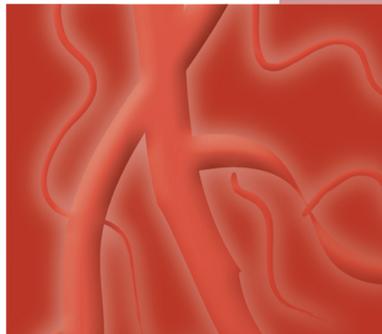


Практична ангіологія



ЗМІСТ

Рекомендації

Сучасна медична допомога хворим на цукровий діабет
В.І. Паньків 5

Погляд на проблему

Теория и практика в диагностике
ишемической болезни сердца
M. Abu Hania, H. Kellera, J. Vandenescha et al. 9

Огляд

Влияние полиморфизма генов адreno-рецепторов на развитие
сердечно-сосудистой патологии и эффективность β -адреноблокаторов
Ю.С. Рудык, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова 14

Лекція

Медикаментозне та хірургічне лікування
гострого коронарного синдрому
В.О. Шумаков 23

Зарубіжний досвід

Феномен резистентности к антиромбоцитарным препаратам
С. Patrono, В. Rocca 38

Эффективность фондапаринукса в лечении
острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST
при отсутствии реперфузионной терапии
J. Oldgren, L. Wallentin, R. Afzal et al. 45

Клінічні дослідження

Исследование микроциркуляции при ожоговом шоке
методом лазерной доплеровской флоуметрии
Э.Я. Фисталь, В.М. Носенко, В.В. Солошенко 51

Оценка эффективности применения церебролизина при острой цере-
бральной недостаточности различного генеза
В.И. Черний, Т.В. Островая, И.А. Андропова, Г.А. Городник. 54

Комплексное лечение больных с острым варикотромбофлебитом
при использовании венитан форте
П.И. Никульников, А.О. Данилец 62

Дайджест

Антигипертензивные лекарственные средства
в профилактике болезни Паркинсона 21

Различия в эффективности липидснижающих препаратов
при первичной профилактике
сердечно-сосудистых заболеваний 36

Назначение статинов перед оперативными
вмешательствами на сердце. 36

Большие дозы аторвастатина в лечении
периферических заболеваний артерий 36



Медицинскому
специализированному
изданию
в области психиатрии
и неврологии
требуется медицинский редактор
на полную занятость.

ТРЕБОВАНИЯ К КАНДИДАТУ:

- Высшее медицинское образование.
- Знание английского языка (чтение и перевод для мониторинга информации).
- Желателен опыт работы на аналогичной должности (газеты, журналы, интернет-издания).
- Пользователь ПК, умение работать с поисковыми системами.
- Коммуникабельность, ответственность, организованность, умение работать в команде и на результат.

ОБЯЗАННОСТИ:

- Планирование и подготовка номера в печать:
 - медицинское редактирование материалов;
 - подготовка новостных блоков, обзоров.
- Мониторинг и анализ информации в профилирующих специализированных изданиях.
- Работа с авторами.

Зарплата по результатам
собеседования.

Резюме присылайте по адресу:

n.voronina@health-ua.com

lipelis@health-ua.com

Контактные тел.:

8 044 587 50 43 – Наталья Воронина

8 044 587 50 42 – Галина Липелис

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
Маргарита Нестерчук

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 04. 04. 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

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)

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

Сучасна медична допомога хворим на цукровий діабет

Аналіз стандартів Американської діабетичної асоціації (2008)

Сучасна діабетологія – одна з галузей медицини, яка найбільш бурхливо розвивається і ґрунтується на досягненнях фундаментальних наук (біотехнології, генетики, імунології) та клінічних дисциплін (кардіології, нефрології, неврології, офтальмології тощо). Результати наукових досліджень в діабетології та суміжних дисциплінах в стислі терміни впроваджуються в клінічну практику, що дозволяє сьогодні з високим ступенем точності прогнозувати розвиток цукрового діабету (ЦД), здійснювати ранню діагностику і профілактику цього захворювання і його системних ускладнень.

Арсенал ендокринологів постійно поповнюється новими більш точними діагностичними системами, ефективними і безпечними ліками, засобами самоконтролю. У зв'язку з цим в розвинутих країнах світу постійно оновлюються і доповнюються національні рекомендації щодо діагностики та лікування хворих на ЦД, які ґрунтуються на терапевтичних стандартах, прийнятих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ).

ЦД – хронічне захворювання, яке передбачає життєве медичне спостереження і навчання хворих методам самоконтролю з метою запобігання гострих ускладнень і зменшення ризику виникнення хронічних ускладнень. Медична допомога хворим на ЦД є комплексною і, крім глікемічного контролю, потребує здійснення багатьох заходів. Сьогодні в арсеналі лікарів – значне число засобів, які дають можливість поліпшити якість життя хворих.

Стандарти Американської діабетичної асоціації (АДА) випущені з метою ознайомлення лікарів, хворих, дослідників та інших зацікавлених осіб зі складовими медичної допомоги хворим на ЦД, метою лікування, завданнями для поліпшення якості цієї допомоги.

Рекомендації включають скринінг, питання діагностики і лікування ЦД. Критерії, розроблені АДА, дали змогу оцінити їхню доказову базу. Так, рівень доказовості А передбачає проведення багатоцентрових рандомізованих досліджень, отримання даних метааналізів; рівень доказовості В – дані проспективних когортних досліджень; рівень доказовості С – дані спостережувальних досліджень з високим ризиком помилок; рівень доказовості Е – клінічний досвід або дані консенсусу.

Класифікація ЦД

Нагадаємо, що 1997 р. АДА запропонувала нові критерії діагностики та класифікації, модифіковані 2003 р., де було включено поняття порушеного рівня глюкози натще. Класифікація ЦД містить 4 клінічні класи:

1. Тип 1 – виникає внаслідок руйнування β-клітин підшлункової залози і зазвичай призводить до абсолютної інсулінової недостатності.

2. Тип 2 – виникає внаслідок прогресуючого дефекту секреції інсуліну на основі інсулінорезистентності.

3. Інші специфічні типи ЦД, зумовлені різними причинами (генетичними дефектами функції β-клітин, дією інсуліну, екзокринної патології підшлункової залози тощо).

4. Гестаційний ЦД (діагностований під час вагітності).

В окремих хворих неможливо чітко відрізнити 1-й тип від 2-го, оскільки клінічні прояви цієї патології досить різноманітні при обох типах ЦД. Описані випадки кетоацидозу у хворих на ЦД 2-го типу. При ЦД 1-го типу іноді спостерігається пізній початок і повільне (але неухильне) прогресування хвороби, незважаючи на аутоімунний генез. У таких випадках необхідний певний час для правильного визначення типу ЦД.

Діагностика ЦД

Для діагностики діабету в дітей і дорослих (чоловіків і невагітних жінок) рекомендується визначення рівня глюкози плазми натще (ПГН) (рівень доказовості Е).

Сьогодні не рекомендується визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) для діагностики ЦД (рівень доказовості Е).

Критерії діагностики ЦД у дорослих (чоловіків і невагітних жінок)

1. Рівень ПГН $\geq 7,0$ ммоль/л (невживання їжі впродовж 8 годин до проведення аналізу)

або

2. Ознаки гіперглікемії (поліурія, полідипсія, немотивована втрата маси тіла) або випадковий рівень глюкози плазми $\geq 11,1$ ммоль/л (визначення в будь-який час доби незалежно від прийому їжі)

або

3. Рівень глюкози плазми $\geq 11,1$ ммоль/л під час проведення орального глюкозотолерантного тесту (ГТТ) з використанням 75 г глюкози. ГТТ слід здійснювати в осіб зі схильністю до ЦД, але з нормальними показниками ПГН або з її порушенням рівнем.

Критерії діагностики предіабету

Рівень гіперглікемії не відповідає діагностичним критеріям ЦД, порушеного рівня ПГН або порушеної толерантності до глюкози (ПТГ): ПГН становить 5,6-6,9 ммоль/л; ПТГ через 2 години після навантаження – 7,8-11,0 ммоль/л.

Стан, при якому ПГН і ПТГ відповідають представленим вище показникам, є предіабетом. Обидва критерії предіабету вважаються факторами ризику ЦД і серцево-судинної патології в майбутньому.

Критерії діагностики предіабету та ЦД в осіб без характерних симптомів

Активна діагностика предіабету та ЦД 2-го типу здійснюється в дорослих осіб з надмірною масою тіла або ожирінням ($IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$) та наявністю одного додаткового фактора ризику діабету і більше:

- малорухомий спосіб життя (низька фізична активність);
- близькі родичі, хворі на ЦД;
- представники певних етнічних популяцій з високим ризиком;
- жінки, які народили дитину з масою понад 4,5 кг або з гестаційним цукровим діабетом (ГЦД);
- артеріальна гіпертензія (артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт. ст. або нормальні показники на фоні антигіпертензивної терапії);
- рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності $< 0,9$ ммоль/л і/або рівень тригліцеридів $> 2,82$ ммоль/л;
- жінки з синдромом полікістозних яєчників;
- виявлення ПТГ або ПГН під час попередніх обстежень;
- інші клінічні симптоми, поєднані з інсулінорезистентністю;
- серцево-судинна патологія.

За відсутності зазначених факторів ризику активну діагностику предіабету та діабету слід розпочинати з 45-річного віку (рівень доказовості В).

Якщо результати тестування в нормі, його слід повторити принаймні через 3 роки (рівень доказовості Е).

Для діагностики предіабету або ЦД можна визначати як рівень ПГН, так і оральний ГТТ з використанням 75 г глюкози (рівень доказовості В).

Оральний ГТТ рекомендується пацієнтам із ПГН з метою кращого визначення ризику розвитку ЦД (рівень доказовості Е).

При виявленні предіабету слід звернути увагу на фактори ризику серцево-судинної патології і, відповідно, їх корекцію (рівень доказовості Е).

Якщо при різних захворюваннях існують відмінності між тестами для скринінгу і діагностики, то при ЦД такі тести ідентичні.

Діагностика предіабету і ЦД 2-го типу у дітей

Впродовж останнього десятиліття частота ЦД 2-го типу серед дітей та підлітків неухильно зростає.

Показання для активної діагностики ЦД 2-го типу у дітей:

- надмірна маса тіла;
- наявність двох із таких факторів ризику: сімейний анамнез ЦД 2-го типу, ознаки інсулінорезистентності, ГЦД у матері, певні етнічні групи.

Вік початку хвороби: 10 років або початок пубертату, якщо виникає в молодшому віці.

Частота: кожні 2 роки.

Тест: перевагу слід віддавати визначенню ПГН.

Скринінг ЦД 1-го типу

У більшості випадків при вперше виявленому ЦД 1-го типу наявні виражені діабетичні симптоми зі значною гіперглікемією. Діагностику наявності аутоантитіл, які мають відношення до ЦД 1-го типу, в осіб без ознак діабету на момент визначення не можна рекомендувати для ідентифікації осіб з ризиком його розвитку. При цьому враховують те, що методи визначення аутоантитіл не завжди стандартизовані, відсутній консенсус щодо подальшого спостереження за особами з позитивними тестами, незначний рівень захворюваності на ЦД 1-го типу, а також відсутність ефективних методів втручання на цьому етапі розвитку ЦД.

Діагностика ГЦД

Скринінг ГЦД здійснюється у жінок з факторами ризику, використовуючи за необхідності оральний ГТТ (рівень доказовості С). Жінок, хворих на ГЦД, слід обстежувати з метою виявлення ЦД протягом 6-12 тижнів після пологів з подальшим диспансерним спостереженням (рівень доказовості Е).

ГЦД визначається як будь-який ступінь порушення толерантності до глюкози з початком або першим виявленням під час вагітності.

Майже 7% усіх вагітностей (залежно від популяції і використаних діагностичних тестів) ускладнюються ГЦД, досягаючи понад 200 тис. випадків щорічно.

Враховуючи ризик ГЦД як для матері, так і для плода, вже при першому пренатальному візиті необхідно оцінити ризик розвитку ГЦД. Жінок з дуже високим ризиком розвитку ГЦД слід якнайшвидше після підтвердження вагітності обстежити з метою виявлення діабету. Критерії високого ризику:

- значне ожиріння;
- ГЦД в анамнезі;
- народження дитини з великою масою тіла;
- наявність глюкозурії;
- наявність випадків ЦД в родині.

Скринінг ГЦД на цій стадії вагітності здійснюють, використовуючи стандартні діагностичні тести.

Усіх жінок з високим ризиком розвитку ГЦД (включно з тими, в яких не було виявлено діабету в ранніх термінах вагітності) повторно обстежують на 24-28-му тижнях вагітності.

Низький ризик розвитку ГЦД (немає необхідності здійснювати скринінг ГЦД) передбачає весь спектр характеристик:

- вік до 25 років;
- нормальна маса тіла до вагітності;
- відсутність випадків ЦД в родині;
- відсутність ПТГ в анамнезі;
- відсутність патології під час попередньої вагітності і пологів.

Два підходи можна використовувати для скринінгу ГЦД в період вагітності від 24-го до 28-го тижня.

Перший (двоетапний):

1. Визначення глюкози плазми або сироватки через 1 годину після навантаження 50 г глюкози. Рівень глюкози ≥ 140 мг/дл дозволяє ідентифікувати до 80% жінок з ГЦД.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

2. Проведення орального ГТТ з використанням 100 г глюкози в інший день, якщо поріг глікемії перевищує зазначений показник.

Другий (одномоментний): здійснення діагностичного ГТТ (100 г глюкози) в усіх жінок протягом 24–28 тижнів вагітності (здебільшого в спеціалізованих клініках). Такий тест проводиться в ранковий час після 8-годинного нічного голодування.

Діагностика ГЦД передбачає принаймні два з наступних значень рівня глюкози плазми: $\geq 5,3$ ммоль/л – натще; $\geq 10,0$ ммоль/л – через 1 годину; $\geq 8,6$ ммоль/л – через 2 години; $\geq 7,8$ ммоль/л – через 3 години.

Профілактика ЦД 2-го типу

1. Осіб із ПТГ (рівень доказовості А) і ПГН (рівень доказовості Е) слід спонукати зменшувати масу тіла (на 5–10%), а також збільшувати фізичну активність (наприклад, ходьба) до 150 хв/тиждень.

2. Постійне спостереження лікаря необхідне для досягнення позитивного результату (рівень доказовості В).

3. Крім необхідності зміни способу життя, метформін може розглядатися як препарат вибору в осіб з дуже високим ризиком (поєднання ПГН і ПТГ та інших факторів ризику), з ожирінням (ІМТ понад 35 кг/м²), а також віком до 60 років (рівень доказовості Е).

4. Моніторинг з метою виявлення ЦД в осіб із предіабетом слід здійснювати щорічно.

Слід зазначити, що серед медикаментів, які випробували в різних дослідженнях з метою профілактики ЦД (метформін, акарбоза, орлістат, троглітазон, розіглітазон), рекомендується використання лише метформіну в осіб з дуже високим ризиком розвитку ЦД.

Організація медичної допомоги хворим на ЦД

Медичне спостереження за хворими на ЦД передбачає визначення його типу, діагностику ускладнень, лікування і глікемічний контроль, навчання пацієнтів, проведення необхідних лабораторних тестів. Допомогу хворим на ЦД надають спеціалісти, до складу яких входять лікарі, фельдшери та медичні сестри, дієтологи, фармацевти, психіатри (з досвідом роботи в діабетології). Значна увага приділяється навчанню хворих як інтегральному компоненту допомоги.

Рекомендації щодо контролю за глікемією

Дві методики доступні для забезпечення контролю за ефективністю лікування ЦД: самоконтроль рівня глікемії і визначення HbA_{1c}.

Хворим, які отримують багаторазові ін'єкції інсуліну або використовують інсулінові помпи, слід здійснювати самоконтроль рівня глікемії тричі на день і більше (рівень доказовості А).

Самоконтроль також є корисним для досягнення терапевтичної мети у хворих на ЦД, які отримують 1–2 ін'єкції інсуліну на день, лікування таблетованими цукрознижувальними препаратами або лише дієтою (рівень доказовості Е).

Для досягнення цільових рівнів постпрандіальної глікемії доцільним є самоконтроль (рівень доказовості Е). Пацієнту необхідно пройти курс навчання для ефективного використання даних самоконтролю (рівень доказовості Е). Тривалий моніторинг глікемії (як доповнення до самоконтролю) доцільний в окремих

Складові спостереження за хворими на ЦД*Історія хвороби*

Вік і характеристика початку ЦД (наприклад, діабетичний кетоацидоз, виявлення під час профілактичного обстеження).

Харчові звички, динаміка маси тіла; зріст і розвиток в дитинстві і підлітковому періоді.

Навчання самоконтролю ЦД.

Характеристика попередніх лікувальних підходів і оцінка лікування (дані HbA_{1c}).

Поточне лікування ЦД, в тому числі медикаментозне, режим харчування, фізична активність, результати моніторингу глікемії.

Частота діабетичного кетоацидозу, його виразність і причини.

Явища гіпоглікемії (гіпоглікемія нерозпізнана, будь-які випадки тяжкої гіпоглікемії – частота і причини).

Характеристика діабетичних ускладнень: мікросудинних (ретінопатія, нефропатія, нейропатія – сенсорна, включаючи ураження стоп, автономна, включаючи сексуальну дисфункцію і гастропарез); макросудинних (ішемічна хвороба серця, цереброваскулярна патологія, периферична артеріальна патологія); інших (психосоціальні проблеми, стоматологічна патологія).

Дані об'єктивного обстеження

Зріст, маса тіла, ІМТ.

Артеріальний тиск, аускультация серця і легень.

Пальпація щитоподібної залози.

Огляд шкірних покривів (зокрема, стан місць введення інсуліну).

Обстеження стоп: огляд, пальпація периферичних артерій, наявність рефлексів, визначення чутливості.

Лабораторне дослідження

Визначення HbA_{1c} (якщо відсутній результат попередніх 2–3 місяців).

Ліпідний профіль, включаючи загальний холестерин, ліпопротеїдів низької і високої щільності, а також тригліцериди.

Печінкові проби, креатинін сироватки.

Визначення екскреції альбуміну з сечею, швидкості клубочкової фільтрації.

Визначення тиреотропного гормону (ТТГ) у хворих на ЦД 1-го типу з дисліпідемією та у жінок віком від 50 років.

Додаткові обстеження

Щорічне офтальмологічне обстеження.

Планування сім'ї (для жінок репродуктивного віку).

Навчання методам самоконтролю ЦД.

Стоматологічне обстеження.

Консультація психоневролога (за необхідності).

хворих на ЦД 1-го типу з явищами нерозпізнаної гіпоглікемії (рівень доказовості Е).

Визначення HbA_{1c} рекомендується принаймні двічі на рік для хворих на ЦД, які досягли стабільного глікемічного контролю (рівень доказовості Е). Для пацієнтів, в яких змінюється режим терапії через недосягнення компенсації ЦД, визначення HbA_{1c} слід проводити щоквартально (рівень доказовості Е).

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Визначення HbA_{1c} (як показника середнього рівня глікемії протягом минулих декількох місяців) має важливе значення для попередження розвитку діабетичних ускладнень. Нормалізація HbA_{1c} вважається первинною метою глікемічного контролю.

Рекомендації щодо рівня HbA_{1c} та глікемії для дорослих хворих на ЦД

$HbA_{1c} < 7,0\%$ (нормальні межі для осіб без ЦД становлять 4,0-6,0%).

Рівень препрандіальної глюкози плазми – 3,9-7,2 ммоль/л.

Пік постпрандіальної глюкози плазми $< 10,0$ ммоль/л (як правило, через 1-2 години після їжі).

Необхідно індивідуально підходити до оцінки рівня HbA_{1c} під час вагітності, за наявності супутньої патології, явищ нерозпізнаної гіпоглікемії, у хворих з тривалим перебігом ЦД.

Більш суворий контроль глікемії (наприклад, досягнення рівня $HbA_{1c} < 6,0\%$) може підвищити ризик розвитку гіпоглікемії.

Нижче наведені кореляції між рівнем HbA_{1c} і середнім значенням глюкози плазми (дані DCCT): 6% – 7,5 ммоль/л; 7% – 9,5 ммоль/л; 8% – 11,5 ммоль/л; 9% – 13,5 ммоль/л; 10% – 15,5 ммоль/л; 11% – 17,5 ммоль/л; 12% – 19,5 ммоль/л.

До кінця 2008 р. на сайті www.diabetes.org буде опублікована нова версія зазначених показників на підставі проведення багатоцентрового дослідження A1C-Derived Average Glucose (ADAG).

Мета глікемічного контролю

Зниження рівня HbA_{1c} в середньому до 7% достовірно приводить до зменшення частоти мікросудинних і неврологічних ускладнень ЦД і, можливо, макросудинної патології. Тому цільовий рівень HbA_{1c} для дорослих (невагітних) хворих загалом становить $< 7\%$ (рівень доказовості А).

Окремі епідеміологічні дослідження показали перевагу зниження рівня HbA_{1c} від 7% до нормальних значень. На цій підставі в окремих хворих рекомендується досягнення показників HbA_{1c} , близьких до нормальних ($< 6\%$), але без виникнення явищ гіпоглікемії (рівень доказовості В).

Менш суворі вимоги до рівня HbA_{1c} у пацієнтів з тяжкими гіпоглікеміями в анамнезі, дітей, осіб із супутньою патологією, з тривалим перебігом ЦД (понад 30 років) і мінімальними мікросудинними ускладненнями (рівень доказовості Е).

Щодо цільових значень глікемічного контролю для жінок з ГЦД рекомендації IV Міжнародної конференції з гестаційного цукрового діабету (1998) пропонують такі значення глюкози крові: $\leq 5,3$ ммоль/л – до вагітності; $\leq 7,8$ ммоль/л – через 1 годину після їжі; $\leq 6,7$ ммоль/л – через 2 години після їжі.

Для порівняння відповідні показники глікемії, запропоновані АДА, становлять: $\leq 5,8$ ммоль/л – до вагітності; $\leq 8,6$ ммоль/л – через 1 годину після їжі; $\leq 7,2$ ммоль/л – через 2 години після їжі.

Закінчення читайте в наступному номері.

