения мозговой

Guitur.qxd 05.03.2008 11:46 Page 80

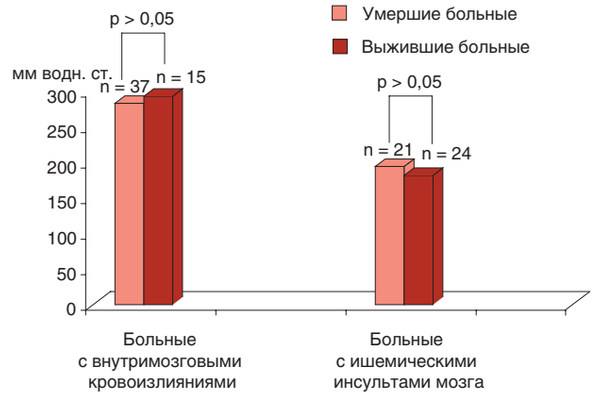


Рис. 6. ЛД при мозговых инсультах в первые семь суток в зависимости от исхода заболевания

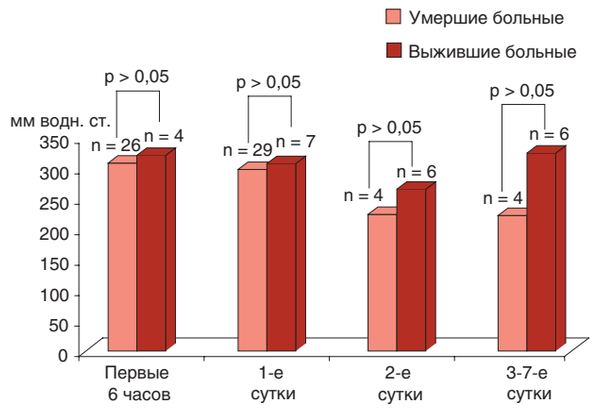


Рис. 7. ЛД при внутримозговых кровоизлияниях в зависимости от исхода заболевания

сосудистой катастрофы ни в целом, ни отдельно в группах выживших и умерших с мозговыми инсультами независимо от характера очага и прошедшего от начала заболевания времени, в связи с практически полной идентичностью показателей. Однако значительное повышение уровня ЛД в первые шесть часов у больных с ишемическими инсультами мозга в группе с летальным исходом позволяет, в определенной степени, использовать этот показатель для оценки тяжести течения заболевания.

Выводы

Резюмируя результаты исследования уровня ЛД в аспекте дифференциальной диагностики между геморрагическим и ишемическим инсультом мозга, следует отметить, что при решении этого сложного вопроса уровень ЛД использовать необходимо, поскольку при первом данный показатель обычно значительно выше, чем при втором. Вместе с тем в первые шесть часов от момента возникновения мозговых инсультов этот признак не может учитываться как достоверный, поскольку при тяжелом течении ишемического инфаркта мозга уровень ЛД значительно повышен, что обусловливает отсутствие достоверных различий этого показателя с аналогичным при внутримозговом кровоизлиянии.

Как правило, изменение ЛД не влияет на прогноз течения мозговой сосудистой катастрофы. По нашим данным, исключением является возможность использовать уровень ЛД для оценки тяжести течения мозгового инсульта, если он значительно повышен в первые шесть часов от начала заболевания.

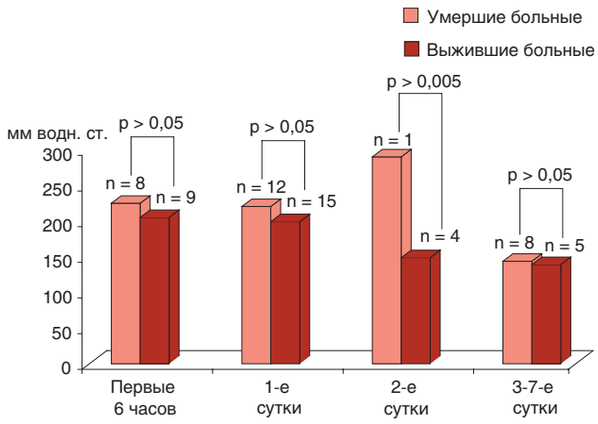


Рис. 8. ЛД при ишемическом инсульте мозга в зависимости от исхода заболевания

Литература

1. Гуйтур М.И. Дифференциально-диагностическое значение исследования цереброспинальной жидкости при кровоизлиянии в мозг и остром инфаркте мозга. Расстройство мозгового кровообращения (в неврологической клинике). – К.: Здоров'я, 1965. – С. 175-177.

2. Гуйтур М.И. Высокое давление спинномозговой жидкости как показатель патологической эритрохромии при кровоизлиянии в мозг. Материалы юбилейной научной конференции. – К.: Здоров'я, 1967. – С. 115.

3. Панков Д.Д. О показателях внутричерепной гипертензии у больных с ишемическим и геморрагическим инсультом. Нарушение мозгового кровообращения. Труды 2-го Московского мединститута. Под ред. Н.К. Боголепова и Е.Н. Гусева. – М.: 1979. – Т. 127. – С.137-139.

4. Ромаданов А.П., Педаченко Г.А. Острые нарушения мозгового кровообращения. – К: Здоров'я, 1980. – 160 с.

5. Панков Д.Д. Прогностическая значимость исследования внутричерепного давления и мозгового кровотока. Всероссийский съезд невропатологов и психиатров, 4-й: Тез.докл. – Т.3., М.: 1980. – С. 250-253.

6. Беленькая Р.М. Диагностическое состояние спинномозговой жидкости в раннем периоде мозгового инсульта. Клиника и терапия инсульта. Труды Психоневрологического института им. В.В. Бехтерева. – Ленинград, 1963. – Т. 32. – С. 159-176.