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: grodmu@mail.ru

M. Abu Hania¹, H. Kellera¹, J. Vandenescha¹, N. Donner-Banzhoffa¹,
A.C. Sonnichsen^{1, 2} and F. Griffithsc³

Теория и практика в диагностике ишемической болезни сердца

Для пациентов с болью в грудной клетке решение врача общей практики (терапевта) относительно диагноза имеет серьезные последствия. Терапевт в довольно сжатые сроки должен определить наличие у пациента ишемической болезни сердца (ИБС), которая является причиной смерти в 10% случаев хронических и 7,4% – острых заболеваний в Германии.

Исследования, проведенные в Швеции и Канаде, показали, что по поводу болей в грудной клетке за медицинской помощью обращались 15 и 67 человек на тысячу соответственно, однако из них у 8 и 18% был установлен диагноз ИБС.

Многие исследования подтвердили диагностическую ценность и важность симптомов (например, локализация боли и ее иррадиация) при определении ИБС. Однако большинство исследований проводилось на базе отделений неотложной помощи или больниц. В связи с этим можно предположить, что диагностические критерии для ИБС на первичном этапе оказания медицинской помощи могут отличаться от используемых в больнице. Такие факторы, как нехватка времени, минимальное диагностическое оборудование, ранние или переходные стадии заболевания и низкая распространенность серьезных заболеваний, присутствующие в работе врачей общей практики, затрудняют и делают менее точным процесс постановки диагноза ИБС. В первую очередь, пациент с болью в груди обращается к терапевту. Таким образом, от того, насколько верно будет диагностировано заболевание, зависит адекватность лечения.

В данном исследовании сделана попытка оценить, на основании каких критериев терапевты устанавливают диагноз ИБС у пациентов с болью в грудной клетке. В качестве критериев при постановке диагноза учитывались все симптомы, особенности проявлений, жалобы или изменения в поведении пациента.

Это исследование было проведено, чтобы оценить, насколько достоверными являются способы сбора анамнеза болезни и определения проявлений заболевания у врачей общей практики.

Материалы и методы исследования

Принять участие в исследовании было предложено 44 врачам отделения общей практики университетской клиники Марбурга. Среди них мужчины и женщины, имеющие различный стаж и опыт работы в сельских или городских регионах. Только 23 согласились принять участие (таблица). Причины отказа остальных не указывались. Исследование проводилось на протяжении 5 месяцев.

Участникам объяснили, что цель исследования – выяснить, на основании чего врачи ставят диагноз ИБС пациентам с загрудинной болью. До интервью терапевты должны были описать типичные характеристики двух пациентов с болью в груди. Если это было затруднительным, то они могли описать пациентов, обращавшихся к ним недавно. Из двух больных у одного должно быть явное подозрение на заболевание сердца, которое требует дальнейшего дообследования и/или госпитализации, лечения под контролем кардиолога, у другого – состояние должно оцениваться как менее серьезное и может представлять экстракардиальную патологию.

Предварительное интервью началось с того, что каждый терапевт рассказал, о чем он разговаривал с пациентом на консультации. В спорных ситуациях врачи должны были предоставить полный отчет о рассуждениях при постановке диагноза. После этого они комментировали критерии, на которых основывалось их решение, с помощью полученных данных литературы.

Таблица. Общие характеристики врачей

Признак	Количество
Мужчины	15
Женщины	8
Возраст	32-63 года (средний – 50 лет)
Из города	7
Из сельских районов	16
Практический опыт	1-23 года (средний – 13 лет)
Преподают	13
Всего	23

¹ Отделение общей практики, семейной медицины, Университет Марбурга, Германия.

² Отделение общей практики, семейной медицины и профилактики, Медицинский университет имени Парацельса, Зальцбург, Австрия.

³ Центр по изучению организации первичной медицинской помощи, Университет имени Уорвика, Ковентри, Великобритания.

Интервью были обработаны специальными компьютерными программами с последующим анализом. Начальный анализ разделил их на две группы. Первая – включала спонтанно упомянутые диагностические критерии. Вторая – подразумевала обычную практику независимо от имеющейся у пациента патологии. При дальнейшем анализе учитывались критерии только первой группы, так как они отражали фактическую практику участвующих терапевтов.

Результаты исследования и их обсуждение

Интервью 23 врачей содержали данные о 39 пациентах. Два терапевта не предоставили отчеты о больных, три – только об одном. У 17 пациентов врачи установили предварительный диагноз ИБС и/или выявили показания для срочной госпитализации (7 пациентов с острым коронарным синдромом [ОКС], 9 – со стабильной стенокардией и 1 – с фибрилляцией предсердий, тахикардией и пороком сердца). У остальных 22 пациентов распределение диагнозов было следующим: у 13 – проблемы с грудной клеткой, у 6 – функциональные боли в груди, не связанные с сердечной патологией, у 1 – бронхит, у 1 – язва желудка и 1 пациент пожилого возраста с общим недомоганием и множественным жалоб.

В четырех случаях предварительный диагноз отличался от заключительного: у двух пациентов с ОКС оказалась стабильная стенокардия и патология грудной стенки. У одного больного с предполагаемой экстракардиальной проблемой была обнаружена стабильная стенокардия. Еще одному пациенту с подозрением на ОКС в итоге был установлен диагноз «рак с метастазами в легкие».

Терапевты подготовили отчеты о своих рассуждениях. Они упоминали о неуверенности, трудностях и пределах своей компетентности.

... в данном случае нет четкой последовательности в моих действиях. С одной стороны, я назначил изосорбит динитрат, потому что нельзя было исключить стенокардию. С другой стороны, не думаю, что проблема может быть связана с этим. Я точно не знаю, что могло послужить причиной..., но я не собираюсь исследовать вопрос далее (терапевт 14).

Критерии решения, спонтанно упомянутые терапевтами, можно дополнительно разделить на две общие категории. Фоновое знание подразумевает знания терапевта о пациенте независимо от данного эпизода (болезни, социальные условия; предыдущий опыт в лечении заболевания или информацию о его протекании). С другой стороны, есть полученные терапевтом фактические данные – симптомы заболевания, представленные в виде жалоб, а также данные, полученные при опросе и обследовании.

Вопрос наличия ИБС у пациента с болью в грудной клетке был главной причиной для беспокойства врача.

Мы всегда должны помнить, что в данной области находится сердце. И это – первая для рассмотрения причина заболевания. Пациенты также всегда думают, в первую очередь, о заболеваниях сердца (терапевт 21).

В своих рассуждениях по поводу диагноза терапевты не разделяли острые и хронические проявления ИБС. Большинство критериев использовалось для определения различных заболеваний.

... пациент входит в группу риска ... сахарный диабет и артериальная гипертензия ..., таким образом, я почти уверен, что это ОКС (терапевт 16).

... соответствующий семейный анамнез: у матери была ИБС. Для меня это повод... отправить его к специалисту для исключения ИБС (терапевт 16).

Критерии решения

Фоновое знание, используемое при принятии решения, можно отнести к факторам риска для ИБС, а также – знание, что пациент имеет склонность уменьшать серьезность своих жалоб.

Факторы риска для ИБС

Факторы риска были упомянуты 14 терапевтами о 16 пациентах: ожирение, пожилой возраст, наличие проявлений ИБС в анамнезе, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, наследственность, курение и психосоциологическое напряжение. Эти факторы предполагают большую вероятность ИБС (в том числе ОКС), поэтому необходимо провести дополнительные диагностические тесты у таких пациентов.

... мы говорим о вреде курения. Сердечный приступ, вызванный курением, является одной из самых частых причин смерти в Германии. Таким образом, у курящих пациентов я всегда подозреваю заболевания сердца. Поэтому им требуется дообследование (терапевт 09).

Также было отмечено отсутствие факторов риска.

Так, с учетом знаний о семье пациента, о его возрасте (только 32 года), я предполагал некоторое улучшение... и отсутствие обострений в будущем. Ход моих мыслей был спонтанным. Я подозревал отсутствие опасности для жизни, исходя только из своего ощущения (терапевт 06).

Определение отличительных особенностей

Пять терапевтов при обсуждении пяти пациентов упомянули о том, что поведение больного на текущей консультации отличается от поведения на предыдущей. Из них три терапевта указали, что эти изменения повлияли на принятие решения относительно диагноза.

... и когда пациент заболел, он никогда не вызывал меня на дом. Поэтому его вызов был тревожным признаком (терапевт 14).

Три врача также описали тонкие изменения в настроении пациента:

При предыдущих обращениях пациент был подавленным. В тот день он выглядел опустошенным, вел себя очень спокойно, но, несмотря на это, мне показалось, что внутри его что-то сильно тревожит... Таким образом, поведение больного уже отличалось, ... это повлияло на мое решение, хотя на ЭКГ не было изменений. Но жалобы пациента и способ, которым он их выражал, побудили меня допустить сердечную патологию (терапевт 20).

Если при текущем обращении жалобы и поведение пациента были подобны предыдущим, особенно если у пациента ранее были функциональные расстройства или экстракардиальные боли в грудной клетке, врачи могут иметь менее критичное отношение. Это подчеркнули семь терапевтов при обсуждении семи пациентов.

... на предыдущих консультациях я уже думал, что психосоматические факторы могут играть роль, ... типичную для заболеваний сердца; боли в груди при физической нагрузке ... не было (терапевт 03).

Определенное для данного пациента несоответствие – ранний критерий в диагностическом процессе для выяснения, требуется ли срочно предпринимать какие-либо действия.

Индивидуальное отношение пациента к своим жалобам

То, что пациент зачастую может приуменьшать важность своих симптомов или, наоборот, драматизировать их, влияет на выводы врача. Четыре терапевта упоминали этот критерий при четырех обращениях, указывая, что они склонны поставить более серьезный диагноз.

У меня создается впечатление, что пациент не рассказывает о своих реальных ощущениях. Он преувеличивает симптомы или, наоборот, приуменьшает их. Я знаю, что он делал так и прежде. Поэтому я должен быть особенно внимательным (терапевт 14).

Описанные пациентом симптомы

Наиболее часто упоминаемый критерий для ИБС или ОКС на уровне жалоб – боль, усиливающаяся при физическом напряжении или без него. Об этом часто спрашивали терапевты, оценивая пациентов с болью в грудной клетке. Боль в движении определенных частей тела врачи отличили от боли физического напряжения. Это позволило на начальном этапе провести дифференциальный диагноз. Информация относительно других жалоб фиксировалась, если пациент о них упоминал. Длительный период времени между первым появлением симптомов и первой консультацией, а также упомянутая пациентом боль, усиливающаяся при расслаблении или глубоком дыхании, уменьшали беспокойство врачей в отношении ИБС или ОКС. Симптомы, усиливающие волнение врача – диспноэ на фоне нагрузки, иррадиации боли в левую руку.

Боль, появляющаяся и усиливающаяся на фоне физического напряжения, упоминалась наиболее часто (в 9 интервью о 10 пациентах).

... он был физически активен. Регулярно занимался плаванием. В течение нескольких недель, приблизительно пяти, во время тренировок появлялись боль в груди и одышка, усиливавшиеся со временем. На момент консультации его жалобы все больше подпадали под картину стенокардии, ... эти симптомы появились только при активной физической нагрузке. Со временем боль и одышка стали появляться при ходьбе, в стрессовых ситуациях и т. д. ... (терапевт 10).

Два терапевта отметили, что отсутствие боли при физическом напряжении – важный фактор.

... жалобы не зависели от физического напряжения, ... и, основываясь на описании симптомов, думаю, что у пациента была проблема с грудным отделом позвоночного столба (терапевт 08).

Боль, характерная для определенных движений, упоминалась в двух интервью относительно двух пациентов. Когда у больных были подобные жалобы, врач обычно рассматривал причины, не связанные с кардиальными заболеваниями.

Пациент был на приеме в начале декабря, жаловался на болезненность в груди, зависящую от движения. Когда он садился, мгновенно появлялись жалобы на боль в грудной клетке. ... Она усиливалась при специфических движениях. У пациента было чувство, что это связано с позвоночным столбом (терапевт 10).

Если боль не связана с движениями, велика вероятность ИБС или ОКС.

Я подумал о кардиальной патологии, потому что боль была слишком рассеянной и не связанной с определенными движениями... (терапевт 02).

Длительный период между первым возникновением боли в груди и консультацией у врача

Данный критерий упоминался в двух интервью относительно двух пациентов. В связи с этим врачи считали менее вероятным возникновение серьезного и опасного для жизни заболевания.

Внезапная боль в грудной клетке, которая сохраняется в течение трех недель, не может быть чем-то серьезным... Это говорит о многих неопасных изменениях (терапевт 04).

Симптомы, связанные с меньшей вероятностью ИБС или ОКС

Боль, которая купировалась самостоятельно. Боль, усиливающаяся при вдохе. Каждая упоминалась в двух интервью о двух пациентах.

Другие симптомы, связанные с большей вероятностью ИБС или ОКС

Диспноэ при физической нагрузке было упомянуто в трех интервью относительно трех пациентов. Иррадиация в левую руку – в двух интервью о двух пациентах. Боль, усиливающаяся при простуде – в двух интервью о двух пациентах.

Примечания и предостережения

Критерии решения для постановки диагноза – боль при нагрузке, в движении и длительный период между первым ее возникновением и консультацией. Ни один из них не был отмечен как самый точный. Поэтому врачи всегда использовали их комбинации.

Я спросил пациента, усиливается ли боль при физическом напряжении; но, честно говоря, такие жалобы могут быть связаны с бронхитом; боль усиливается при нагрузке и сопровождается одышкой (терапевт 03).

Я должен всегда помнить, что у пациента могут быть самые различные заболевания..., например, боль, связанная

с позвоночником, часто сходна с приступом стенокардии (терапевт 16).

Пациент обращается за помощью в случаях, когда состояние действительно острое и может являться угрозой для жизни; но были больные с сердечным приступом, которые стали не беспокоить меня в свободное время (терапевт 21).

Комбинация и взаимодействие критериев

В устных описаниях врачей переменные комбинации преобладали. Однако алгоритмы также играли определенную роль. Они состояли из нескольких факторов риска.

В двух интервью описание картины воображаемого пациента с ИБС исходило из отрицания, что подчеркивало его отличие от «типичного» пациента с ИБС.

Я не могу говорить, что у данной пациентки нет ИБС. Просто пациенты с этим заболеванием могут иметь различные его проявления. ... В общем, пациенты с ИБС, как правило, старшего возраста, в большинстве случаев — с артериальной гипертензией или ожирением... зачастую у них длительная история заболевания, они не обращаются с острыми жалобами (терапевт 12).

Так, у данной пациентки нет типичной картины ИБС. Вес не превышает норму, она не курит, физически здорова (терапевт 21).

Типичный алгоритм ОКС задействовал критерии от первого впечатления и физикального обследования.

Типичной для стенокардии, я думаю, может быть следующая картина: пациент, утверждающий, что, расчищая утром снег, почувствовал давление и сжатие в грудной клетке (терапевт 03).

Таким образом, для терапевтов одинаково важны критерии риска и диагностические алгоритмы при принятии решения.

Когда это нетипичный случай, у пациентов симптоматика может возникать без физической нагрузки. У них могут быть жалобы при невысоком артериальном давлении, ночью. И я окажусь неправ, если буду утверждать, что подобные проявления возможны исключительно в определенных случаях (терапевт 11).

Несоответствие в поведении было критерием при постановке диагноза. Для этого необходимо общее предшествующее знание о пациенте. Оно важно при постановке диагноза ИБС больному, который не всегда правдиво описывает свои ощущения. Наконец, терапевты подчеркнули важность знаний факторов риска ИБС у пациентов.

Критерий несоответствия в поведении человека при постановке диагноза ИБС ранее не использовался. Подобная цепь рассуждений была выстроена врачами общей практики при диагностике случаев менингококковой инфекции у детей. Это иногда указывает, что определенное для человека несоответствие может служить диагностическим инструментом, который требует не узких знаний специфической болезни, а информации о самом пациенте.

Многие исследования оценивают влияние знаний терапевта о своих пациентах на эффективность оказания помощи. Нjordahl указывал, что эти знания о больном

являются важной и неотъемлемой частью в клиническом процессе принятия решений.

Впервые подобное исследование направлено на определение того, какое фоновое знание используется терапевтами в этом процессе. Факторы риска ИБС использовались, чтобы оценить вероятность ее возникновения. Врачи всегда ставили на второй план те утверждения, которые противоречили критериям и данным, свидетельствующих в пользу ИБС. Это связано с тем, что, по мнению врачей, ИБС является наиболее опасной болезнью для жизни пациента. Этот феномен Hunter называл «парадоксальным правилом практики».

Ограничения исследования

При других способах проведения исследования можно использовать методы, имеющие большую точность. Это — непосредственное наблюдение или видеозапись с «рассуждениями вслух». Но в данном случае они оказались бы неэффективными. Исследование пациентов с типичными проявлениями заболевания не смогло бы выявить более тонких связей и закономерностей при постановке диагноза.

Техника интервью с проспективной идентификацией пациентов позволяла исследовать диагностический процесс в определенных клинических ситуациях.

Возможно, терапевты дали другое толкование своим рассуждениям по поводу диагноза, учитывая полученную впоследствии информацию о пациенте. Врачи могли также пытаться представить рассуждения рациональными и научными специально для интервью, поэтому поощрялись критическое отношение и индивидуальный подход к каждому пациенту. Необходимо еще раз отметить недостаток данных первичных исследований в этой области. Врачей перед исследованиями предупреждали, что нет необходимости в громоздких рассуждениях. В результате терапевты сообщали о своих рассуждениях рефлексивно. Они часто упоминали о трудностях и ограничениях, что расценивалось как отклонение в сторону «социальной целесообразности» или «традиционных теорий» в противоположность «теории использования».

Выводы

Использование диагностических критериев на практике не всегда доказывает свою законность. В настоящее время проводится новое большое исследование, в котором изучается влияние изменений или несоответствий в поведении человека на эффективность диагностики. Оно может не только оптимизировать обучение методам диагностики в будущем, но также и улучшить понимание принципов рассуждений для выявления некоторых заболеваний. Кроме того, результаты этого исследования подчеркивают важность непрерывности наблюдения за пациентами в общей врачебной практике.

Министерство здравоохранения Украины
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Научно-практическая конференция «Современные достижения клинической кардиологии»

Приглашаем вас принять участие в работе научно-практической конференции, которая состоится 29-30 мая 2008 г. в Донецке на базе пресс-центра гостиницы «Шахтер» (проспект Титова, 15).

Начало регистрации участников с 8.00, начало заседаний с 9.00.

В рамках проведения конференции планируется рассмотрение актуальных вопросов кардиологии.

1. Диагностика и лечение:

- эссенциальной артериальной гипертензии и симптоматических гипертензий;
- острых и хронических форм ИБС;
- нарушений ритма сердца;
- сердечной недостаточности.

2. Новости клинической кардиологии – 2008.

3. Сложные дифференциально-диагностические и лечебные вопросы в кардиологии.

4. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.

Конференция включена в «Реестр съездов, конгрессов, симпозиумов и научно-практических конференций МЗ Украины на 2008 год», что, согласно приказа МЗ и АМН Украины № 450/4 от 07.07.2006, при наличии приглашения от Оргкомитета является основанием для командировки.

Предполагается публикация принятых до **16 мая 2008 г.** тезисов и научных статей.

Требования к публикациям:

1. Статьи (тезисы) присылаются в электронном (обязательно) и напечатанном варианте. Оба варианта должны быть идентичными по содержанию.

2. На отдельном листе надо указать информацию об авторах, а также адрес для переписки и номера телефонов с междугородными кодами связи.

3. Напечатанный и/или электронный вариант присылается на CD или дискете 3,5 " по указанным ниже адресу или электронной почте. Название файла – по фамилии первого автора. Формат Microsoft Word, шрифт Times New Roman, размер 12, интервал 1,5, поля 2 см со всех сторон.

4. Структура статей (тезисов): название работы (заглавными буквами, жирным шрифтом); фамилии и инициалы авторов (курсивом); название учреждения (без аббревиатур) и город, где была выполнена работа; текст работы (все использованные в тексте аббревиатуры должны иметь расшифровку); литература не более 5 источников (для тезисов не обязательно). Таблицы и рисунки должны быть подписаны и пронумерованы.

5. Объем тезисов – 1 страница. Объем статей – 3-5 страниц.

Стоимость публикации – **25 гривен за 1 страницу.**

Реквизиты для оплаты:

СПД-ФЛ Вишнинецкий И.И., ИНН 2873900118,

р/с № 2600510947 в ДЮД АППБ «Аваль», МФО 335076.

Основание: оплата публикации материалов конференции.

За дополнительной информацией обращайтесь в Оргкомитет:

83027, г. Донецк, ул. Савченко, 3/51, Вишнинецкому И.И.

Тел.: 8 (0622) 57-40-74, 8 (050) 527-22-03 – Вишнинецкий Иван Иванович

E-mail: conference@ukr.net

Ю.С. Рудык, Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков;
Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова, Харьковский национальный медицинский университет

Влияние полиморфизма генов адренорецепторов на развитие сердечно-сосудистой патологии и эффективность β -адреноблокаторов

В последнее десятилетие мы стали свидетелями того, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) превратилась из противопоказания в прямое показание к применению β -адреноблокаторов. Хорошо известно, что в центре сердечно-сосудистого континуума при ХСН находится активация симпатoadренальной системы, играющая вместе с ренин-ангиотензиновой системой ключевую роль на всех его этапах, начиная с воздействия на уровне факторов риска и заканчивая развитием ХСН. С этой точки зрения совершенно логично применение β -адреноблокаторов. Современная доктрина их использования при ХСН основывается на почти 30-летнем опыте экспериментальных и клинических пилотных исследований и мотивируется результатами широко известных многоцентровых исследований – USCP (1996), CIBIS-II (1999), MERIT-HF (1999), COPERNICUS (2001), SENIORS (2004), CIBIS-III (2005), – охвативших в общей сложности более 10 тыс. пациентов. Уже в конце 90-х гг. прошлого века β -адреноблокаторы стали основными средствами терапии ХСН [26]. Они заняли прочное место среди препаратов первого ряда для лечения этого заболевания. Бета-адреноблокаторы показаны при ХСН любой тяжести, хотя опыт длительной терапии препаратами при легком течении ХСН (I функциональный класс [ФК] NYHA) еще не достаточен. Тяжелая степень ХСН (IV ФК NYHA) не является противопоказанием к терапии β -адреноблокаторами. К настоящему времени в рекомендациях по лечению пациентов с ХСН не внесены схемы дифференцированного применения β -адреноблокаторов с учетом данных, полученных в исследовании CIBIS-III. Нерешенными остаются вопросы дифференцированного применения β -адреноблокаторов у различных категорий больных ХСН и ранней диагностики резистентности к этим препаратам, неясно в каких клинических ситуациях лучше применять тот или иной β -адреноблокатор. Предполагается, что существует группа пациентов (по разным данным, от 30 до 60%), резистентных к применению β -адреноблокаторов, что, очевидно, связано с полиморфизмом гена, кодирующего β_1 -адренорецептор (β_1 -АР) [1, 2].

Важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы играет сосудистый эндотелий, в частности путем регуляции локализованных в нем АР [2]. Выделяют α -АР и β -АР, подразделяющиеся на несколько подтипов: α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , $\alpha_{2A/D}$, α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 , β_3 и два кандидата – α_{1L} и β_4 ,

которые могут быть конформационными вариантами АР (α_{1A} и β_1 соответственно). Инотропные и хронотропные эффекты сердца модулируются, в частности, β_1 - и β_2 -АР. Отмечается генетическая гетерогенность структуры β -АР в популяциях [24, 28]. Все АР – это G-протеинсвязанные рецепторы (GPCR). Каждый тип рецепторов преимущественно связывается с определенным классом G-протеинов, например α_1 -АР с Gq, α_1 -АР с Gi, β_2 -АР с Gs.

Бета-адренорецепторы

При развитии сердечной недостаточности (СН) в системе β -АР возникают изменения [26]. Они включают снижение количества β_1 -АР и их матричную РНК, что до 50% коррелирует со степенью тяжести заболевания, в то время как число β_2 -АР, по данным большинства исследований, не меняется [8]. Причина такого избирательного снижения β_1 -АР до сих пор не ясна. Остальная часть β -АР десенсибилизирована, в основном посредством киназ рецептора, связывающего протеин G – GRKs. На экспериментальной модели СН показано, что происходит торможение Gas, аденилатциклазы (АЦ) V и VI, которые являются лимитирующими компонентами системы β -АР [33]. Скорее всего, все те изменения, которые функционально лимитируют резерв сократительной способности сердца, возникают вследствие повышения уровня катехоламинов при СН [26]. Эти изменения можно интерпретировать как полезный механизм, защищающий от повреждающего действия хронической стимуляции β -АР, которая вызывает аритмии, энергетический дисбаланс, гипертрофию сердца и апоптоз. С другой стороны, эти изменения могут способствовать прогрессированию СН. В зависимости от этих интерпретаций терапевтическая стратегия может быть направлена или на еще большее ингибирование системы β -АР, или на восстановление ее чувствительности [26].

В исследовании Kaue et. al. изучалось влияние сочетанного полиморфизма генов β_1 -АР (полиморфные локусы 49 и 389), β_2 -АР (Arg16Gly и Gln27Gly) и делеции (Del322-325) гена α_2C -АР у 56 пациентов европейского происхождения на развитие застойной СН (средний возраст 56 ± 1 год) [21]. Установлено, что у лиц, гомозиготных по Arg/Arg в позиции 16-го гена β_2 -АР, высвобождение сердечного норадреналина и частота сердечных

сокращений (ЧСС) были значительно больше по сравнению с Arg/Gly и Gly/Gly. Достоверного влияния других генотипов на ЧСС не обнаружено. Активность β_2 -АР, в отличие от β_1 -АР, не угнетается при СН, поэтому полиморфизм миокардиальных β_2 -АР может иметь большее значение в этиологии застойной СН [21].

Влияние полиморфизма гена β_1 -АР на эффективность β -адреноблокаторов при СН

β -АР являются мишенью для 50% всех лекарственных средств. На положительный эффект блокады β -АР влияет этническая принадлежность. В исследовании Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) показан менее выраженный положительный эффект у афроамериканцев с СН III и IV ФК, получавших буциндолол [14].

Ген β_1 -АР локализован на хромосоме 10q24-26. β_1 -АР преобладают в сердце. Известно два полиморфизма, ассоциированных с однонуклеотидными заменами: в позиции 49 (внеклеточный N-терминальный сайт), связанный с заменой Ser49Gly (145 A → G), с частотой аллелей 0,75-0,87 и 0,13-0,25 соответственно, а также Arg389Gly (1165G → C) (табл. 1) [22]. Аллель Gly49 проявляет более высокую базальную и стимулированную агонистом активность АЦ, а также в более значительной степени выражено снижение экспрессии под действием агонистов по сравнению с Ser49 [23]. Эти полиморфные варианты β_1 -АР, по-видимому, играют важную роль в фенотипических особенностях СН. Например, Ranade et al. обнаружили значительную ассоциацию полиморфизма Ser49Gly с ЧСС: у лиц, гомозиготных по Gly49, самое низкое значение ЧСС, и каждый аллель Ser увеличивает базальное значение ЧСС (табл. 1) [32].

В исследованиях Borjesson et al. показано, что при застойной СН аллель Gly49 связан со снижением риска смертности [5]. Полиморфизм Ser49Gly у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией

Таблица 1. Частота встречаемости и эффект аллелей гена β_1 -АР

Аллель	Частота мутантного аллеля/автор	Эффект/автор
Ser49Gly	0,11-0,15* (Maqbool et al., 1999; Borjesson et al., 2000; Wenzel et al., 2000; Moore et al., 1999) 0,13** (Maqbool et al., 1999), 0,29** (Jonson, Terra, 2002) 0,15*** (Maqbool et al., 1999)	Gly49 связан с увеличением активности АЦ <i>in vitro</i> (Levin et al., 2002); со снижением риска смертности при застойной СН (Borjesson et al., 2000) 49Ser связан с повышением ЧСС (Ranade et al., 2002)
Gly389Arg	0,24-0,28* (Maqbool et al., 1999; Moore et al., 1999; Small et al., 2002; Podlowski et al., 2000; Xie et al., 2001; Buscher et al., 2001) 0,42-0,44** (Xie et al., 2001; Small et al., 2002; Moore et al., 1999) 0,26-0,29*** (Xie et al., 2001; Buscher et al., 2002)	Arg389 связан с повышением базального уровня активности АЦ (Mason et al., 1999); повышением активности GRK2 (Akhter, 2006); с усилением инотропных свойств миокарда под действием норадреналина (Sandilands et al., 2003); повышением в 1,5 раза контрактильности сердца (Rochais et al., 2007). Нет разницы в гемодинамическом ответе на норадреналин (Snapir et al., 2003)

Примечания: * – европейская, ** – афроамериканская, *** – азиатская популяция.

находится в неравновесном сцеплении с полиморфизмом -2146 (T → C) промоторной области гена [22].

Полиморфизм Arg389Gly (1165G → C) гена β_1 -АР представляет особый интерес, так как мутация затрагивает область, ответственную за связывание с G-белком (внутриклеточный карбокситерминальный сайт). Аллель Arg389 встречается с частотой 0,75 (табл. 1) [22].

В эксперименте было показано, что в случае Arg389 варианта гена β_1 -АР стимулированная агонистом контрактильность увеличивалась в $2,8 \pm 0,3$ раза при СН и в $4,3 \pm 2,1$ раза – без патологии по сравнению с Gly389 [22]. Эффект β -адреноблокатора буциндолола при СН отмечен только у носителей Arg389. Карведилол оказывал действие, которое не зависело от генотипа. В трансфицированных клетках буциндолол антагонизировал агонистстимулированный циклический аденозинмонофосфат (цАМФ).

Вариант Arg389, по-видимому, связан как с клиническими проявлениями, так и с ответом на терапию [40]. На культуре трансфицированных фибробластов установлено, что вариант Arg389 отличается более высокой связывающей способностью с рецептором Gs, а также слегка увеличенной базальной и значительно увеличенной индуцированной агонистом активностью АЦ по сравнению с Gly389 [28].

На модели трансгенных мышей Akhter et al. показали, что аллельный вариант Arg389 обладает усиленными сигнальными характеристиками миокарда, а также кардиопротективным эффектом после ишемии миокарда или реперфузионного повреждения [3]. Авторы предполагают, что эти эффекты связаны с влиянием на активность GPCR киназы 2 (GRK2). Вариант Arg389 вызывал усиление активности GRK2, в то время как Gly389 не оказывал такого воздействия на миокард [3].

Rochais et al. исследовали разные классы блокаторов β -АР: бисопролол, метопролол и карведилол [35]. Карведилол у носителей Arg389 приводил к значительно большему снижению базального уровня цАМФ по сравнению с вариантом Gly389. Сократительная способность сердца при Arg389 почти в 1,5 раза выше, чем с Gly389, а карведилол существенно снижал эту активность преимущественно в случае Arg389 β_1 -АР. Карведилол, в отличие от метопролола и бисопролола, является неселективным β -адреноблокатором и может также влиять на α_1 -АР.

В рамках двойного рандомизированного проспективного исследования Metoprolol Controlled Release/Extendent Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF) (n = 600) изучали влияние полиморфизма Arg389Gly гена β_1 -АР на выживаемость при терапии метопрололом у пациентов с СН [49]. Влияние полиморфизма на случаи госпитализации и смертность в исследовании не установлено (табл. 2).

Шведские исследователи изучали влияние полиморфизма Arg389Gly и Ser49Gly гена β_1 -АР на прогноз и обследовали 375 пациентов с дилатационной кардиомиопатией и 492 – контрольной группы [27]. У пациентов, получавших низкие дозы β -адреноблокаторов (50% целевой дозы или ниже), уровень пятилетней смертности был ниже у носителей аллеля Gly49 по сравнению с Ser49 (p = 0,020). У пациентов, принимавших высокие дозы

β -адреноблокаторов, отличий в показателях смертности по генотипам не обнаружено. На выживаемость пациентов в течение пяти лет влияли оба полиморфизма, но у Gly49 оно было более выраженным. Таким образом, пациенты с генотипом Ser49Ser для достижения терапевтического эффекта нуждаются в более высоких дозах препарата.

Terra et al. также изучали воздействие полиморфизма гена β_1 -АР при систолической СН на эффективность лечения метопрололом [47]. На основании анализа показателей ремоделирования левого желудочка было определено, что при СН у носителей генотипа Arg389Arg и аллеля Gly49 отмечена большая эффективность препарата. В работе de Groote et al. разницы в эффективности лечения этим препаратом при застойной СН в зависимости от генотипа не установлено [15].

В работе Liggett et al. рассматривался вопрос эффективности применения буциндолола против плацебо у 1 040 пациентов с СН. Показано, что у лиц, гомозиготных по Arg389, которым назначали препарат, снижение уровня смертности составило 38% в сравнении с плацебо ($p = 0,03$). У носителей аллеля Gly389 разницы с плацебо в эффективности лечения не наблюдалось (табл. 2) [25].

Эффективность фармакотерапии при артериальной гипертензии в зависимости от полиморфизма гена β_1 -АР

У 60% пациентов с артериальной гипертензией (АГ) применение β -адреноблокаторов в монотерапии не вызывает адекватного гипотензивного действия [2]. Предполагается, что причина этого может заключаться в генетических

вариантах β -АР. Описаны два полиморфных маркера гена β_1 -АР, оказывающие значительное влияние на степень снижения артериального давления (АД) β -адреноблокаторами: Arg389Gly и Ser49Gly [17]. Лица, гомозиготные по Arg389, характеризуются удлинением сердечной паузы и повышенным показателем АД (АД \times размер сердца) по сравнению с гетерозиготными [18].

Связь этих типов полиморфизма с эффективностью снижения АД метопрололом в дозах от 5 до 200 мг 2 раза в сутки в течение недели исследовали у 40 пациентов с АГ, гипотензивный эффект оценивали по данным мониторинга АД [19]. У лиц, гомозиготных по Arg389, отмечено более эффективное снижение АД (в 3 раза) по сравнению с носителями Gly389 ($13,3 \pm 8,4$ против $4,5 \pm 8,2\%$). Более значимый эффект снижения АД получен при сочетании двух аллелей – Ser49Arg389/Ser49Arg389 ($14,7$ мм рт. ст. по сравнению с $0,5$ мм рт. ст. при Gly49Arg389/Ser49Gly389 генотипе) (табл. 2). В другом исследовании изучали зависимость гипотензивного эффекта атенолола в покое и при физической нагрузке (по данным парного нагрузочного теста) от полиморфизма Gly389Arg гена β_1 -АР [43]. Снижение систолического АД в покое оказалось значительно более выраженным у носителей аллеля Arg389 ($8,7 \pm 1,4$ против $0,2 \pm 1,7$ мм рт. ст., $p < 0,001$) (табл. 2). Аналогичным было также снижение среднего АД: $7,2 \pm 1,0$ против $20 \pm 1,7$ мм рт. ст. Реакция АД при физической нагрузке до и после приема препарата достоверно не отличалась [43].

Полиморфизм генов β_2 -АР

В промоторной и кодирующей областях гена β_2 -АР установлено 13 однонуклеотидных видов полиморфизма. Описаны четыре относительно распространенные гаплотипа из двенадцати возможных [22]. Для некоторых полиморфизмов показана межэтническая вариабельность в частоте аллелей: Gln27Glu у европейцев встречается с частотой 0,35, афроамериканцев – 0,21, китайцев – 0,07 (табл. 3) [22]. Для полиморфизма Arg16Gln межэтнические различия в частоте аллелей выражены в меньшей степени: у европейцев – 0,54, афроамериканцев – 0,51, китайцев – 0,41 (табл. 3). Полиморфизм Arg16Glu обуславливает 1-2% вариабельности АД. Полиморфизм 27Glu связан с повышением АД. У пациентов, гомозиготных по Glu/Glu, наблюдались более высокое АД и риск развития АГ по сравнению с теми, у кого присутствуют гомозиготы Gln27 (табл. 3) [12]. В других исследованиях данная ассоциация не обнаружена. Полиморфизмы Arg16Glu, Gln27Glu и Arg19Cys генов β_2 -АР является фактором риска развития ожирения (табл. 3) [22].

Проведены исследования полиморфизма гена β_2 -АР (Gln27Glu) при СН в связи с применением целипролола ($n = 80$) [21]. Срок наблюдения был достаточно продолжительным – более пяти месяцев. По окончании курса лечения больных разделили на две группы – с хорошим и недостаточным терапевтическим эффектом. Хорошим эффектом терапии считали увеличение фракции выброса более чем на 10% или фракции укорочения на 5%. Оказалось, что среди больных с хорошим эффектом лечения доля лиц, гомозиготных по 27Gln, была значительно ниже (27 против 63%) [21].

Таблица 2. Эффективность β -адреноблокаторов в зависимости от полиморфизма генов β -АР

Генотип/аллель	Препарат	Диагноз, n	Эффект	Авторы
β_1-АР				
Arg389Arg Gly389Gly	Метопролол	АГ (n = 40)	Снижение АД $13,3 \pm 8,4\%$ $4,5 \pm 8,2\%$ $14,7$ мм рт. ст.	Jochmann et al., 2005
Ser49Arg389/ Ser49Arg389/ Gly49Arg389/ Gly49Arg389			$0,5$ мм рт. ст.	
Arg389 Gly389	Атенолол	АГ (n = 120)	Снижение АД $8,7 \pm 1,4$ мм рт. ст. $0,2 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$)	Sofowora et al., 2003
Arg389 Gly389	Буциндолол vs плацебо	СН (n = 1 040)	Снижение уровня смертности на 38% Нет разницы в выживаемости	Liggett et al., 2006
Arg389 Gly389	Метопролол	СН (n = 600)	Нет разницы в выживаемости	MERIT-HF
β_2-АР				
Gln27 Glu27	Целипролол	СН (n = 80)	Увеличение фракции выброса > 10% и фракции укорочения на 5% Разница в выживаемости 27 и 63% соответственно	Kaye et al., 2003
Thr164Ile Thr164Thr	Дигоксин, диуретики, иАПФ, сартаны, антиаритмические препараты	СН II-IV ФК (n = 80)	Выживаемость (3 года) 42 и 76% соответственно	Liggett et al., 1998

Для двух других важных видов полиморфизма Arg16Gly и Gln27Glu функциональных изменений, связанных с АЦ, не отмечено, но показаны физиологические отличия в ответ на стимуляцию агонистами [22]. Это особенно важно в случае СН, когда уровень катехоламинов повышен и эффект их взаимодействия с β_2 -АР может отличаться в зависимости от генотипа [25]. Гомозиготы Gln27, характеризующиеся сниженной экспрессией гена по сравнению с Glu27, отличались более низкой выживаемостью, но разница между генотипами не была статистически достоверной. Такая же тенденция наблюдалась для генотипа Gly16 по сравнению с Arg16. Авторы предполагают, что комбинации трех полиморфных локусов могут оказывать синергический эффект на развитие СН [25].

Отмечают генетическую гетерогенность β_2 -АР в различных популяциях [28]. Каждый из исследованных типов полиморфизма отличался по функциональным характеристикам. Замена Thr на Ile (аминокислота 164) в четвертом экзоне трансмембранного связывающего домена ведет к снижению аффинности рецептора к катехоламинам и некоторым агонистам АР, базальной и стимулированной адреналином активности АЦ и нарушению стимулированной агонистами секвестрации. У пациентов с застойной СН и аллелем Ile164 отмечено достоверное снижение выживаемости и толерантности к физическим нагрузкам (табл. 3) [28]. У линии мышей, экспрессирующих Ile164, наблюдалось снижение паузы и стимулированной агонистами сократительной функции сердца по сравнению с «диким» типом Thr164 [6].

Обследовано 259 не состоявших в родстве пациентов с СН II-IV функциональных классов [25]. Больные подвергались агрессивной терапии, включавшей дигоксин,

диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II и антиаритмические препараты. Длительность наблюдения составляла более трех лет. При ухудшении состояния пациентов госпитализировали и вводили внутривенно инотропы (добутамин; милринон – тем, кто не отвечал на добутамин). Этиология СН классифицировалась как ишемическая или идиопатическая дилатационная кардиомиопатия. Поскольку частота встречаемости мутаций не отличалась, исследования были сконцентрированы на выяснении роли полиморфных локусов в прогрессировании СН. Выживаемость в первый год для лиц с Ile164 составила 42% по сравнению с 76% – для «дикого» типа (Thr164), $p = 0,019$ (табл. 2). Генотип Ile164 встречался только в гетерозиготном состоянии. Согласно кривой выживаемости Kaplan-Meier, носители мутантного аллеля имели более высокий риск смертности при трансплантации по сравнению с «диким» типом [24].

При лечении СН β -адреноблокаторы рекомендуется сочетать с иАПФ [2]. Эффективность терапии β -адреноблокаторами при СН связана с полиморфизмом инсерция/делеция (I/D) гена АПФ [1]. Увеличение концентрации ангиотензина II при DD генотипе может быть причиной повышения активности симпатической нервной системы. Пациенты с D аллелем лучше реагируют на фармакотерапию, снижающую активность симпатической нервной системы, то есть на β -адреноблокаторы. В исследовании SILVHIA установлено, что гипотензивный эффект атенолола зависит от полиморфизма гена ангиотензиногена G(-6)A и 235T аллеля этого гена, которые связаны с меньшей реакцией систолического АД в ответ на терапию атенололом. Степень снижения диастолического АД была достоверно большей у лиц, гомозиготных по инсерции гена АПФ [20].

Таблица 3. Частота и эффект аллелей генов β_2 -АР и β_3 -АР

Ген/аллель	Частота мутантного аллеля/автор	Эффект/автор
β_2 -АР Arg16Gly	0,51-0,66* (Xie et al., 1999) 0,51*** (Xie et al., 1999, 0,41*** (Xie et al., 1999)	Gly16 связан с повышением АД* (Gratze et al. 1999); Gly16 связан с АГ*** (Kotanko et al., 1997); *** (Ranade et al., 2001) Не связан с АГ* (Xie et al., 2000); *** (Xie et al., 2000)
β_2 -АР Gln27Glu	0,35* (Xie et al., 1999) 0,21*** (Xie et al., 1999) 0,07*** (Xie et al., 1999)	Glu27 не связан с АГ* (Xie et al., 2000); (Heckbert et al., 2003); ** (Heckbert et al., 2003); ** (Xie et al., 2000) Glu27 – связан с АГ* (Bray et al., 2000); Glu27 связан с ожирением (Large et al., 1997; Hellstron et al., 1999; Yamade et al., 1999; Ellsworth et al., 2002)
β_2 -АР Trp164Ile	0,05* (Reihnsaus et al., 1993)	Ile164 связан с уменьшением выживаемости при СН и толерантности к физическим нагрузкам, резким повышением ЧСС и уменьшением длительности систолы, идицированной тербуталином (Ligget et al., 1998; Wagoner et al., 2000; Brodde et al., 2001)
β_3 -АР Trp64Arg	0,08* (Walston et al., 1995) 0,10-0,12** (Walston et al., 1995, Lowe et al., 2001) 0,18*** (Kawamura et al., 2001)	* Trp64 связан с повышением чувствительности к прессорному эффекту норадреналина (Melis et al., 2002)

Примечания: * – европейская, ** – афроамериканская, *** – азиатская популяция.

Роль полиморфизма гена β_3 -АР

в развитии метаболических нарушений

Нарушение липидного обмена и метаболизма глюкозы является фактором риска развития ряда патологий (метаболического синдрома X, сахарного диабета 2-го типа), способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Экспрессия β_3 -АР отмечена, главным образом, в адипозной ткани. Функция этого подтипа рецепторов связана с регуляцией липогенеза и термогенеза. β_3 -АР также обнаружены в желудочно-кишечном тракте, где этот тип рецепторов регулирует релаксацию гладкомышечных клеток [22]. Частота встречаемости полиморфизма Trp64Arg в первой внутриклеточной петле β_3 -АР у афроамериканцев составляет 0,1, испанцев – 0,16, европейцев – 0,08, американцев японского происхождения – 0,18 (табл. 3) [22]. У гетерозиготных лиц отмечена повышенная чувствительность на прессорный эффект норадреналина по сравнению с пациентами, гомозиготными по Trp64. Спонтанная регуляция и стимулированная глюкозой секреция инсулина были снижены у Arg64 по сравнению с Trp64 в культуре клеток, экспрессирующих β_3 -АР. Walston et al. установили, что у лиц, гомозиготных по Arg64, секретруется меньше инсулина в ответ на инфузию глюкозы и присутствует более высокий уровень глюкозы натощак по сравнению с пациентами, гомозиготными по Trp64.