7. Фарбер М.А., Зайченко Г.С. Дифференциально-диагностическое значение исследования ликвора в остром периоде инсульта. Дифференциальная диагностика кровоизлияний в мозг и инфарктов мозга в острейшем периоде. – М.: 1971. – С. 213-214.

8. Фарбер М.А., Алексеева Т.С., Зайченко Г.С. Изменения спинномозговой жидкости при острых нарушениях мозгового кровообращения и их диагностическое значение. Патология сосудов нервной системы. – Новосибирск, 1973. – С. 37-39.

9. Пашкина Е.С., Алексеева З.А. Нормальный ликвор при массивных геморрагических инсультах. Сосудистые заболевания нервной системы. – М.: 1982. – С. 124-125.

10. Пулатов А.М., Ильябаев О.Я. Значения и возможности ликворологического исследования в диагностике мозговых инсультов. Журн. Здравоохранение Таджикистана. – 1983, № 5 – С. 25-28.

11. Цветанова Е.М. Ликворология. – Киев: Здоров'я, 1986. – 369 с.

12. Гуйтур М.М. Трудности дифференциальной диагностики геморрагических и ишемических инсультов в остром периоде заболевания и пути их преодоления. Диагностика, лечение и профилактика мозговых инсультов. Метод. пособие для врачей неврологов, врачей интернистов и студентов медицинских ВУЗов. – Запорожье, 2006. – С. 105-117.

13. Марьянчик Е.Р. Особенности клинического течения и диагностики инсультов на разных этапах заболевания. Автореф. Дис. Канд.мед.наук. – Ленинград, 1982. – 18с.

Guitur.qxd 05.03.2008 11:46 Page 81

Діла®
МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

МЛ «ДІЛА» сертифікована згідно міжнародного стандарту ISO 15189 №213609

ISO 9001
BUREAU VERITAS Certification

№183736

Медична лабораторія «ДІЛА» -

ВАШ НАДІЙНИЙ ПАРТНЕР!

- **Гарантія якості результату досліджень**
- **Оперативний зворотний зв'язок**
- **Всебічне інформаційне забезпечення**
- **Допомога у виборі переліку досліджень**
- **Розгалужена мережа кабінетів забору біологічного матеріалу в Україні**

Якісна діагностика - запорука ефективного лікування!

Єдина інформаційна служба: (044) 531-94-91, 531-94-89
Консультативна підтримка спеціалістів: (044) 331-21-31
Адреса: Київ: вул. Підвисоцького, 4а, п-ка № 1 Печерського р-ну
E-mail:info@dila.com.ua Http://www.dila.com.ua

Ліцензія АВ №367206 від 3.08.2007 р.
Свідоцтво про атестацію №ПТ-0275/06 від 28.07.2006 р.

Guitur.qxd 05.03.2008 11:46 Page 82

Уважаемые читатели!

Мы будем рады узнать ваше мнение относительно информационного наполнения журнала, какие темы, на ваш взгляд, заслуживают особого внимания, что бы вы хотели видеть на наших страницах, какая информация вам необходима в работе, а также получить от вас отзывы, предложения и пожелания.

Пожалуйста, укажите 5 наиболее актуальных и интересных для вас тем. Спасибо за помощь.

1. . . . . .

. . . . . .

2. . . . . .

. . . . . .

3. . . . . .

. . . . . .

4. . . . . .

. . . . . .

5. . . . . .

. . . . . .

Редакция журнала «Практична ангіологія»
ул. Богдановская, 10, оф. 6, г. Киев 03049
e-mail: pm@health-ua.com

МЕДИЧНІ ДОВІДНИКИ ®
Бібліотека
«Здоров'я України»

ЗАЯВКА
на одержання довідників

1. Прошу надіслати мені вибрані довідники серії «Бібліотека «Здоров'я України»

Я обираю (відмітьте в ☐ кількість необхідних Вам довідників)

☐	**Довідник лікаря • Пульмонолог** Раціональна діагностика та фармакотерапія захворювань органів дихання	Вартість довідника 35 грн
☐	**Довідник лікаря • Сімейний лікар** Протоколи діагностики та лікування хвороб у дітей	Вартість довідника 35 грн
☐	**Довідник лікаря • Ендокринолог** Стандарти діагностики та лікування	Вартість довідника 35 грн
☐	**Довідник лікаря • Дерматолог-Венеролог** Раціональна діагностика та лікування в дерматології та венерології	Вартість довідника 35 грн
☐	**Довідник лікаря • Гастроентеролог** Раціональна діагностика і фармакотерапія захворювань органів травлення	Вартість довідника 35 грн
☐	**Довідник лікаря • Гінеколог** Амбулаторно-поліклінічна допомога в гінекології	Вартість довідника 35 грн

2. Я згоден/згодна одержати іншу (меншу) кількість довідників, наявну в редакції на момент отримання заявки.
потрібне відмітити ☐ ТАК ☐ НІ

3. Інформація про замовника

Прізвище
Ім'я
По-батькові
Лікарська спеціальність
Дата народження

Адреса доставки:

Область
Район
Індекс **Місто**
Вул. (просп., пров., бул.)
Будинок **Кв.** **Тел.**

Довідники розповсюджуються за базою даних читачів Видавничого дому «Здоров'я України».
Якщо Ви бажаєте гарантовано одержати ці довідники, заповніть заявку друкованими літерами та відправте її на адресу редакції:
03049, Київ, вул. Богданівська, 10, оф. 12/2.
ТОВ «Доктор-Медіа».
Довідники можна також придбати безпосередньо у редакції.
Довідки щодо придбання довідників за тел. (044) 455-92-00.