Этот эффект может отвечать за раннее развитие диабета 2-го типа (табл. 3) [48]. Другие исследователи не выявили такой взаимосвязи. Противоречивость результатов может быть связана с полом, возрастом и этническим происхождением, модифицирующими эффект этого полиморфизма. У женщин наблюдалась значительная связь полиморфизма Trp64Arg гена β_3 -АР и генотипа Н⁺/Н⁺ гена липопротеинлипазы с повышением индекса массы тела [4]. В исследовании Mentuccia et al. показано сильное взаимодействие Trp64Arg и полиморфизма Thr92Ala гена дейоденазы 2-го типа и влияние на повышение индекса массы тела [30]. Таким образом, установлено действие полиморфизма гена β_3 -АР в синергическом взаимодействии с другими генетическими вариантами на метаболизм липидов и развитие различных метаболических нарушений.

Альфа-адренорецепторы

Норадреналин и адреналин реализуют эффекты на сердечно-сосудистую систему через шесть различных α -АР: α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} .

Исследования, проводившиеся на трансгенной линии мышей, показали, что α -АР необходимы для физиологического роста в период постнатального развития сердца и адаптивного ответа на стрессорные факторы. Альфа-АР и β -АР модулируют ЧСС и инициируют физиологическую и патофизиологическую гипертрофию сердца [22].

Как известно, α_2 -АР регулируют высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний. Установлено несколько полиморфных локусов гена рецептора. Три подтипа α_2 -АР (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}), локализованные в разных хромосомах, отвечают за разные функциональные реакции. Агонисты α_{2A} -АР и α_{2C} -АР оказывают гипертензивное влияние, которое в первую очередь связывают со стимуляцией центральных пресинаптических рецепторов и снижением симпатической активности [13]. Как и α_{2A} -АР, α_{2C} -АР связаны со снижением симпатической активности центральной нервной системы (ЦНС), особенно при низком уровне стимуляции нервной активности. Влияние α_{2B} -АР на уровень АД реализуется не через центральные, а через периферические эффекты. Линия мышей, у которых отсутствует одна копия (α_{2B} -АР), резистентны к развитию солейндурованной гипертонии [9].

Альфа-1-адренорецепторы

Альфа-1-АР регулируют многие физиологические процессы, включая сокращение гладкой мускулатуры (сосудистый тонус), инотропные свойства миокарда и метаболизм глюкозы в печени. Каждый из подтипов α_1 -АР связывается с Gq и активирует фосфолипазу C, но отличается в проведении сигнала и регуляции экспрессии генов [22]. У человека α_{1A} -, α_{1B} - и α_{1D} -АР кодируются отдельными генами, локализованными в хромосомах 8, 5 и 20 соответственно.

Подтип α_{1A} -АР преобладает в сердце и артериях. Наиболее распространенным полиморфизмом является замена Arg492Cys (1441C → T). Среди афроамериканцев он составляет 30%, американцев европейского происхождения – 54% (табл. 4) [22]. В более ранних

исследованиях не установлена ассоциация этого типа полиморфизма с гипертензией, но последние исследования, включающие незначительную группу пациентов, показали, что у молодых здоровых людей с СС генотипом в позиции 1441 снижен PR-интервал на электрокардиограмме (ЭКГ) [41]. В исследовании принимало участие небольшое количество лиц (n = 16), поэтому для подтверждения или отрицания такой ассоциации необходимы дополнительные изучения.

Ген рецептора α_{1B} -АР расположен на длинном плече хромосомы 5 и относится к кластеру генов, связанных с АД. В кластер также входят гены β_2 -АР и ген

Таблица 4. Частота встречаемости и эффект аллелей генов α -АР

Ген/аллель	Частота аллеля/автор	Эффект/автор
α_{1A} -АР	0,54* (Xie et al., 1999)	Arg492 связан со снижением
Arg492Cys	0,30** (Xie et al., 1999)	PR-интервала на ЭКГ
	0,10*** (Shibata et al., 1996)	(Snapir et al., 2003)
α_{2A} -АР	0,004* (Small et al., 2000)	Lys251 связан с усилением
Asn251Lys	0,05** (Small et al., 2000)	стимулированного агонистом
		связывания с белком Gi
		(Kirstein et al., 2004)
α_{2A} -АР	0,18* (Li et al., 2006)	Связан с АГ (Lochette et al.,
Dral 3'UTR	0,31** (Li et al., 2006)	1995; Svetkey et al., 1996);
		с индуцированной катехола-
		минами агрегацией тромбо-
		цитов, повышением ЧСС,
		снижением уровня общего
		холестерина, глюкозы,
		HbA _{1c} и HbA _{1c}
		(Freeman et al., 1995)
α_{2A} -АР	0,27* (Bouchard et al., 1995)	Связан с накоплением жира
-1291C → G	0,66** (Bouchard et al., 1995)	(Garenc et al., 2002)
5'UTR		и абдоминальным ожирени-
		ем (Rosmond et al., 2002)
α_{2B} -АР	0,31* (Small et al., 2000)	Связан с повышением вазо-
Del301-303	0,12** (Small et al., 2000)	констрикции (Snapir et al.,
		2003); с фатальным
		острым инфарктом
		миокарда, риском внезапной
		смерти (Snapir et al., 2003);
		у гомозиготных лиц с АГ*
		(von Wörm et al., 2004);
		риском застойной
		СН** (Sivenius et al., 2001);
		с патогенезом ожирения
		(Sivenius et al., 2001)
α_{2C} -АР	0,04* (Small et al., 2001;	Влияет на связывание с Gi
Del322-325	Small et al., 2002)	под действием адреналина
	0,38-0,41**	и связан с нарушением инги-
	(Small et al., 2001;	бирования АЦ
	Small et al., 2002)	(Sivenius et al., 2001)
		В сочетании с полиморфиз-
		мом Gly389Arg гена β_1 -АР
		связан с более
		тяжелыми формами СН
		(Small et al., 2002)

Примечания: * – европейская, ** – афроамериканская,

*** – азиатская популяция.

рецептора допамина D₁. Стимуляция α_{1B} -АР вызывает вазоконстрикцию и повышение АД. Были идентифицированы два типа синонимических полиморфизма α_{1B} -АР в экзоне 2 (Phe178Ile и Gly183Gly), но связи этих типов полиморфизма с величиной систолического и диастолического АД не установлено [29].

Альфа-2-адренорецепторы

Различают три подтипа α_2 -АР. У человека гены, кодирующие α_{2A} , α_{2B} и α_{2C} , локализованы в 10, 2 и 4-й хромосомах соответственно. Альфа-2-АР взаимодействуют преимущественно с GTP-связывающим белком, что приводит к активации K⁺-каналов и ингибированию активности АЦ и открытия Ca²⁺-каналов. Этот тип АР может также быть вовлеченным в другие внутриклеточные сигналы, которые включают Na⁺/H⁺ обмен и активацию фосфолипаз A₂, C и D [13]. В отличие от α_{2A} -АР и α_{2C} -АР, которые локализованы пресинаптически, α_{2B} -АР имеют постсинаптическую локализацию.

Генетические варианты α_2 -АР связаны с сердечно-сосудистой патологией. Идентифицировано несколько типов полиморфизма гена α_{2A} -АР в 5'UTR, 3'UTR и в кодирующем участке гена (табл. 4).

При полиморфизме Asn251Lys (753C → G) наблюдается изменение функции рецептора, которая заключается в усилении агонистиндуцированного связывания с белком Gi [22]. В 5'UTR области установлен HhaI рестрикционный полиморфизм (-261G → A). Vsu361 не показал связи с АГ [44]. DraI-рестрикционный полиморфизм в области 3'UTR ассоциирован с АГ [46]. Freeman et al. обнаружили его связь с индуцированной катехоламинами агрегацией тромбоцитов, увеличением ЧСС, снижением экскреции натрия при лечении термальными нейтральными водами (табл. 4) [10]. Несмотря на то что среди 147 гипертоников с типом полиморфизма DraI не обнаружено связи с АД или семейной историей АГ, показана достоверная ассоциация его с нарушением метаболизма липидов и глюкозы – более низким HbA_{1C}, снижением уровня общего холестерина, тенденцией к снижению глюкозы, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (табл. 4). Эти результаты являются основанием для заключения, что этот полиморфизм отвечает за индивидуальные отличия в регуляции метаболизма глюкозы и липидов.

В последующих исследованиях было установлено, что α_{2A} -АР регулирует метаболизм липидов путем ингибирования мобилизации жирных кислот из адипозной ткани [31]. Gagenc et al. исследовали другой тип полиморфизма – α_{2A} -АР (-1291 C → G), локализованного в 5'UTR области гена, – и определили ассоциацию с накоплением жира (табл. 4) [11]. Показано существенное отличие в степени распространенности мутантного аллеля среди афроамериканцев (0,66) и лиц европейского происхождения (0,27) (табл. 4). Также установлены связь данного типа полиморфизма с большей толщиной жировой складки у мужчин и снижение этого показателя и абдоминального висцерального жира у женщин афроамериканского происхождения [11]. Эти данные свидетельствуют о роли полиморфизма гена α_{2A} -АР в склонности к накоплению

жировых отложений в абдоминальной области. Rosmond et al. оценивали влияние полиморфизма (-1291C → G) гена α_{2A} -АР на метаболизм липидов и плазменную концентрацию глюкозы, инсулина и некоторых гормонов в популяции Швеции [36]. У гетерозиготных лиц отмечены более высокие уровни глюкозы натощак и кортизола в слюне, стимулированные дексаметазоном. Возможно, полиморфизм -1291C → G изменяет функцию энхансера или регуляторного элемента, контролирующего экспрессию рецептора, что, в свою очередь, оказывает влияние на физиологический ответ.

Участок α_{2A} , содержащий повторы остатков Glu, может отличаться по их количеству. Heinonen et al. установили, что у лиц с ожирением, гомозиготных по аллелю Glu9/Glu9, по сравнению с длинным аллелем Glu12/Glu12, наблюдается более низкий базальный уровень метаболизма липидов [16]. Sivenius et al. исследовали влияние этого типа полиморфизма на массу тела у лиц с диабетом 2-го типа и без него и обнаружили, что короткий аллель ассоциировался с увеличением массы тела у лиц без диабета [37]. Японские ученые показали, что короткий аллель связан с достоверно более высоким индексом активности симпатической нервной системы и более низким – парасимпатической нервной системы [45]. В исследованиях Dionne et al. определено влияние взаимодействия между двумя типами полиморфизма Glu9/Glu12 гена α_{2B} -АР и Trp64Arg гена β_3 -АР на отложение жира у здоровых женщин [7].

Изменения в аминокислотном составе третьей внутриклеточной петли α_{2B} -АР вызывают существенные изменения в фосфорилировании и десенсibilизации G-протеинрецепторной киназы под действием агониста. Делеция по трем глутаминовым остаткам (Del301-303) в большей степени распространена среди американцев европейского происхождения (31%) по сравнению с афроамериканцами (12%) (табл. 4) [22]. Snapir et al. установили, что Del генотип не ассоциировался с гипертензией, но являлся фактором риска острых коронарных событий [42]. Значительная связь была показана между полиморфизмом Del и снижением потокзависимой вазодилатации плечевой и сонной артерий как индикатора доклинического атеросклероза. Помимо этого, установлена связь между полиморфизмом Del и резким повышением коронарного тока крови в ответ на инфузию адреналина (то есть повышением вазоконстрикции) (табл. 4). В дальнейших исследованиях было показано, что полиморфизм Del301-303 рецептора связан с фатальным острым инфарктом миокарда и повышенным риском внезапной смерти среди мужчин в возрасте до 55 лет [41]. Представляет интерес исследование влияния этого типа полиморфизма на терапевтический ответ.

Активация α_{2B} -АР, локализованных в гладкомышечных клетках сосудов, приводит к вазоконстрикции. У гомозиготных лиц по делеции 9 нуклеотидных пар, кодирующих 3 остатка глутаминовой кислоты (Glu301-Glu303) α_{2B} -АР, которая ведет к снижению стимулированной агонистом десенсibilизации и ассоциирована с риском инфаркта миокарда, внезапной

смертью, сужением коронарных сосудов, эндотелиальной дисфункцией и ожирением (табл. 4) [16, 37, 41]. Шведские ученые установили, что у лиц, гомозиготных по делеции, повышен риск раннего развития АГ [50]. Делеция 12 нуклеотидных пар в гене α_{2C} -АР приводит к снижению связывания рецептора с Gai [39]. У афроамериканцев, гомозиготных по делеции, повышен риск развития застойной СН [39].

Для катехоламинов α_2 -АР является клеточным рецептором. Последний экспрессируется многочисленными сайтами периферической симпатической нервной системы и ЦНС и может экспрессироваться отличительными от нервной периферическими тканями. В ЦНС α_{2C} -АР ингибирует высвобождение нейротрансмиттеров, таких как норадреналин, серотонин и допамин. Стимулирование рецепторов этого типа эндогенными катехоламинами или применение антагонистов модулирует давление, седативный, анальгезирующий эффекты и многие другие жизненно важные параметры [38].

Small et al. изучали полиморфизм Del322-325 гена α_{2C} -АР [39]. Делеция ассоциировалась с отсутствием четырех аминокислотных остатков Gly-Ala-Gly-Pro в третьей внутриклеточной петле рецептора и снижением аффинности связывания агониста. Отмечено значительное влияние этого полиморфизма на стимулированное адреналином связывание рецептора с Gi, что ведет к нарушению ингибирования АЦ (10 ± 3 против 73 ± 2,4% у «дикого» типа). Присутствие полиморфного рецептора приводит к значительному снижению связывания с промотором агониста, стимулированного MAP-киназой (на 71%) и продукцией инозитолфосфатов (на 60%). Del322-325 в 10 раз чаще встречается среди афроамериканцев по сравнению с европейцами (частота аллелей составляет 0,381 против 0,04) (табл. 4). Данный тип полиморфизма снижает передачу сигнала и, в связи со значительными отличиями распространенности, является фармакологическим и этногенетическим локусом и может быть основой для индивидуальных отличий в патофизиологии сердечно-сосудистой системы или ЦНС.

В исследованиях Regitz-Zagrosek et al. изучали влияние Del322-325 полиморфизма на выживаемость у 345 пациентов (популяция стран Центральной Европы) с дилатационной кардиомиопатией [34]. Период наблюдения составил около пяти лет: 99% пациентов получали иАПФ, 76% — β -адреноблокаторы, 60% — антагонисты альдостерона. Частота аллеля «дикого» типа составляла 96,38%, Del322-325 — 3,62%. Данный полиморфизм связан со снижением смертности среди пациентов на фоне приема β -адреноблокаторов. Эта ассоциация не зависела от возраста, пола, длительности заболевания, индекса массы тела, АД, фракции выброса, наличия злокачественной желудочковой аритмии. Носители данной мутации более склонны к симпатической гиперстимуляции по сравнению с носителями полноценного локуса, если β -АР не блокированы [34]. Авторы предполагают, что этот тип полиморфизма модифицирует активность адренергической системы, и пациенты имеют преимущества при лечении

β -адреноблокаторами. Также такой эффект обусловлен тем, что более 50% пациентов получали метопролол. Этот препарат ингибирует β_1 -АР и не влияет на активность β_2 -АР и α_1 -АР.

Small et al. исследовали влияние сочетанного полиморфизма генов β_1 -АР (Arg389Gly) и α_{2C} -АР (Del322-325) при застойной СН (табл. 4) [38]. Обследовано 159 пациентов, из них 78 афроамериканцев и 81 европеец. Контрольную группу составили 189 человек, из них 84 афроамериканца и 105 европейцев. Аллель Arg389 сам по себе не был связан с СН, но в комбинации с Del322-325 данная ассоциация обнаруживалась в подгруппе афроамериканцев. У этих пациентов частота делеции была выше по сравнению с контролем (0,615 против 0,411; $p < 0,001$).

Два типа рецепторов — $\alpha_{1A/C}$ -АР и α_{1B} -АР — причастны к физиологической гипертрофии сердца. В эксперименте на животных с двумя заблокированными генами показана ассоциация с худшим прогнозом при перегрузке давлением [9]. Таким образом, постоянная стимуляция α_1 -АР и β_2 -АР в условиях блокады β_1 -АР может объяснить положительный эффект Del322-325 гена α_{2C} -АР. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

В нескольких трайлах определялось взаимодействие полиморфизма генов АР на эффективность лечения β -адреноблокаторами. В исследовании Lobmeyer et al., в которое вошли 54 пациента с СН, гомозиготных одновременно по Arg389 гена ADRB2 и делеции (322-325) гена ADR2A2C, показано, что применение метопролола в большей степени улучшало фракцию выброса левого желудочка по сравнению с другими диплотипами [25].

Выводы

Полиморфизм генов АР влияет на патогенез СН, однако не все авторы отмечают данную ассоциацию. В работе Mathumala et al., в которой проведен метаанализ влияния полиморфизма ADRB на развитие СН, отмечается, что многие исследования включают небольшое число пациентов, поэтому они не являются проспективными. Это часто приводит к противоречивым результатам и требует проведения более масштабных исследований, учитывающих ген-генные и ген-средовые взаимодействия [28].

Полиморфные варианты генов β -АР часто связаны не только с фенотипическими особенностями сердечно-сосудистых заболеваний, но и с эффективностью β -адреноблокаторов. Понимание взаимодействия между генетическими вариантами очень важно для клинической фармакологии. Цель фармакогенетических исследований — разработка новой стратегии для оптимизации фармакотерапии и индивидуализации. Она позволит предъявлять более строгие требования к эффективности и безопасности β -адреноблокаторов. Довольно высокая степень распространенности в популяциях отдельных видов полиморфизма генов АР диктует необходимость в индивидуальных схемах лечения с учетом фармакогенома.

Список литературы находится в редакции.



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 трехразовым 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

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Антигипертензивные лекарственные средства в профилактике болезни Паркинсона

Гипотезы о наличии нейропротективного эффекта у блокаторов кальциевых каналов (БКК), как отметил в докладе Ч.Р. Мейер из Университетского госпиталя (Базель, Швейцария), существуют уже длительное время. Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое дегенеративное неврологическое заболевание, при котором происходит прогрессирующее разрушение и гибель дофаминовых нейронов в ЦНС, что проявляется нарушениями движения и тремором. Согласно данным Фонда имени Майкла Дж. Фокса, БП страдает около 1 млн человек в США и около 6 млн – во всем мире.

Ранее проводили исследования на грызунах и приматах, в ходе которых изучали влияние на развитие болезни различных антигипертензивных препаратов, таких как БКК, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, β-блокаторов.

В новом исследовании провели анализ влияния этих групп препаратов на развитие БП у людей. В нем приняли участие более 7 тыс. пациентов старше 40 лет, проживающих в Великобритании, большая часть которых принимала антигипертензивные препараты. Все участники были разделены на две приблизительно равные группы. В первую вошли пациенты с диагнозом БП, во вторую – без БП.

При анализе результатов выяснилось, что риск развития БП снизился на 23% у тех, кто принимал БКК, в то время как у принимавших другие антигипертензивные препараты

такой зависимости не выявлено. Снижение риска было значительным в подгруппе пациентов, принимавших БКК на протяжении 30-90 дней перед обследованием по поводу наличия БП. Среди женщин эта зависимость была более значительной, чем среди мужчин, но только в случае, если они принимали БКК более 30 дней. Наибольшее снижение риска отмечалось у пациентов старше 80 лет.

В докладе Ч.Р. Мейер подчеркнул необходимость более тщательно изучить механизмы воздействия БКК на снижение риска развития БП. Возможно, это приведет к появлению новой стратегии лечения, а также новых препаратов для профилактики и лечения этого заболевания. Также нужно проанализировать базы данных уже проведенных исследований в этой области для подтверждения имеющихся результатов, чтобы решить, являются ли необходимыми дальнейшие исследования.

Р. Сакко, профессор кафедры неврологии при Университете Майами, отметил, что при проведении исследования был использован такой тип анализа, который может привести к ошибочным суждениям. Однако в настоящее время уже имеются результаты некоторых исследований, изучавших влияние БКК при сочетании болезни Альцгеймера и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

<http://www.nlm.nih.gov>

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.bhfc.com.ua

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

Медикаментозне та хірургічне лікування гострого коронарного синдрому

Дослідження, проведені протягом останніх десятиліть, дозволили зрозуміти і значною мірою розкрити складні механізми виникнення гострого коронарного синдрому (ГКС): останній зумовлений гострим або підгострим первинним зменшенням постачання міокарда киснем, яке провокується розривом атеросклеротичної бляшки, асоційованим із запаленням, тромбозом, вазоконстрикцією та мікроемболізацією. Тому комплексний підхід у лікуванні ГКС є дуже важливим, і вплив на вищезазначені процеси повинен проводитись одночасно на декількох рівнях, а комбінована терапія сьогодні – найбільш адекватна стратегія лікування. Але застосування препаратів різних фармакологічних груп потребує правильної оцінки і повинне базуватися на даних доказової медицини.

Згідно з даними європейських реєстрів ACS-I і ACS-II, частота призначення оптимальної медикаментозної терапії, яка включала β-блокатори, антиагреганти, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, статини, збільшилась протягом 2001-2004 рр.: статинів – із 53% (ACS-I) до 80% (ACS-II), клопідогрелю – з 29 до 61% відповідно. Частота проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) зросла з 25 до 37%, включно зі стентуванням – з 18% (ACS-I) до 34% (ACS-II). CRUSADE демонструє аналогічні показники. Так, ЧКВ становить 37%, аортокоронарне шунтування (АКШ) – 12%. Призначення медикаментозної терапії при виписці з лікарні приблизно такі ж: аспірин – у 90% випадків, β-блокатори – у 83%, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту – у 61%, статини – у 79%, клопідогрелю – у 56%. Ці дані свідчать про те, що існує необхідність у чіткій регламентації призначень різноманітних медикаментозних та хірургічних методів лікування.

У статті наведені рекомендації, які максимально відповідають останнім нормативним документам Європейського товариства кардіологів за 2007 р. (табл. 1).

Протишемічні засоби

Протишемічні засоби зменшують споживання міокардом кисню через зниження частоти серцевого ритму та артеріального тиску чи послаблення скоротливості лівого шлуночка (ЛШ) або викликають вазодилатацію.

Бета-блокатори

Існують докази сприятливих ефектів при нестабільній стенокардії (НС), які базуються на результатах невеликих рандомізованих досліджень, патофізіологічних міркуваннях та екстраполяції досвіду лікування стабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда (ІМ). Бета-блокатори – конкурентні інгібітори ефектів циркулюючих катехоламінів. При НС первинні ефекти β-блокаторів зумовлені їх впливом на β₁-рецептори та зменшенням споживання міокардом кисню.

Згідно з даними метааналізу, лікування β-блокаторами асоціюється зі зменшенням на 13% ризику прогресування до гострого ІМ [1]. Крім того, у ході рандомізованих досліджень доведено достовірний ефект β-блокаторів на смертність при гострому ІМ [2]. Їх рекомендують при ГКС за відсутності протипоказань; у пацієнтів груп високого ризику перевагу надають внутрішньовенному шляху введення (рівень доказовості В). Немає якихось переконливих даних про те, що певний препарат групи β-блокаторів більш ефективний при НС. Якщо імовірність виникнення побічних ефектів висока, зокрема при фонівому легеневому захворюванні або дисфункції ЛШ, на початку лікування частіше обирають короткодійний препарат. Початок парентеральної терапії β-блокаторами вимагає ретельного контролю функції життєво важливих органів і, бажано, тривалого моніторингу ЕКГ. Потім переходять на пероральний

Таблиця 1. Класи та рівні доказовості

Класи доказовості	Ознаки
I	Доказ і/або загальна домовленість, що дане лікування або процедура вигідні, корисні й ефективні
II	Суперечлива ознака і/або розбіжність у міркуваннях на користь співвідношення повноцінність/ефективність даного лікування або процедури
IIa	Вагомість ознаки/міркування на користь повноцінності/ефективності лікування або процедури
IIb	Повноцінність/ефективність менш встановлена ознакою/міркуванням
III	Ознака чи загальна домовленість про те, що дане лікування або процедура не корисні/ефективні, а інколи шкідливі
Рівні доказовості	Ознаки
A	Дані отримані в ході багаторазових рандомізованих клінічних досліджень та метааналізів
B	Дані отримані в ході одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих трайлів
C	Консенсус експертів і/або підтвердження невеликих чи ретроспективних досліджень, реєстрів

прийом β -блокаторів із метою досягнення цільової частоти серцевих скорочень 50-60 уд./хв. Протипоказаннями до призначення β -блокаторів є тяжкі порушення атріовентрикулярної провідності, анамнестичні вказівки про астму або гостру дисфункцію ЛШ.

Нітрати

Застосування нітратів при НС базується переважно на патофізіологічних міркуваннях та клінічному досвіді. Сприятливий ефект нітратів та препаратів інших класів, таких як сидноніміни, пов'язаний із їхнім впливом на периферичний та коронарний кровообіг. Передусім терапевтична дія нітратів визначається ефектом венодилатації, зменшенням переднавантаження та кінцево-діастолічного об'єму ЛШ, що веде до зменшення споживання міокардом кисню. Крім того, нітрати розширюють нормальні та атеросклеротично змінені коронарні артерії, збільшують коронарний колатеральний кровотік та пригнічують агрегацію тромбоцитів.

Дослідження ефективності нітратів при НС були малими за обсягом і носили характер спостережень [3, 4, 5]. До цього часу не проводили рандомізованих контрольованих плацебо досліджень, у яких було б доведено сприятливий ефект даного класу препаратів у зменненні симптомів і кількості несприятливих серцевих подій, а також відмінності різних способів введення нітратів (внутрішньовенного, перорального, букального) щодо зменшення клінічних симптомів.

У пацієнтів із ГКС, яким потрібна госпіталізація, за відсутності протипоказань слід розглянути необхідність внутрішньовенного введення нітратів (рівень доказовості С). Дозу слід титрувати до зникнення симптомів або до появи побічних ефектів (особливо головного болю або гіпотензії). Обмеженням для пролонгованої терапії нітратами є феномен толерантності, який залежить від призначеної дози та тривалості лікування.

Після досягнення клінічного ефекту внутрішньовенне введення нітратів можна замінити альтернативними методами не парентеральним способом з достатніми інтервалами між прийомами препарату. Інший можливий шлях пов'язаний із застосуванням ніtratoподібних засобів, таких як сидноніміни та активатори калієвих каналів.

Блокатори кальцієвих каналів

Блокатори кальцієвих каналів (БКК) – вазодилатуючі препарати. Крім того, вони безпосередньо впливають на атріовентрикулярне проведення імпульсів і частоту серцевих скорочень. За хімічною структурою і фармакологічними ефектами розрізняють три підкласи БКК: дигідропіридини (похідні ніфедипіну), бензотіазепіни (похідні дилтіазему) і фенілалкіламіни (похідні верапамілу). Препарати кожного підкласу відрізняються за своєю вазодилатуючою дією, здатністю пригнічувати скоротливу функцію міокарда і сповільнювати атріовентрикулярне проведення імпульсів. Атріовентрикулярну блокаду можуть викликати фенілалкіламіни. Ніфедипін і амлодипін викликають найбільш виражену дилатацію периферичних артерій, тоді як дилтіазем характеризується найслабшим вазодилатуючим ефектом. Усі підкласи забезпечують подібну коронарну вазодилатацію.

У ході кількох рандомізованих клінічних досліджень встановлено, що БКК загалом ефективні щодо зменшення симптомів у пацієнтів із НС, причому їх ефект подібний до β -блокаторів [6, 7]. При порівнянні ніфедипіну і метопрололу виявилось, що при лікуванні ніфедипіном є тенденція до збільшення ризику ІМ або повторної стенокардії, тоді як при застосуванні метопрололу або комбінації двох препаратів частота цих подій зменшилася. В одному дослідженні пацієнтам із НС протягом 51 тижня після виписки призначали β -блокатори або дилтіазем. На тлі терапії дилтіаземом спостерігали невірогідне збільшення ризику смерті (33 проти 20%) і повторної госпіталізації. Втім, у ході інших досліджень виявлено незначний сприятливий ефект препарату.

Метааналіз ефектів БКК у пацієнтів із НС дозволяє припустити, що ці препарати не запобігають розвитку гострого ІМ і не зменшують смертність. Зокрема, застосування короткодійного ніфедипіну може асоціюватися з залежним від дози негативним впливом на рівень смертності у пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС). З іншого боку, існують докази захисного впливу дилтіазему і верапамілу при ІМ без елевачії сегмента ST (рівень доказовості С) [8].

БКК забезпечують зменшення симптомів у пацієнтів, які вже отримують нітрати і β -блокатори; їх призначення доцільне у деяких хворих із протипоказаннями до β -блокаторів, а також при варіантній стенокардії. Ніфедипін та інші дигідропіридини не повинні застосовуватися без супутньої терапії β -блокаторами. При вираженій дисфункції ЛШ або порушеннях атріовентрикулярного проведення імпульсів потрібно уникати застосування препаратів групи БКК.

Рекомендації щодо застосування протиішемічних препаратів

Бета-блокатори рекомендовані за відсутності протипоказань, особливо за наявності гіпертензії або тахікардії (клас I, рівень доказовості B).

Внутрішньовенні або пероральні нітрати застосовують для лікування ангінозних атак (клас I, рівень доказовості C).

БКК призначають як симптоматичну терапію додатково до нітратів і β -блокаторів або у пацієнтів із протипоказаннями до β -блокаторів, або в підгрупах із вазоспастичною стенокардією (клас I, рівень доказовості B).

Ніфедипін чи інші дигідропіридинові препарати не застосовують (клас III, рівень доказовості B), особливо в комбінації з β -блокаторами.

Антитромботичні препарати

Внутрішньокоронарний тромбоз має суттєве значення у патогенезі ГКС. Запобігти формуванню тромбу і сприяти його розчиненню можуть такі групи препаратів (табл. 2):

- інгібітори тромбіну: прямі (гірудин) і непрямі (нефракціонований гепарин [НФГ], низькомолекулярний гепарин [НМГ]);
- антитромбоцитарні засоби (аспірин, тиклопідин, інгібітори глікопротеїнових [GP] рецепторів П₂/ІІа);
- фібринолітичні засоби.

ЛЕКЦІЯ

Таблиця 2. Антитромботичні препарати та їх дозування у хворих із ГКС

Антитромботичні препарати	Первинне призначення	Підтримуюча терапія	Примітка
Аспірин	160-325 мг/добу	75-100 мг/добу	Форма не розчинна у кишечнику
Клопідогрель	300 (600) мг/добу	75 мг/добу	-
Фондапаринукс	2,5 мг/добу підшкірно	-	-
Еноксапарин	1 мг/кг підшкірно двічі на добу	-	-
Дальтепарин	120 МО/кг двічі на добу	-	-
Надропарин	86 МО/кг двічі на добу	-	-
НФГ	60-70 од./кг (max 5 000 МО/год) внутрішньовенно болюсно	12-15 МО/кг/год (max 1 000 МО/год)	Підтримуючи аРТТ у 1,5-2,5 раза вище контрольного значення
Бівалірудин	0,1 мг/кг внутрішньовенно болюсно	0,25 мг/кг/год	Додаткове внутрішньовенне болюсне введення 0,5 мг/кг та інфузія у підвищеній дозі 1,75 мг/кг/год перед проведенням ЧКВ
Абциксимаб	0,25 мг/кг	0,125 мг/кг/хв (max 10 мг/хв) протягом 12-24 год	-
Ептіфібатид	180 мг/кг	2,0 мг/кг/ хв протягом 72-96 год	-
Тирофібан	0,4 мг/кг/хв протягом 30 хв	0,10 мг/кг/хв протягом 48-96 год	-

Інгібітори тромбіну

Нефракціонований гепарин у попередніх рекомендаціях щодо лікування НС та ІМ без елевації сегмента ST визнаний як засіб вибору при проведенні анти-тромбінової терапії. Однак докази ефективності НФГ менш переконливі, ніж для інших стратегій лікування. У клінічній практиці підтримання терапевтичного анти-тромбінового контролю утруднене через непередбачувані рівні зв'язування НФГ із білками плазми крові. Крім того, він характеризується обмеженою ефективністю у разі, коли тромбін багатий на тромбоцити та пов'язаний зі згустками.

Недоліки НФГ:

1. Препарат зв'язується з білками плазми крові, адсорбується на поверхні ендотеліальних клітин, фагоцитуються макрофагами і як результат – втрата біологічної активності введеного НФГ і погана передбачуваність антикоагулянтного ефекту.

2. Перед призначенням гепарину з лікувальною метою необхідно провести ретельний індивідуальний лабораторний контроль (у ході великого дослідження ТІМІ 9В було встановлено, що при внутрішньовенному введенні НФГ активованій частковий тромбопластиновий час знаходився в терапевтичних межах приблизно 30% протягом доби).

3. На практиці важко здійснювати безперервну внутрішньовенну інфузію препарату протягом 48-72 год.

4. Тромбоцитарний фактор IV здатен інактивувати НФГ, крім того, тромбоцити мають здатність зв'язувати фактор Ха і, таким чином, захищати його від дії гепарину.

5. Молекула гепарину великих розмірів, тому препарат не здатен інактивувати тромбін, зв'язаний з фібрином і субендотеліальними структурами, і, таким чином, не може активно протидіяти фібриноутворенню у місці розриву бляшки.

6. Гепарин здатен посилювати агрегацію тромбоцитів під впливом різних індукторів, за винятком тромбіну.

7. При НС застосування НФГ із підтримкою активованого часткового тромбопластинового часу удвічі вище контрольного значення супроводжується швидким зниженням рівня фібринопептиду А, однак зниження рівня фрагментів протромбіну 1 + 2 не відбувається. Таким чином, зменшуючи активність тромбіну, гепарин не впливає на його утворення і ризик тромбозу під час терапії.

8. Дія НФГ відбувається тільки протягом його безперервної внутрішньовенної інфузії, після її припинення спостерігається реактивація процесу тромбоутворення, що може призвести до розвитку ІМ.

9. Частота імунної тромбоцитопенії на тлі введення НФГ складає 1-3%, її виникнення пов'язане з появою антитіл до гепарину і компонентів мембрани тромбоцитів, які їх активують і викликають розповсюджений тромбоз мікросудин; сама тромбоцитопенія носить другорядний характер і виникає в результаті використання тромбоцитів у тромбах.

10. За відсутності аспірину лікування НФГ асоціюється з нижчою частотою виникнення рефрактерної стенокардії, ІМ і смерті порівняно з плацебо (зниження ризику на 29%), тоді як аспірин знизив ризик порівняно з плацебо на 56%. Комбінація аспірину та НФГ не мала вірогідно більшого захисного ефекту, ніж монотерапія аспірином [9]. Початковий захисний ефект НФГ втрачався після припинення терапії (феномен рикошету). Доказів стійкого захисного ефекту гепарину не встановлено.

Згідно з даними метааналізу ефектів НФГ 6 рандомізованих досліджень у доповнення до терапії аспірином у пацієнтів із НС, частота смерті або ІМ у групі аспірину з НФГ становила 7,9%, в групі аспірину – 10,3% (абсолютне зниження ризику на 2,4%; співвідношення ризику 0,74; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,5-1,09, $p = 0,10$) (рівень доказовості В) [10]. Ці результати не дозволяють впевнено говорити про доцільність призначення НФГ при доповненні до аспірину. Втім, великих за обсягом досліджень до цього часу не проведено. Незважаючи на це, у клінічних настановах рекомендують застосовувати стратегію сумісного призначення НФГ із аспірином, що можна розцінювати як прагматичну екстраполяцію існуючих доказів.

Низькомолекулярні гепарини характеризуються посиленою активністю проти фактора Ха порівняно з НФГ, які впливають на антифактор IIa (антитромбінова активність). Крім того, НМГ менш чутливі до тромбоцитарного фактора IV і мають більш передбачуваний антикоагулянтний ефект із меншою імовірністю виникнення тромбоцитопенії.

Переваги НМГ:

1. Значно краща порівняно з НФГ передбачуваність антитромботичного ефекту, оскільки відсутня властивість зв'язування з білками плазми крові і мембранами ендотеліоцитів, відповідно терапія НМГ не потребує ретельного індивідуального лабораторного контролю.

2. Велика біодоступність (до 90% після глибокої підшкірної ін'єкції), що дозволяє призначати їх підшкірно не тільки з профілактичною, але й з лікувальною метою.

ЛЕКЦІЯ

3. Більш подовжена антитромботична активність порівнянно з НФГ (період напіввиведення після внутрішньовенного введення – більше 4,5 год і 50-60 хв відповідно) з можливістю призначення 1-2 рази на добу.

Ці препарати можна призначати підшкірно, виходячи з дози, яка залежить від маси тіла пацієнта; при цьому не вимагається лабораторний контроль. Різні НМГ характеризуються подібною активністю у запобіганні та лікуванні венозного тромбозу, незважаючи на деякі відмінності фармакології та періоду півжиття.

У кількох рандомізованих дослідженнях порівнювали ефективність різних НМГ і НФГ. Метааналіз цих досліджень не дозволив отримати переконливі докази відмінності безпеки та ефективності між цими різновидами гепаринів [11]. Це свідчить про те, що тривале застосування НМГ асоціювалося з істотним підвищенням ризику великих кровотеч (співвідношення ризику 2,26; 95% ДІ 1,63-3,41; $p < 0,0001$). Проте подальші дослідження змінили точку зору на ефективність НМГ. Існують переконливі докази того, що у пацієнтів, які отримують аспірин, НМГ ефективніші ніж плацебо (рівень доказовості А). У ході двох досліджень отримано дані на користь НМГ (еноксапарину) порівняно з НФГ при призначенні на початку лікування [12, 13].

Оскільки у хворих, яким вводять НМГ, складно визначити рівень активності антикоагулянту (наприклад, визначити час відносної активації тромбопластину [aPTT] або активований час згортання крові), то кардіологи відділень інтенсивної терапії з пересторогою ставляться до заміни НФГ НМГ для хворих, яким заплановане виконання катетеризації з можливим ЧКВ.

У дослідженні NICE-1 внутрішньовенне введення еноксапарину (1,0 мг/кг) проводили 828 хворим із подальшим контролем після елективної ангіопластики без внутрішньовенного введення інгібітора GP рецепторів Пв/Ша. Частота кровотеч (1,1% – для великих і 6,2% – для малих кровотеч через 30 днів) співвідносилася з частотою, отриманою в попередніх дослідженнях, в яких пацієнтам вводили НФГ [14]. Крім того, порівняння

НМГ із НФГ проводили в 4 великомасштабних рандомізованих дослідженнях (рис. 1).

У дослідженні FRIC (фрагмін при ГКС) 1 482 хворим із НС або ІМ без підйому сегмента ST вводили дальтепарин натрій (120 МО/кг/день підшкірно) або НФГ протягом 6 днів. З 6-го по 45-й день пацієнти були знову рандомізовані на групи дальтепарину натрію (подвійна сліпа фаза) у дозі 120 МО/кг/день однократно та плацебо. Протягом першого етапу дослідження ризик летального результату, розвитку ІМ або повторної стенокардії був недостовірно вище при використанні дальтепарину натрію порівняно з НФГ (9,3 порівняно з 7,65%, $p = 0,33$), а ризик летального результату або розвитку ІМ не змінювався (3,9 порівняно з 3,6%, $p = 0,8$). Частота летальних результатів при використанні дальтепарину натрію порівняно з НФГ також була дещо вища (1,5 і 0,4% відповідно, $p = 0,057$). Із 6-го по 45-й день частота летального результату, розвитку ІМ або повторної стенокардії співставлялась у групах дальтепарину натрію і плацебо.

У дослідженні ESSENCE еноксапарин (1 мг/кг двічі на добу підшкірно) порівнювали з НФГ (5 000 од. болюсно) з наступною інфузією та корекцією дозування за показником aPTT в межах 55-86 с і введенням протягом 2-8 днів (середня тривалість в обох групах 2,6 дня). При використанні НФГ необхідне значення aPTT було досягнуте в період 12-24 годин лише у 46% хворих. Комплексний показник, який включав смертність, розвиток ІМ або повторну стенокардію, знижувався при використанні еноксапарину порівняно з НФГ на 16,2% через 14 днів (19,8 і 16,6% відповідно, $p = 0,019$) і на 19% через 30 днів (23,3 проти 19,8%, $p = 0,017$). Рівень смертності не змінювався, а частота летальних результатів і розвитку ІМ знизилася на 29% ($p = 0,06$) через 14 днів і на 26% ($p = 0,08$) через 30 днів відповідно.

У дослідженні TIMI 11B 3 910 хворих із ГКС були рандомізовані на групи еноксапарину (30 мг внутрішньовенно болюсно, потім по 1 мг/кг підшкірно через кожні 12 годин) та НФГ (70 од./кг болюсно, потім інфузія 15 од./кг/год із корекцією дози до досягнення aPTT вище первинної в 1,5-2,5 рази). Після лікування пацієнтів

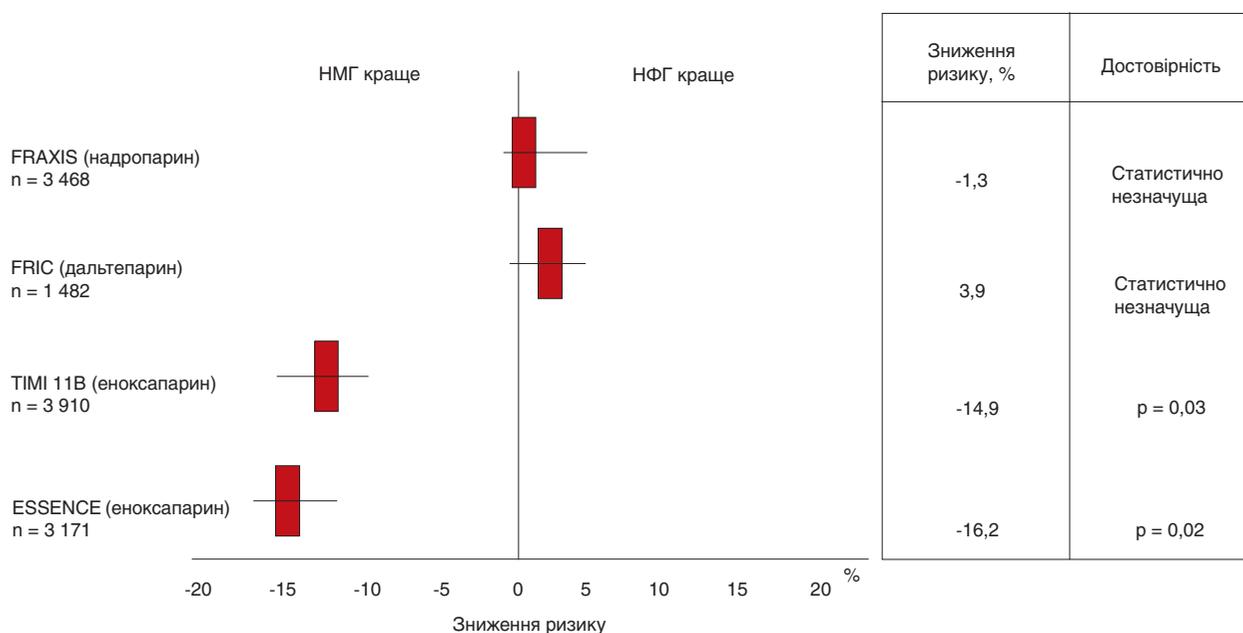


Рис. 1. Результати 4 досліджень ефективності гепаринів при ГКС

переводили на амбулаторне лікування, під час якого тим, кому раніше вводили НФГ, двічі на добу призначали еноксапарин або плацебо. Ця стадія дослідження була рандомізованою з двійним сліпим контролем. Еноксапарин вводили 4,6 днів, а НФГ – 3 дні. Комплексний показник, який включав смертність, частоту виникнення ІМ і необхідність в ургентній реваскуляризації (кількість приступів повторної стенокардії, яка потребує невідкладного проведення коронарної реваскуляризації в період госпіталізації або після виписки, що призводило до повторної госпіталізації та проведення коронарної реваскуляризації) знижувався на 8-му добу з 14,5 до 12,4% ($p = 0,048$); через 43 дні – з 19,6 до 17,3% ($p = 0,048$). Смертність або частота виникнення ІМ через 14 днів знижувалася з 6,9 до 5,7% ($p = 0,114$), через 43 дні – з 8,9 до 7,9% ($p = 0,27$). Амбулаторне лікування не мало суттєвих переваг, більше того, при його проведенні ризик сильної кровотечі достовірно підвищувався. Застосування еноксапарину як при стаціонарному, так і при амбулаторному лікуванні супроводжувалося також підвищенням ризику невеликих кровотеч.

У дослідженні FRAXIS, в якому 3 468 хворих із ГКС були розділені на 3 групи, порівнювали ефективність надропарину (вводили протягом 6 або 14 днів) з НФГ у якості контролю. Комплексний показник (смертність, частота виникнення ІМ або рефрактерна стенокардія) через 14 днів становив 18,1% в групі НФГ, 17,8% і 20,0% у групах хворих, яким вводили надропарин протягом 6 і 14 днів відповідно. Через 3 місяці цей показник становив 22,2; 22,3 і 26,2% відповідно ($p < 0,03$). В осіб, які приймали надропарин, протягом усього дослідження збільшувався рівень смертності та підвищувався комплексний показник.

Таким чином, у двох дослідженнях із застосуванням еноксапарину була продемонстрована перевага препарату порівняно з НФГ, а у двох інших (з використанням дальтепарину натрію та надропарину) не були вказані відмінності або виявлені негативні тенденції. Такі різні результати пояснюються рядом причин – відмінності в групах хворих, типі дослідження, дозуваннях гепарину, властивостей різних НМГ (відмінності в молекулярній масі та співвідношенні антифакторів Ха і Па), а також іншим неідентифікованим впливом. При метааналізі результатів 2 досліджень із застосуванням еноксапарину, в яких узяв участь 7 081 хворий, виявлено статистично достовірне зниження (приблизно на 20%) показника смертності, частоти виникнення ІМ або потреби в терміновій реваскуляризації на 2, 8, 14 і 43-й день і для показника смертності або частоти розвитку ІМ на 8, 14 і 43-й день. На 8, 14 і 43-й день також визначалася тенденція до зниження смертності.

У дослідженнях FRISC, FRISC II, FRIC, TIMI 11B оцінювали можливі переваги тривалого застосування НМГ після виписки з лікарні. В перших трьох дослідженнях не вдалося продемонструвати такого лікування після гострої фази захворювання. В дослідженні FRISC з 6-го по 35-й або 45-й день вводили менші дози дальтепарину натрію; в дослідженні FRIC хворих після первинного 6-денного лікування повторно рандомізували на групи для додаткового введення дальтепарину натрію протягом 40 днів. У дослідженні TIMI 11B період амбулаторного лікування становив 5-6 тижнів, а

у FRAXIS – 1 тиждень. У дослідженні FRISC II дальтепарин натрій вводили всім хворим мінімум 5 днів. Потім пацієнти були рандомізовані на групи плацебо і дальтепарину натрію двічі на добу протягом 90 днів. При аналізі результатів досліджень виявлено значне зниження в групі дальтепарину натрію комплексного показника, який включав смертність і частоту виникнення ІМ, через 30 днів (3,1 порівняно з 5,9%, $p = 0,002$), але не через 3 місяці (6,7 порівняно з 8,0%, $p = 0,17$). Показник, який характеризував смертність, частоту виникнення ІМ або частоту реваскуляризації протягом усього періоду лікування, зменшився через 3 місяці (29,1 порівняно з 33,4%, $p = 0,031$). Переваги тривалого застосування дальтепарину натрію відмічалися лише у тих хворих, які відповідали на лікування і в яких на початку дослідження визначалося підвищення рівня тропоніну Т. Ці результати можуть бути одним із показників для тривалого застосування НМГ у деяких пацієнтів, які підлягають лікуванню та для яких відкладено проведення ангіографії.

Отже, невідкладне застосування НМГ не менш ефективно, ніж НФГ (рівень доказовості А). Втім, еноксапарин мав переваги над НФГ у двох дослідженнях (за комбінованою кінцевою точкою – сумою випадків смерті, ІМ та повторної стенокардії).

НМГ мають істотні переваги, які полягають у простоті призначення, більш стійких антитромбінових ефектах, відсутності потреби у моніторингу, а також подібному до НФГ профілю безпеки застосування. Спостереження дозволяють припускати подібність профілю безпеки НМГ і НФГ при застосуванні разом з інгібіторами GP рецепторів П₂/П₁a (NICE, 2000). Помірне за обсягом дослідження, в якому взяли участь 750 пацієнтів, свідчить про кращу ефективність та безпеку еноксапарину порівняно з НФГ у пацієнтів, які також отримували ептіфібатид. Однак докази на користь тривалого амбулаторного застосування НМГ менш переконливі.

Селективні інгібітори фактора Ха, яскравим представником яких є синтетичний пентасахарид – фондапаринукс, який досліджують протягом останніх кількох років [15, 16]. В OASIS-5 порівнювали ефективність фондапаринуксу в дозі 2,5 мг підшкірно один раз на день з еноксапарином – 1 мг/кг двічі на день протягом 8 днів (у середньому 5,2 доби). Первинні кінцеві точки (смерть, ІМ або стійка ішемія) на 9-й день зафіксовані однаково часто – 5,7% у групі еноксапарину та 5,8% – фондапаринуксу, але частота великих кровотеч у групі фондапаринуксу була майже удвічі менша – 2,2 проти 4,1% відповідно ($p < 0,001$). Таким чином, комбінована кінцева точка визначалася достовірно частіше у групі еноксапарину – 9,0 проти 7,3% ($p < 0,001$). На 30-й день спостерігалася менша частота смерті у групі фондапаринуксу – 2,9 проти 3,5% ($p < 0,02$), така ж тенденція існувала через 6 місяців після ГКС – смертність у групах фондапаринуксу й еноксапарину становила 5,8 проти 6,5% відповідно ($p < 0,05$). Комбінована кінцева точка (смерть, ІМ або інсульт через 6 місяців) також була менша при застосуванні фондапаринуксу (11,3 проти 12,5%, $p < 0,007$).

Прямий інгібітор тромбіну вивчався у дослідженні GUSTO П₂, в якому оцінювали ефективність гірудину і гепарину у пацієнтів із ГКС, котрі не отримували тромболітичних засобів [17]. Сприятливі наслідки терапії

гірудином спостерігали в ранні терміни (через 24 години і 7 днів), але на 30-й день відмінність між клінічними групами не була статистично вагомою.

У дослідженні OASIS-2 оцінювали ефективність вищої дози гірудину протягом 72 годин порівняно з НФГ [18]. Первинною кінцевою точкою була смерть від серцево-судинних причин або ІМ через 7 днів (4,2% пацієнтів групи НФГ і 3,6% групи гірудину; $p = 0,077$). Ефект лікування досягався протягом перших 72 годин (відносний ризик 0,76; 95% ДІ 0,59-0,99). Кількість кровотеч, які вимагали трансфузій рідини, збільшилася (1,2 проти 0,7%), але кількість загрозливих для життя кровотеч або інсультів не зросла.

Комбінований аналіз результатів досліджень OASIS-1, OASIS-2 і GUSTO IIb вказує на те, що ризик серцево-судинної смерті або ІМ зменшився на 22% через 72 години, на 17% – через 7 днів і на 10% – через 35 днів із початку лікування (рівень доказовості В). Результати статистично достовірні через 72 години і 7 днів і характеризуються граничною вірогідністю через 35 днів ($p = 0,057$). Гірудин визнали як засіб лікування пацієнтів із гепарин-індукованою тромбоцитопенією, але до цього часу препарат не отримав офіційного дозволу для лікування ГКС.

Ефективність ще одного прямого інгібітора тромбіну – бівалірудину – порівняно з НФГ вивчали у хворих, яким проводили перкутанні втручання [19]. виявлена достовірно менша частота великих кардіальних ускладнень (смерть, ІМ, повторні реваскуляризації) у групі бівалірудину (6,2 проти 7,9%, $p < 0,039$) та частота кровотеч (3,5 та 9,3% відповідно, $p < 0,001$) на 7-й день дослідження. Таким чином, бівалірудин розглядається як альтернативна ургентна антикоагулянтна терапія при проведенні ЧКВ.

У дослідженні ACUTY порівнювали ефективність 3 медикаментозних стратегій у хворих із ГКС середнього та високого ризику, більшості з яких була проведена ЧКВ (56,3%) та АКШ (11,1%) [20]. На 30-й день порівнювали частоту великих коронарних подій (смерті від будь-якої причини, ІМ або позапланову реваскуляризацію внаслідок повторної ішемії та частоту кровотеч на тлі терапії НФГ або НМГ у комбінації з інгібіторами GP рецепторів IIb/IIIa (4 603 хворих); бівалірудин з інгібіторами GP рецепторів IIb/IIIa (4 604 хворих); монотерапія бівалірудином (4 612 хворих). Різниця у частоті кардіальних ускладнень у трьох групах не відмічалася, але частота кровотеч була меншою у хворих третьої групи порівняно з першою (3,0 проти 5,7%, $p < 0,001$).

Незважаючи на те що в невеликих дослідженнях поєднання антагоністів вітаміну К із аспірином давало віраж у частоті кардіальних кінцевих точок, підвищена частота кровотеч перекивала цей позитивний ефект, а з огляду на досить вдалу комбінацію аспірину з клопидогремом, антагоністи вітаміну К у стандартних ситуаціях не використовуються і можуть розлядатися як терапія при фібриляції передсердь.

Антитромбоцитарні засоби

У розумінні стратегії антитромбоцитарної терапії важливо знати, що протягом доби виробляється приблизно 10^{11} тромбоцитів у фізіологічних умовах, інтенсивність цього процесу за необхідності може збільшуватись у 10 разів.

Рекомендації щодо антикоагулянтної терапії

Антикоагулянти рекомендують усім пацієнтам із ГКС як доповнення до антитромбоцитарної терапії (клас I, рівень доказовості А).

Вибір антикоагулянтів відбувається відповідно з ризиком кровотечі й ішемічних подій (клас I, рівень доказовості В). Показаннями є такі антикоагулянти, як НФГ, НМГ, фондапаринукс, бівалірудин. Вибір залежить від обраної стратегії – ургентної, ранньої інвазивної або консервативної (клас I, рівень доказовості В).

У разі проведення ургентної інвазивної стратегії НМГ (клас I, рівень доказовості С) або еноксапарин (клас IIa, рівень доказовості В), або бівалірудин (клас I, рівень доказовості В) повинні бути призначені негайно.

Якщо немає ургентної ситуації і є час для вибору стратегії лікування, рекомендується призначення фондапаринуксу, що має кращий профіль співвідношення ефективність/безпека (клас I, рівень доказовості А). Еноксапарин демонструє меншу переважність співвідношення ефективність/безпека (клас IIa, рівень доказовості В).

При інвазивних втручаннях введення НФГ (клас I, рівень доказовості С), еноксапарину (клас IIa, рівень доказовості В) або бівалірудину (клас I, рівень доказовості В) повинне продовжуватися під час проведення процедури.

Уведення антикоагулянтів повинно бути зупинено протягом 24 годин після інвазивної процедури (клас IIa, рівень доказовості С). При консервативній стратегії введення фондапаринуксу, еноксапарину чи іншого НМГ може продовжуватися до виписки з лікарні (клас I, рівень доказовості В).

Тривалість існування тромбоцитів становить приблизно 10 днів. Тромбоцити – без'ядерні клітини крові, які забезпечують джерело хемокінів, цитокінів і факторів росту. Також активовані тромбоцити можуть синтезувати простаноїди (перш за все, тромбоксан [TX] A_2) із арахідонової кислоти фосфоліпідів за допомогою швидко скоординованої активації фосфоліпази, циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) і TX-синтази-3. Недавно сформовані тромбоцити також стимулюють утворення ізоформ ЦОГ (ЦОГ-2) і простагландин-синтази, це явище асоційоване з прискороною регенерацією тромбоцитів, і хоча активовані тромбоцити не можуть синтезувати білки *de novo*, вони можуть транслювати конститутивну mRNAs у білки, у тому числі інтерлейкін. Таким чином, тромбоцити можуть брати участь у запаленні та судинному пошкодженні, і антитромбоцитарні дії можуть впливати на похідні від тромбоцитів білки, сигнальні для ініціації запальної і/або проліферативної відповіді [21, 22].

Різноманітні неселективні нестероїдні протизапальні препарати можуть впливати на залежну від TX A_2 функцію тромбоциту шляхом конкурентної зворотної інгібіції ЦОГ-1. При використанні звичайної протизапальної дози ці препарати гальмують активність тромбоцитарного ЦОГ-1 на 70-90%. Але цього може бути недостатньо, щоб блокувати скопичення тромбоцитів відповідно *in vivo*. Деякі інгібітори ЦОГ-1 (сульфінпіразон, флурбіпрофен,

індобуфен, трифлузал) вивчали у відносно невеликих рандомізованих клінічних дослідженнях [23], але жоден із них не застосовується як антитромбоцитарний засіб у США, хоча в деяких країнах Європи вони дозволені до застосування.

ТХ A_2/PGH_2 -рецептор — зчеплений з G-білком рецептор, який в результаті стимуляції приводить до активації фосфоліпази С і підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} . Були синтезовані сильні та з тривалою дією (період напіврозпаду > 20 год) PGH_2 -антагоністи, включно GR 32191, BMS-180291 (іфетробан) і BM 13.177 (сулотробан). Незважаючи на антитромботичні ефекти та кардіопротекторні впливи, які були продемонстровані на тваринах, ці препарати дали невтішні результати у II/III фазі клінічних іспитів [24]. Нещодавно завершено II фазу клінічних досліджень з позитивними результатами при застосуванні PGH_2 -антагоніста C-18886.

Новий клас прямих $P2Y_{12}$ -антагоністів (AR-C6931MX) ще вивчається, проміжні результати свідчать про більшу їх ефективну блокаду, ніж клопідогрелем.

Аспірин, або ацетилсаліцилова кислота, пригнічує ЦОГ-1 і блокує формування ТХ A_2 . Таким чином, блокується агрегація тромбоцитів, індукована через цей шлях. У 3 рандомізованих дослідженнях аспірин зменшував ризик смерті або ІМ у пацієнтів із НС [25–27]. Дані метааналізу свідчать, що аспірин у дозі 75–150 мг так само ефективний, як і при застосуванні більших доз [61].

При гострому ІМ антитромбоцитарна терапія (майже виключно аспірином) здатна зменшувати кількість судинних подій (рис. 2). Крім короткотривалого ефекту, аспірин також забезпечує покращання прогнозу при продовженні лікування. Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту при застосуванні аспірину у таких низьких дозах зустрічаються відносно нечасто, а з появою кишковорозчинних форм препарату — майже зникли. Існують деякі протипоказання, до яких належить активна пептична виразка, локальна кровотеча або геморагічний діатез. Проява алергії спостерігається рідко. З огляду на це аспірин рекомендують призначати всім пацієнтам із підозрою на ГКС за відсутності протипоказань і в подальшому для тривалого лікування (рівень доказовості А).

Антагоністи рецепторів аденозиндифосфату (тієнопіридини). Тиклопідин та його дериват клопідогрель — інгібітори аденозиндифосфату, які забезпечують агрегацію тромбоцитів. Ефективність тиклопідину досліджували лише в одному дослідженні. Відносно часто на тлі застосування цього препарату спостерігають шлунково-кишкові розлади та алергічні реакції. Крім того, можуть виникати нейтропенія або тромбоцитопенія. Препаратом, який замінив тиклопідин, став клопідогрель. Ефективність останнього досліджували на тлі терапії аспірином (75–325 мг) у великому клінічному дослідженні CURE, в якому взяли участь 12 562 пацієнти із ГКС [28]. Включали хворих, госпіталізованих протягом 24 годин після початку симптомів зі змінами ЕКГ або підвищенням рівня міокардіальних ферментів. Рандомізовано призначали навантажувальну дозу 300 мг клопідогрелю та подальшу дозу препарату 75 мг один раз на добу порівняно з плацебо протягом 9 місяців. Кількість первинних результатів (смерть від серцево-судинних

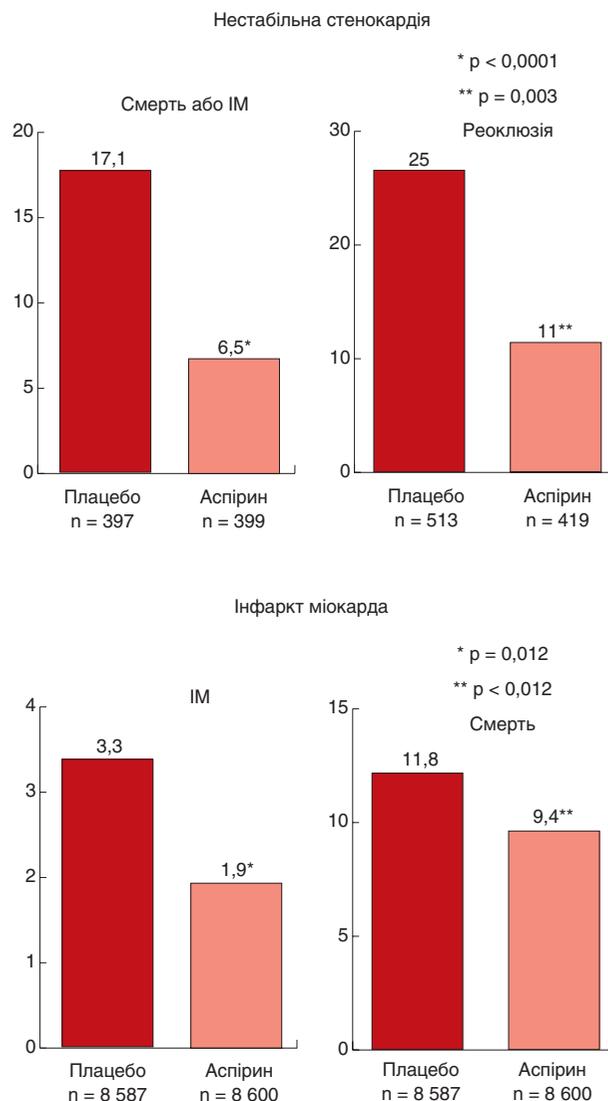


Рис. 2. Вплив аспірину на судинні події

причин, нефатальний ІМ або інсульт) достовірно зменшилась з 11,4 до 9,3% (зниження абсолютного ризику на 2,1%; відносний ризик 0,80; 95% ДІ 0,72–0,90; p < 0,001). Частота випадків рефрактерної ішемії під час першої госпіталізації істотно зменшилась з 2,0 до 1,4% (зниження абсолютного ризику на 0,6%; відносний ризик 0,68; 95% ДІ 0,52–0,90; p = 0,007), але істотно не відрізнялася після виписки (7,6% в обох групах). Великі кровотечі достовірно частіше спостерігали в групі клопідогрелю (3,7 проти 2,7%; збільшення абсолютного ризику на 1%; відносний ризик 1,38; 95% ДІ 1,13–1,67; p = 0,001). Кількість пацієнтів, яким було необхідне переливання двох або більше одиниць, була більшою в групі клопідогрелю порівняно з плацебо (2,8 проти 2,2%, p = 0,02). Великі кровотечі зустрічалися приблизно так само часто під час раннього лікування (до 30 днів), як і пізніше (після 30 днів після рандомізації), 2,0 і 1,7% відповідно. Малі кровотечі зустрічалися достовірно частіше в групі клопідогрелю ніж плацебо (5,1 проти 2,4%, p < 0,001). Дещо менша кількість пацієнтів у групі клопідогрелю потребувала коронарної реваскуляризації (36 проти 36,9%). Незважаючи на це, у 1 822 пацієнтів групи клопідогрелю після АКШ не спостерігали достовірного збільшення кількості епізодів великих кровотеч (1,3 проти 1,1%). Але серед 912 пацієнтів, які не припинили

прийом досліджуваного препарату за 5 днів перед втручанням, частота великих кровотеч була більшою у групі клопідогрелю (9,6 проти 6,3%, $p = 0,06$).

Чітке підвищення ризику кровотечі спостерігали при збільшенні дози аспірину з ≤ 100 мг до 100-300 мг і > 300 мг у пацієнтів групи плацебо (2,0; 2,2 і 4,0% великих кровотеч відповідно) і клопідогрелю (2,5; 3,5 і 4,9%). У дослідженнях CURE і АРТС не спостерігали чітких ознак покращання виходу при підвищенні дози аспірину. Рекомендують застосовувати клопідогрель разом із підтримуючими дозами аспірину ≤ 100 мг.

У субаналізі PCI-CURE виявлено, що у пацієнтів, яким проводили ангіопластику, застосування клопідогрелю більш ніж за 6 годин до втручання супроводжувалося зниженням ризику до 28-го дня на 38%. При цьому загальна частота розвитку кровотеч була такою ж, а шлунково-кишкових – менше на 9,3%, ніж після застосування аспірину.

У дослідженні CAPRIE порівнювали ефективність клопідогрелю й аспірину при попередженні ішемічного інсульту, ІМ або судинної смерті у 19 185 хворих із ознаками атеросклеротичного захворювання судин, які перенесли ішемічний інсульт, ІМ або які страждають на захворювання периферичних артерій). Середня тривалість спостереження 1,91 року. Це дослідження також показало перевагу клопідогрелю порівняно з аспірином. У ході CREDO, у якому цілеспрямовано вивчали ефективність вказаних препаратів після проведення внутрішньосудинних втручань, було продемонстровано зниження ризику розвитку комбінованої кінцевої точки порівняно з аспірином на 27%. У дослідженні CLASSICS вивчали порівняльну безпеку і ефективність аспірину в комбінації або з клопідогрелем, або з тиклопідіном. При застосуванні першої комбінації частота розвитку кровотеч була значно меншою.

У дослідженні CHARISMA, результати якого були опубліковані 2006 р., протягом як мінімум 1 року спостерігали 15 603 пацієнтів, і знову була підтверджена перевага клопідогрелю порівняно з аспірином у хворих із документованими проявами ІХС, але не у тих, у яких відмічалися тільки фактори ризику розвитку ІХС.

Останніми роками ведеться пошук нових антиагрегантів, які мають той же механізм блокади рецепторів тромбоцитів. Так, в дослідженні JUMBO-TIMI-26 вивчали ефекти прасургелю – як частоту кровотеч, так і кардіальних явищ у хворих, яким проводили ургентне ЧКВ порівняно з клопідогрелем. У цьому обмеженому дослідженні (904 пацієнти) не визначалося достовірних відмінностей ні в частоті кровотеч (1,7 і 1,2% відповідно), ні у впливі на кінцеві точки.

У TRITON-TIMI-38, в якому взяли участь 13 608 хворих із ГКС, прасургель порівняно з клопідогрелем продемонстрував кращий ефект щодо кардіальних подій, але він супроводжувався достовірно більшою частотою кровотеч, у тому числі фатальних [29].

Ефективність ще одного антиагреганту – AZD6140 – порівнювалася з клопідогрелем у дослідженні DISPERSE-2, про результати якого доповіли на сесії ACC (2006). Гарна переносимість і дозозалежний ефект препарату порівняно з клопідогрелем були кращі щодо інтенсивності агрегації тромбоцитів.

Рекомендації щодо застосування аспірину та тієнопіридинів (табл. 3)

Аспірін рекомендують усім пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST без протипоказань у навантажувальній дозі 160-325 мг (клас I, рівень доказовості A) з наступним застосуванням 75 або 100 мг протягом тривалого часу (клас I, рівень доказовості A).

Усім пацієнтам призначають навантажувальну дозу клопідогрелю 300 мг, в подальшому – 75 мг/день (клас I, рівень доказовості A). Препарат застосовують протягом 12 місяців за умов відсутності загрози кровотечі (клас I, рівень доказовості A).

Клопідогрель також призначають усім пацієнтам з протипоказаннями до аспірину (клас I, рівень доказовості B).

Пацієнтам перед інвазивною процедурою призначають навантажувальну дозу 600 мг клопідогрелю (клас IIa, рівень доказовості B).

У пацієнтів, які приймають клопідогрель, з можливим хірургічним втручанням операція повинна бути відкладена на 5 днів із відміною препарату (клас IIa, рівень доказовості C).

Селективні інгібітори ЦОГ-2 не рекомендується призначати у комбінації з аспірином чи клопідогрелем (клас III, рівень доказовості C).

Клопідогрель можна поєднувати з усіма статинами (клас I, рівень доказовості B).

Тимчасове чи остаточне припинення застосування аспірину, клопідогрелю чи обох препаратів повинно ретельно оцінюватися з огляду на високий ризик повторення коронарних подій, особливо після встановлення певного типу стентів.

Інгібітори GP рецепторів IIb/IIIa. Активовані GP рецептори IIb/IIIa зв'язуються з фібриногеном, що веде до формування містків і утворення тромбоцитарних тромбів. Виходячи з цього, розроблені прями інгібітори GP рецепторів IIb/IIIa. Їх ефективність оцінювали у клінічних ситуаціях, при яких важливе значення надавалося активації тромбоцитів, зокрема під час перкутанних коронарних втручань, при ГКС, а також тромболітичній терапії при гострому ІМ.

Кількість досліджень, проведена з використанням цієї групи препаратів, надзвичайна, що зумовлено надією, яку поклали на них кардіологи і яка поки виправдалася лише частково.

При ГКС вивчали 4 препарати групи інгібіторів GP рецепторів IIb/IIIa для внутрішньовенного введення [30].

Абциксимаб – моноклональне антитіло. Це неспецифічний блокатор, який тісно зв'язується з рецептором і характеризується повільним зникненням ефекту пригнічення тромбоцитів після припинення лікування. Ептифібатид – циклічний пептид, який селективно пригнічує інгібітори GP рецепторів IIb/IIIa. Він характеризується коротким періодом півжиття, і пригнічення тромбоцитів зникає через 2-4 години після припинення терапії. Тирофібан – невеликий непептидний антагоніст, який нагадує трипептидну послідовність фібриногену. Блокада рецепторів швидка (5 хв), селективна і швидко зворотна (4-6 год). Ламіфібан – синтетичний

непептидний селективний блокатор рецепторів з часом півжиття приблизно 4 години.

Оцінюють також ефективність інгібіторів GP рецепторів Пб/Ша для перорального застосування, зокрема орбофібану, сибрафібану, ледрафібану та інших препаратів.

З огляду на результати ряду рандомізованих досліджень, лікування препаратами групи інгібіторів GP рецепторів Пб/Ша рекомендують усім пацієнтам із ГКС, яким виконують ЧКВ (рівень доказовості А). Інфузія повинна тривати протягом 12 годин (абциксимаб) або 24 годин (ептифібатид, тирофібан) після процедури.

У ході 7 рандомізованих досліджень (EPIC, CAPTURE, EPILOG, EPISTENT, RESTORE, IMPACT II, ESPRIT) інгібітори GP рецепторів Пб/Ша систематично застосовували в доповнення до аспірину і «стандартного» НФГ у пацієнтів із ГКС. Їх результати свідчать про помірне, але достовірне зниження ризику смерті або ІМ через 30 днів у пацієнтів із ГКС без стійкої елевації сегмента ST. У перші дні після госпіталізації проводиться медикаментозна терапія інгібіторами GP рецепторів Пб/Ша, після чого здійснюється перкутанне коронарне втручання або АКШ, що достовірно знижує ризик смерті або ІМ з 4,3 до 2,9%.

З огляду на результати 3 рандомізованих досліджень можливість призначення інгібіторів GP рецепторів Пб/Ша у доповнення до аспірину і низької дози гепарину, яку коригували залежно від маси тіла, потрібно розглядати у всіх пацієнтів із ГКС і підвищеним рівнем тропоніну Т або І, яким планується рання реваскуляризація (рівень доказовості А).

Водночас тривале пероральне застосування цих препаратів у хворих із ГКС або після коронарних втручань не супроводжувалося покращанням прогнозу. Метааналіз виявив навіть помірне, але достовірне збільшення смертності.

Рекомендації щодо застосування інгібіторів GP рецепторів Пб/Ша (табл. 3)

У пацієнтів із проміжним чи високим ризиком, особливо з підвищеним рівнем тропоніну, депресією сегмента ST або діабетом ептифібатид чи тирофібан можуть розглядатися як допоміжна антиагрегантна оральна терапія (клас Па, рівень доказовості А).

Обов'язково оцінити ризик кровотечі при комбінації антиагрегантів та антикоагулянтів.

Пацієнти, які отримували терапію ептифібатидом чи тирофібаном, перед проведенням ангиографії повинні продовжувати це лікування впродовж та після ЧКВ.

Пацієнтам з високим ризиком, яким не призначали інгібітори GP рецепторів Пб/Ша перед ЧКВ, рекомендується призначення абциксимабу негайно після процедури. Користь від використання ептифібатиду чи тирофібану у даному разі не доведена.

Інгібітори GP рецепторів Пб/Ша потрібно комбінувати з антикоагулянтами (клас І, рівень доказовості А).

Бівалірудин може бути використаний як альтернатива інгібіторам GP рецепторів Пб/Ша з гепаринами (клас Па, рівень доказовості В).

Якщо ураження вінцевих артерій встановлено і ЧКВ планується впродовж 24 годин з використанням інгібіторів GP рецепторів Пб/Ша, найбільш безпечно та ефективно застосування абциксимабу (клас Па, рівень доказовості В).

Фібринолітична терапія

Фібринолітична терапія зменшує розмір внутрішньокоронарного тромбу і вірогідно покращує виживання у пацієнтів із ГКС, який супроводжується елевацією сегмента ST. Натомість, при НС стрептокіназа, анізоільований активатор комплексу стрептокінази і плазміногена, тканинний активатор плазміногена та урокіназа у кількох дослідженнях незмінно погіршували виживання [31-34].

Ризик смерті та ІМ у спільному аналізі даних кількох досліджень, в яких взяли участь 2 859 пацієнтів, становив 9,8% при терапії фібринолітиками і 6,9% – у контрольній групі. Подібні результати отримані також у метааналізі результатів лікування 3 563 пацієнтів [35]. Отже, тромболітичну терапію не рекомендують пацієнтам із ГКС без стійкої елевації сегмента ST.

Противіспальне лікування

Було проведено багато досліджень, у яких відмічалася дія антибіотиків та противірусних препаратів на деякі показники запалення, але суттєвих клінічних ефектів досі не отримано. Заслугує на увагу кілька нещодавно проведених спостережень, у яких відмічені позитивні зміни у клінічному перебігу ІХС, коли в гострому періоді хворим було зроблено щеплення проти грипу.

На Європейському конгресі кардіологів (2002) були представлені результати дослідження, яке проводилося в Аргентині серед 100 пацієнтів. Хворим в перші 72 години від розвитку ІМ зробили щеплення вакцинами A/Moscow/10/99-like virus, A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus і AB/Sichuan/379/99-like virus. Через 6 місяців виявилось, що за комбінованою кінцевою точкою (смерть, нефатальний ІМ і повторна ішемія) група лікування порівняно з контрольною продемонструвала кращий

Таблиця 3. Рекомендації Європейської кардіологічної спілки щодо застосування антиагрегантів у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями

ІХС	Рекомендації	Примітка
Стабільна стенокардія	Аспірин Клопідогрель	Як альтернатива аспірину
ГКС із ЧКВ	Аспірин	
ГКС із ЧКВ без стійкої елевації сегмента ST	Клопідогрель + аспірин Інгібітори GP рецепторів Пб/Ша внутрішньовенно	Ефективніший, ніж монотерапія аспірином При внутрішньосудинних втручаннях
ГКС без ЧКВ	Аспірин Клопідогрель + аспірин Інгібітори GP рецепторів Пб/Ша внутрішньовенно	Ефективніший, ніж монотерапія аспірином Тирофібан або ептифібатид
Гострий ІМ	Аспірин	
Гострий ІМ з первинною ЧКВ	Інгібітори GP рецепторів Пб/Ша внутрішньовенно	Абциксимаб
Попередній ІМ	Аспірин Клопідогрель	Як альтернатива аспірину
Стан після АКШ	Аспірин	
Стан після ЧКВ	Аспірин Клопідогрель Тиклопідин Інгібітори GP рецепторів Пб/Ша внутрішньовенно	При стентуванні При стентуванні Можливо при стабільній стенокардії

клінічний перебіг ІХС (10 і 24% відповідно, $p = 0,008$). Ці дані дозволяють припустити користь від антигрипозних щеплень у хворих із високим ступенем ризику, особливо в країнах із частими епідеміями грипу.

Ускладнення, пов'язані з медикаментозним лікуванням

Кровотечі – найчастіші некардіальні ускладнення у хворих із ГКС. Загалом використовуються загально-вживані дефініції кровотеч згідно з результатами TIMI або GUSTO, у яких наведена локалізація та необхідність гемотрансфузії [36]. Особливо необхідно звертати увагу на так звані великі кровотечі – інтракраніальні геморагії або клінічно явні (у тому числі й видимі) зі втратою більше 5 г/дл рівня гемоглобіну.

У хворих із ГКС 2-8% кровотеч найчастіше пов'язані з використанням антитромботичних препаратів чи великих їхніх доз, а також інвазивних процедур. GRACE при аналізі 24 045 пацієнтів зареєстрував 3,9% великих кровотеч у хворих із ІМ, 4,7% – при ІМ без стійкої елевачії сегмента ST та 2,3% – при НС. Незалежними предикторами ризику кровотеч, згідно з цим реєстром, є вік (підвищення частоти на 1,22% кожні 10 років), жіноча стать, попередні кровотечі, проведення ЧКВ, ниркова недостатність, застосування інгібіторів GP рецепторів IIb/IIIa, гепаринів, тромболітиків, діуретиків, внутрішньовенних інотропних агентів.

Зазвичай кровотечі значно погіршують прогноз хворих. Підсумки метааналізів, реєстрів та досліджень встановили, що великі кровотечі учетверо підвищують ризик смерті, у п'ятеро – ризик розвитку повторного ІМ та втричі – ризик інсульту в перші 30 діб. За даними OASIS-5, ризик ішемічних ускладнень корелював із частотою кровотеч. Так, у хворих із кровотечами порівняно з неускладеним перебігом ГКС протягом 30 днів частота смерті становила 12,9 проти 2,8%, ризик ІМ – 13,9 проти 3,6%, ризик інсульту – 3,6 проти 0,8%.

Ризик кровотеч, пов'язаних із застосуванням антитромбоцитарних засобів, зокрема інгібіторів GP рецепторів IIb/IIIa, залежить від дози супутнього гепарину, тому при застосуванні цих препаратів рекомендують особливий режим дозування гепарину. За умов ЧКВ недоцільно збільшувати дозу гепарину понад 70 МО/кг, оскільки цільовий активований час згортання становить 200 с. При виникненні локальних ускладнень, таких як виражена гематома або тривала кровотеча у місці пункції, може з'явитися потреба у хірургічному втручанні.

У незначній частини пацієнтів при парентеральному застосуванні інгібіторів GP рецепторів IIb/IIIa може виникнути тромбоцитопенія. Після припинення введення препарату рівень тромбоцитів зазвичай повертається до норми. Для абциксимабу може бути актуальною проблема повторного призначення, оскільки для даного препарату притаманна імуногенність. Втім, згідно з даними реєстрів, безпека та ефективність абциксимабу виявилися не гіршими, ніж при першому його застосуванні.

При незначних кровотечах, як правило, достатньо припинити введення антитромбінових засобів. При виражених кровотечах, зокрема блюванні кров'ю, мелені або внутрішньочерепних геморагіях може бути

необхідним введення антагоністів гепарину, що зумовлює збільшення ризику рикошетного тромботичного феномену. Антикоагулянтні та геморагічні ефекти НФГ коригуються протаміном сульфату в еквімолярній концентрації. Останній нейтралізує активність антифактора IIa і лише частково – антифактор Ха.

Рекомендації щодо визначення ризику і лікування кровотеч

Визначення ризику можливого виникнення кровотечі як важливого та необхідного компонента лікування. Ризик підвищується при застосуванні високих чи надмірних доз антитромботичних препаратів, тривалості їх використання, комбінації кількох антитромботичних агентів, наявності ренальної дисфункції, малій вазі, у хворих жіночої статі та осіб похилого віку і при проведенні ЧКВ (клас I, рівень доказовості B).

Визначений ризик кровотечі повинен братися до уваги при плануванні стратегії лікування.

Малі кровотечі можна усунути без припинення основного лікування.

Гемотрансфузія може призводити до негативних наслідків, тому її призначення повинно визначатися індивідуально, не рекомендується застосовувати у гемодинамічно стабільних пацієнтів, гематокрити яких вище 25% або рівень гемоглобіну > 8 г/л (клас I, рівень доказовості C).

Коронарна реваскуляризація

Мета виконання реваскуляризації (шляхом ЧКВ або АКШ) – лікування повторної або постійної ішемії міокарда, уникнення розвитку ІМ або смерті. Показання для реваскуляризації міокарда та вибір стратегії лікування визначаються поширеністю та ангіографічними характеристиками ураження коронарних артерій.

Черезшкірне коронарне втручання

Безпека та ефективність ЧКВ при ГКС істотно покращилися завдяки застосуванню стентів і призначенню інгібіторів GP рецепторів IIb/IIIa. В EuroHeart Survey 25% від загальної популяції виконували ЧКВ, 74% – імплантацію стента, в 27% – призначали інгібітори GP рецепторів IIb/IIIa [37].

Імплантація стента при нестабільних формах ІХС – відносно безпечна процедура, яка дозволяє механічно стабілізувати розірвану бляшку у місці пошкодження. Перевага стентування визначається при пошкодженнях із високим ризиком, але при належному медикаментозному супроводі.

Згідно з даними BENESTENT II (1998), імплантація стента безпечна й асоціюється з меншим ризиком рестенозу протягом 6 місяців, ніж балонна дилатація [38].

У ході дослідження EPISTENT встановлено, що поєднання імплантації стента і введення абциксимабу асоціювалося з вірогідно меншою частотою великих ускладнень, ніж при стентуванні на тлі введення плацебо [39]. Ефективність комбінації стентування та введення абциксимабу була більшою, ніж балонної ангіопластики і абциксимабу. Ці дані спостерігали також у підгрупі пацієнтів із нестабільними формами ІХС.

Необхідно пам'ятати, що результати коронарної ревазуляризації значною мірою визначають активність системного запалення. Встановлено, що запалення і рекрутування нейтрофілів в пошкоджену судинну стінку після імплантації стента є важливими факторами розвитку рестеноза, частота якого на даний час досягає 25-30%. Головною причиною посиленого утворення неоінтими в цих умовах є підвищення експресії адгезивних молекул (CD11b/CD18) лейкоцитами, які відповідають за їх стійку адгезію до тромбоцитів і фібриногену на стінці пошкодженої судини.

Поверхнєве пошкодження судинної стінки поєднується з ранньою і транзиторною інфільтрацією нейтрофілів, тоді як викликане стентуванням глибоке пошкодження призводить до рекрутування моноцитів/макрофагів тривалістю від декількох днів до тижнів. На матеріалах аутопсій показано, що через 1 місяць після імплантації стента в коронарні артерії джерелом 30% неоінтимальних клітин є тканина гладеньких м'язів, 70% – моноцити. В дослідженні, в якому взяли участь 62 пацієнти з імплантацією стента, встановлена експресія CD11b на поверхні нейтрофілів вже через 24 годин після втручання, яка прогресувала до 48 годин. Ці зміни були достовірно більш виражені у пацієнтів із наступним розвитком рестенозу. Застосування статинів протягом 1 року після ревазуляризації дозволяють знизити С-реактивний білок в плазмі крові, на 40% – частоту розвитку рестенозів та ІМ, на 50% – частоту летальних результатів. Таким чином, треба завжди пам'ятати, що встановлюючи стент, ми втручаємося у надзвичайно тонкі механізми функціонування судинної стінки, що може провокувати самостійні інтенсивні пошкодження з запуском каскаду запалення – утворення/загострення атеросклеротичної бляшки – тромбозу. Саме це і було доведено у ході останніх клінічних досліджень ефективності різних типів стентів як при хронічній ІХС, так і при гострих її формах.

Ургентна коронарвовазографія рекомендована пацієнтам із рефрактерною або повторною стенокардією разом із динамічними змінами ST, з серцевою недостатністю, загрозливими порушеннями ритму або гемодинамічною нестабільністю (клас I, рівень доказовості C).

Рання (до 72 годин) коронарвовазографія з подальшою ревазуляризацією (ЧКВ або АКШ) рекомендована пацієнтам з середнім та високим ризиком (клас I, рівень доказовості A).

Рутинна інвазивна тактика у пацієнтів без середнього або високого ризику не рекомендується (клас III, рівень доказовості C).

ЧКВ не рекомендується проводити без достовірного ангіографічного підтвердження пошкодження судин (клас III, рівень доказовості C).

При виборі типу стента (драг-елютинг або голий) необхідно враховувати можливі некардіальні хірургічні втручання, які потребують відміни антиагрегантів (клас I, рівень доказовості C).

Аортокоронарне шунтування

Згідно з даними EuroHeart Survey, частота проведення АКШ становить 5,4% з істотними відмінностями у різних країнах. Застосування сучасних хірургічних методів асоціюється з низькою операційною смертністю.

У дослідженні FRISC II смертність становила 2% через 1 місяць, у дослідженні TACTICS – 1,7%. Хірургічні методи лікування постінфарктної (< 30 днів) НС асоціюються з більшою (6,8%) операційною смертністю (0-16%) та частотою розвитку періопераційного ІМ (5,9%, діапазон – 0-15%). У пацієнтів із нестабільними формами ІХС, яким виконують АКШ, профілі ризику різні. Періопераційна смертність і захворюваність вища у пацієнтів із тяжкою НС, а також із НС після недавно перенесеного ІМ (< 7 днів). Варто згадати, що в останніх дослідженнях із інвазивним лікуванням АКШ асоціювалося з низьким рівнем смертності (2,1%), незважаючи на те, що більшість втручань виконували у пацієнтів із захворюванням стовбура або кількох коронарних артерій і в ранні терміни після ІМ (< 7 днів).

З огляду на результати ряду досліджень, попередня агресивна антитромбоцитарна терапія повинна розглядатися лише як відносно протипоказання до раннього АКШ, але може вимагати специфічних хірургічних заходів для обмеження кровотечі, у деяких випадках – переливання тромбоцитів. Втім, якщо немає показань для невідкладного хірургічного втручання, краще припинити прийом препарату і виконати втручання через 5 днів.

Вибір хірургічного втручання: ЧКВ чи АКШ?

У разі односудинного ураження з показаннями для ревазуляризації зазвичай проводять ЧКВ із імплантацією стента та супутнім призначенням інгібіторів GP рецепторів Пв/ІІа. Хірургічну ревазуляризацію виконують лише тоді, коли анатомія коронарного русла не сприяє безпечному виконанню ЧКВ (наприклад, при надмірних поворотах судини або вираженій ангуляції).

У разі ураження стовбура або трьох судин, особливо за наявності дисфункції ЛШ, як правило, виконують АКШ, яка покращує прогноз виживання хворих, якість життя і зменшує кількість госпіталізацій [40]. Більше того, АКШ характеризується кращим, порівняно з ЧКВ, співвідношенням вартості та ефективності, оскільки краще забезпечує зменшення симптомів і знижує потребу у повторному втручанні.

У разі двосудинного захворювання (або трисудинного ураження, коли можливе стентування) вибір тактики ведення хворих здійснюється індивідуально. Аналіз підгрупи пацієнтів із нестабільними формами ІХС у дослідженнях CABRI (1996) і BARI (1997) не виявив достовірних відмінностей внутрішньогоспітальної смертності та кількості випадків ІМ у групах ангіопластики й АКШ [41, 42]. Проте кількість повторних процедур ревазуляризації була вищою при виконанні ЧКВ (40-60%) ніж АКШ (5-10%). Спостереження у дослідженні BARI тривало 7 років; за цей період не було виявлено відмінностей смертності. Лише у підгрупі пацієнтів із цукровим діабетом результат був кращим при виконанні АКШ, ніж ангіопластики.

У рандомізованому дослідженні ARTS порівнювали результати та співвідношення витрат і ефективності виконання стентування порівняно з АКШ в 1 200 осіб із багатосудинними ураженнями, серед яких було 36% пацієнтів з нестабільними формами ІХС [43]. Лікування було успішним у 97% пацієнтів групи стентування

і 96% – групи хірургічного втручання. Сумарна кількість несприятливих подій (смерть, ІМ, інсульт, потреба у реваскуляризації) через 30 днів становила 8,7% у групі стентування і 6,8% – в групі АКШ (відмінності не достовірні). При дворічному спостереженні зауважили різницю між групами (20,5 проти 15,2%) через потребу у подальшому виконанні реваскуляризації в групі стентування. Інші дослідження дали суперечливі результати.

Загалом, немає чітких доказів переваг однієї стратегії лікування над іншою. У багатьох пацієнтів із багатосудинним ураженням деякі пошкодження не можуть бути усунені шляхом ангіопластики та стентування, тому хірургічне втручання повинно бути методом першого вибору.

У деяких пацієнтів із багатосудинним ураженням, які потребують тотальної реваскуляризації (якої неможливо досягти при ЧКВ), але в яких рання операція асоціюється з дуже високим ризиком, можна надати перевагу стратегії початкового ЧКВ, спрямованого лише на «причинне» пошкодження. Поетапне черезшкірне лікування можна виконувати також особам із тяжкими супутніми захворюваннями. У хворих із звууженням стовбура лівої коронарної артерії та тяжкими супутніми станами в певних випадках обирають ангіопластику з імплантацією стента.

Інвазивна чи консервативна стратегія лікування

У ході двох рандомізованих досліджень порівнювали результати сучасних хірургічних втручань і медикаментозної терапії. У дослідження FRISC II (1999) включили 2 457 пацієнтів із нестабільними формами ІХС з груп високого ризику. У всіх досліджуваних протягом останніх 48 годин виник біль у грудній клітці, який супроводжувався депресією сегмента ST, інверсією зубця Т або біохімічними маркерами пошкодження міокарда. В групі ранньої інвазивної стратегії виконували ЧКВ у середньому через 4 дні або АКШ – через 8 днів. В іншій групі втручання виконували лише у разі тяжкої стенокардії. Процедури реваскуляризації проводили протягом перших 10 днів у 71% пацієнтів у першій («інвазивній») і 9% – в другій («консервативній») групі, а протягом перших 12 місяців – у 78 і 43% хворих відповідно. Через 1 рік перкутанне коронарне втручання здійснили у 44 і 21% пацієнтів, АКШ – у 38 і 23% відповідно. Через 1 рік дослідження спостерігали вірогідні відмінності загальної смертності – 2,2 проти 3,9% (відносний ризик – 0,57; 95% ДІ 0,36-0,90), а також ІМ – 8,6 проти 11,6% (відносний ризик 0,74; 95% ДІ 0,59-0,94) на користь інвазивної стратегії. Кількість пацієнтів із симптомами стенокардії, які вимагали нових госпіталізацій, в групі інвазивної стратегії була удвічі меншою.

У дослідженні TACTICS взяли участь 2 220 пацієнтів із ГКС без персистуючої елевачії сегмента ST, яких рандомізували на групи ранньої (2-48 год) інвазивної стратегії, включаючи рутинну коронарну ангіографію з подальшою реваскуляризацією (якщо вона була необхідною), і більш консервативної стратегії, коли катетеризацію виконували лише за об'єктивних ознак зворотної ішемії або патологічних результатів стрес-тесту [44]. У цьому дослідженні 60% хворим першої

групи інвазивну терапію виконали в госпіталі, тоді як 36% хворим другої групи здійснили реваскуляризацію. Незважаючи на це, частота первинної кінцевої точки (загальна кількість випадків смерті, нефатального ІМ та регоспіталізації внаслідок ГКС) достовірно зменшилася при 6-місячному спостереженні групи інвазивної стратегії (19,4 і 15,4% відповідно, абсолютне зниження ризику – 4%; відносний ризик 0,78; $p = 0,025$).

Метааналізи 7 досліджень, проведених протягом останніх років, показали перевагу рутинної (тобто для усіх хворих НС) перед селективною (за показаннями) процедурою ЧКВ, але автори відмічають складність такого аналізу у зв'язку з переходом хворих із однієї групи в іншу вже після рандомізації [45]. У пізніших дослідженнях було встановлено, що при тривалому спостереженні інвазивна тактика має перевагу перед консервативною тільки у хворих із підвищеним рівнем тропоніну (тобто високого ризику) [46].

Щодо ефективності стентування залежно від типу стента (голих металевих стентів чи вкритих ліками), протягом останніх 2 років з'явилися дослідження та аналізи національних реєстрів ГКС, у яких піддавалися сумніву переваги драг-елютинг стентів. Так, аналіз шведського реєстра SCAAR включав усіх пацієнтів, яким протягом 2003-2004 рр. було імплантовано драг-елютинг (6 033 хворих) та металеві (13 738 пацієнтів) стенти. Виявлено, що через 3 роки різниці в частоті кардіальної смерті й ІМ у двох групах не виявлено. Через 6 місяців група драг-елютинг стентів частіше демонструвала жорсткі кінцеві точки з достовірною різницею. Таким чином, зниження частоти смерті/ІМ протягом перших 6 місяців на 13,7% компенсується їх підвищенням на 12,7% протягом наступного року. Між 6 місяцями і 3 роками тільки ризик смерті був на 30% вище у пацієнтів із драг-елютинг стентами. На конгресі в Барселоні R. de Winter доповів про кінцеві результати дослідження ICTUS. Протягом 3 років спостерігали 1 200 пацієнтів, які перенесли ГКС без підйому сегмента ST. Усі хворі були поділені на групи ранньої (протягом 48 годин після з'явлення симптомів і підвищення рівня тропоніну) інвазивної та селективної стратегії (проводилось оптимальне медикаментозне лікування, а ЧКВ – у разі рефрактерної ішемії або ішемії при навантажувальному тестуванні перед випискою). Було показано відсутність переваг ранньої інвазивної стратегії у цих хворих порівняно з оптимальною терапією. Частота первинних точок – смертність, ІМ або повторна госпіталізація з приводу ГКС – не відрізнялася в обох групах при спостереженні протягом трьох років. Ці результати відрізняються від опублікованих раніше даних FRISC II і RITA-3.

Отже, сучасна інвазивна стратегія, якій передують застосування сучасних протиішемічних і антитромботичних препаратів, у пацієнтів із НС тільки з високим ступенем ризику зменшує ризик смерті, ІМ, кількість симптомів і повторних госпіталізацій порівняно з консервативною стратегією (рівень доказовості А).

*Список літератури знаходиться в редакції.
Закінчення читайте у наступному номері.*

Clopidogrel

АТРОГРЕЛ

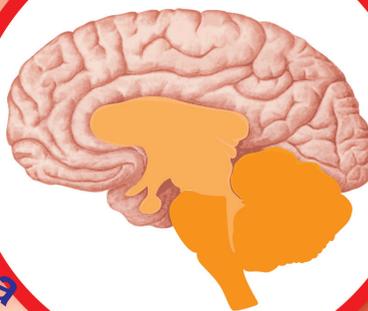
Антитромботичний засіб

Профілактика ішемічних порушень

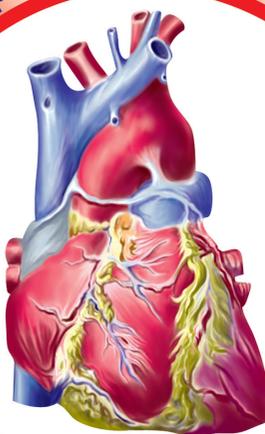
(інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, раптової коронарної смерті, тромбозу периферичних артерій) у хворих на атеросклероз;

Профілактика повторних інфаркту міокарда та ішемічного інсульту

Ішемічний інсульт



Інфаркт міокарда



Тромбоз периферичних артерій



1 таблетка містить клопідогрелю у вигляді клопідогрелю бісульфату 75 мг;

Європейська якість

Захист від атеротромбозу при прийомі 1 таблетки на добу



ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України від 26.06.07 № 356
Ресстраційне посвідчення №_UA/6567/01/01



ЗАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Различия в эффективности липидснижающих препаратов при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Эффективность статинов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний доказана во многих исследованиях. Однако в клинической практике остается открытым вопрос, существуют ли различия в эффективности липидснижающих препаратов группы статинов.

С января 2003 г. по сентябрь 2005 г. был проведен большой метаанализ (США), в котором оценивали сердечно-сосудистые исходы у пациентов, принимавших аторвастатин (10 или 20 мг) или симвастатин (20 или 40 мг) как препараты выбора для первичной профилактики.

Эффективность терапии определяли по периоду до возникновения первого сосудистого события (инфаркт миокарда, стенокардия или другие проявления ишемической болезни сердца, инсульт, переходящая слепота, транзиторная ишемическая атака, системные сосудистые проявления со стороны периферической или центральной нервной системы, реваскуляризация). Длительность приема препаратов определяли по количеству дней, на протяжении которых пациенты получали препараты.

В общей сложности 168 973 пациента получали аторвастатин (средняя доза – 13,5 мг) и 50 658 – симвастатин (средняя доза – 28,5 мг) в течение 1,5 лет. Средняя продолжительность лечения аторвастатином составляла 158 дней, симвастатином – 124 ($p < 0,001$). После учета комплекса показателей, таких как возраст, пол, регион и время года (где и когда начинали терапию), специальность врача, сопутствующие заболевания и др. оказалось, что назначение аторвастатина было связано со значительно меньшим количеством сосудистых событий по сравнению с симвастатином (относительный риск 0,88; 95% доверительный интервал 0,83-0,93; $p < 0,001$).

Дальнейшие исследования должны определить, что повлияло на полученные результаты: стабильность в снижении фракций холестерина липопротеинов низкой плотности или какие-то другие факторы.

Clin Ther 2008 Jan; 30 (1): 195-205.

Назначение статинов перед оперативными вмешательствами на сердце

По данным некоторых исследований, применение статинов на этапе подготовки к оперативному вмешательству на сердце может предупреждать развитие осложнений в послеоперационный период. Однако эффективность комбинированной терапии с использованием уже давно зарекомендовавших себя средств (β -блокаторов и амиодарона) и статинов не была изучена. Поэтому в новом исследовании принимали участие пациенты из нескольких рандомизированных контролируемых трайлов по изучению фибрилляции предсердий (ФП) после оперативных вмешательств на сердце (Atrial Fibrillation Suppression Trials I, II and III), у которых уже длительное время применяли препараты из группы β -блокаторов или амиодарон.

В исследовании учитывали демографические показатели больных, особенности оперативных вмешательств, сопутствующую терапию и частоту послеоперационной ФП (длительность > 5 мин). Таким образом, 331 пациенту (59,6%) статины перед операциями назначали, тогда как 224 (40,4%) – нет. Из всех больных 77,1% – лица мужского пола;

средний возраст пациентов – $67,8 \pm 8,6$ лет. У 14,6% ранее проводили вмешательства на клапанах сердца, у 6,1% зафиксированы случаи ФП, у 12,6% – сердечная недостаточность. В послеоперационный период 84% пациентов получали β -блокаторы, 44,1% – амиодарон.

На послеоперационном этапе у 174 пациента (31,4%) наблюдали ФП. При анализе оказалось, что назначение статинов в предоперационный период может значительно сократить частоту ФП (отношение шансов 0,60; 95% доверительный интервал 0,37-0,99). Более высокая доза статинов (≥ 40 мг аторвастатина) была связана с большим снижением частоты ФП (отношение шансов 0,45; 95% доверительный интервал 0,21-0,99).

Таким образом, данное исследование доказало, что назначение в предоперационный период статинов совместно с β -блокаторами или амиодароном снижает частоту ФП на 40%.

J Thorac Cardiovasc Surg 2008 Feb; 135 (2): 405-411.

Большие дозы аторвастатина в лечении периферических заболеваний артерий

Позитивное влияние аторвастатина в больших дозах (80 мг/сут) продемонстрировано у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако подобная терапия у пациентов с заболеваниями периферических артерий пока остается малоизученной.

В открытом рандомизированном экспериментальном контролируемом исследовании изучали влияние аторвастатина в больших дозах на эндотелиальную функцию плечевой артерии, толщину интимы-медии (ТИМ) общей сонной артерии и прогрессирование местных проявлений заболеваний периферических артерий.

Скрининг проводили среди 500 пациентов, у 100 из которых выявлены заболевания периферических артерий. Больных разделили на две группы. Всем пациентам основной группы на протяжении 6 месяцев назначали аторвастатин в дозе 80 мг ежедневно. В контрольной группе лечение статинами проводили по стандартной схеме.

Исследование проводили с использованием ультразвуковой графики с высокой разрешающей способностью для изучения потокопосредованного расширения (ПОР) плечевой

артерии, ТИМ и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) в начале и на шестом месяце лечения. ПОР и ТИМ в группе аторвастатина в эти сроки были 4,1 против 5,0% ($p = 0,96$) и 0,76 против 0,73 мм ($p = 0,41$) соответственно. В контрольной группе эти показатели составляли 2,66 против 3,65% ($p = 0,02$) и 0,78 против 0,77 мм ($p = 0,48$) соответственно. По показателю ЛПИ отличий в начале и на шестом месяце лечения в обеих группах не обнаружено. В основной группе холестерин липопротеинов низкой плотности снизился с 2,53 до 1,86 ммоль ($p < 0,0001$), тогда как в контрольной такой динамики не наблюдалось: 2,38 против 2,33 ммоль ($p = 0,61$). Главные неблагоприятные сердечно-сосудистые события отмечали у 2,1% пациентов основной группы и у 1,9% контрольной ($p = 0,61$).

Таким образом, при сравнении больших и стандартных доз аторвастатина при заболеваниях периферических артерий показатели ЛПИ не различались, ПОР и ТИМ – незначительно (на 6 месяце лечения).

Thromb Haemost 2008 Jan; 99 (1): 182-189.



Я люблю свою доньку

Потужне зниження частоти СС подій

Підтвердження ефективності ЛІПРИМАРУ у пацієнтів середнього та високого ризику

Нефатальний ІМ

Інсульт

45%

48%

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

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

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



Ліпримар®

аторвастатин кальцій
таблетки

Сила. Докази. Впевненість

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

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



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні. 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел. (044) 490-53-35

UA-LIP-06-006

Феномен резистентности к антитромбоцитарным препаратам

Концепция резистентности к лекарственному средству

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 1 (12), 2008

Резистентность к аспирину

Термины «резистентность», «нереагирование» и «гипореактивность» по отношению к клопидогрелю используются взаимозаменяемо для обозначения менее ожидаемого ингибирования АДФ-индуцированной агрегации/активации тромбоцитов при стандартной терапии данным препаратом [151]. Однако резистентность к клопидогрелю не столь гетерогенна по сравнению с аспирином. Возможно, это обусловлено тем, что анализы, используемые для исследования этого явления, основаны на АДФ, и поэтому тесно связаны с механизмом действия данного препарата, то есть инактивацией тромбоцитарного АДФ-рецептора P2Y₁₂.

В большинстве исследований использовали или ЛТА, или проточную цитофотометрию, с помощью которых регистрировали наличие активации антигенов тромбоцитов. При проведении обоих анализов АДФ был использован как агонист. Эти анализы всегда показывали достоверную положительную корреляцию в нескольких исследованиях при проведении более одного теста (табл. 1). Однако нужно рассмотреть три важных аспекта:

1. Внутренние ограничения с точки зрения интра- и интериндивидуальной вариабельности, связанной как с ЛТА, так и с проточной цитометрией.
2. Тромбоциты имеют два АДФ-рецептора, которые способствуют ответной агрегации, и клопидогрель инактивирует только один из них.
3. Ни один из вышеперечисленных анализов не был стандартизирован.

Эти фундаментальные аспекты также хорошо отражают гетерогенность АДФ-индукции, определенной с помощью ЛТА, как у больных с наследственными дефектами рецептора P2Y₁₂, так и после инкубации *in vitro* [152].

В большинстве трайлов эффективность клопидогреля была выше по сравнению с аспирином вследствие внутригоспитального его назначения. Ответ на применение клопидогреля довольно стабилен независимо от типа анализа или исследуемых пациентов (с кардиальной патологией и без). Препарат характеризуется очень широким диапазоном ответов, которые следуют за нормальной кривой распределения (колоколообразной) [153-156]. Это описано при использовании всех дозировок лекарства с тенденцией к более узкому распределению на фоне высокой дозы (600 мг) [153], что может объясняться

межиндивидуальными вариациями в формировании активного его метаболита. В отличие от аспирина, клопидогрель требует печеночной трансформации ферментной системы CYP 3A4 для выработки ее активного метаболита. Остаточная агрегация тромбоцитов после назначения клопидогреля показала обратно пропорциональную корреляцию с активностью CYP 3A4 [157].

Степень резистентности или гипореактивности к клопидогрелю колеблется от 5 до 46% (табл. 1, 2). Это может быть результатом многих факторов. Во-первых, нет стандартного определения или алгоритма для описания этого явления. Независимо от типа анализа были использованы различные способы определения резистентности, основанные на стандартных отклонениях средних величин ингибирования, распределении агрегации и соотношении величин ингибирования после применения клопидогреля. Кроме того, вариабельность дозы и времени была отмечена в ответе на клопидогрель по ЛТА и анализу проточной цитофотометрии, определяющих активацию антигенов тромбоцитов. Показано, что время до максимального ингибирования тромбоцитов после применения препарата в дозе 600 мг занимает, как минимум, 4 часа, так же как и после приема 300 мг [159]. Однако доза 600 мг увеличивает уровень ингибирования агрегации тромбоцитов по сравнению с применением 300 мг и уменьшает количество пациентов с низким ответом [153-159] (табл. 1). Вопрос времени, необходимого для определения ответа, и выявления пациентов с резистентностью неодинаков в разных исследованиях. Концентрации и источники АДФ нестандартизированы, у части пациентов низкий ответ, и его отсутствие непосредственно связано с концентрацией АДФ *in vitro* [153, 161]. Более того, большинство исследований основываются на том, что ЛТА обладает высокой вариабельностью при агрегометрии. Serebruany et. al. сообщили о 50% изменении статуса от гиподо нормального ответа при повторном измерении [154]. В большинстве работ не отмечались отличительные особенности пациентов с низким ответом или его отсутствием по сравнению с больными, которые отреагировали с точки зрения анамнеза, демографических данных или уровней гемостатических факторов (фибриноген или фактор Виллебранда) [118, 153-155, 160] (табл. 1).

Недавно был описан проточно-цитометрический анализ, основанный на количестве фосфорилирования вазодилаторно-стимулированного фосфопротеина (VASP-P), для оценки антитромбоцитарного воздействия тиенопиридинов [161]. Этот анализ является более специфичным, чем LTA, для этого класса лекарств. Уровень VASP-P тесно связан со степенью ингибирования АДФ-индуцированной активации GP IIb/IIIa через рецептор P2Y₁₂, и поэтому представляет биохимическую конечную точку [161]. Измерения VASP-P высоко коррелировали с измерениями АДФ-индуцированной LTA [153, 161]. Однако необходимо большее количество исследований для подтверждения преимущества этого дорогостоящего анализа по сравнению с другими тестами на основе АДФ. Это исследование основано на проточной цитометрии, которая имеет много внутренних ограничений при изучении функции тромбоцитов.

Клиническое значение резистентности к клопидогрелю остается полностью не изученным. В двух исследованиях с небольшой выборкой установлено, что отсутствие ответа на клопидогрель может привести к более высокому риску тромботических осложнений [162, 163]. Gurbel et. al. установили, что достоверно более высокая реактивность тромбоцитов у пациентов, принимавших клопидогрель, привела к острому тромбозу стента (n = 20) по сравнению с больными без такого эпизода (n = 100) [164]. Однако

функция тромбоцитов была оценена в среднем на 218-й день после эпизода. Поэтому необходимо дальнейшее проведение проспективных исследований и более специфичных анализов функции тромбоцитов с целью изучения клинического значения гипореактивности в ответ на прием клопидогреля *ex vivo*.

Детерминанты межиндивидуальной вариабельности в ответ на антитромбоцитарные ЛС

Практикующие врачи уже давно пришли к выводу, что у некоторых пациентов отмечается широкая вариабельность в ответ на один и тот же препарат. Антитромбоцитарные средства не являются исключением. Необходимы новые стратегии для рассмотрения межиндивидуальной вариабельности в клинических условиях и определение специфических источников вариабельности для каждого антитромбоцитарного лекарства. Фармакокинетические и фармакодинамические факторы могут объяснить различия в ответах на применение антитромбоцитарных средств.

Фармакокинетическая вариабельность

Любое ЛС может иметь широкие фармакокинетические вариации при применении у различных пациентов. Процессы фармакокинетики включают абсорбцию

Таблица 1. Изучение резистентности к клопидогрелю с клиническими результатами

Исследование	Численность выборки и характеристики	Доза клопидогреля	Конечные точки проекта	Метод определения резистентности или отсутствия ответа (ОО)	Основные результаты
Gurbel, 2005	20 пациентов с ОТС, 100 пациентов без ОТС, принимающих клопидогрель	300 мг как ударная доза, затем 75 мг/день	Исследование по типу «случай-контроль»; исследование функции тромбоцитов у больных с/без ОТС	АДФ- или АК-индуцированный LTA; уровни VASP-P, измеренные как ИРТ; контроль оценивали спустя 5-14 дней после стентирования, случаи анализировали спустя 218 дней после ОТС	Высокий ИРТ у 60% пациентов с ОТС; достоверная положительная корреляция между VASP-P и АДФ-индуцированной LTA
Matetzky, 2004	60 пациентов после ЧКВ со стентированием	300 мг как ударная доза, затем 75 мг/день в течение трех месяцев	Проспективное наблюдение с периодом наблюдения 6 месяцев; оценка агрегации в исходном уровне и ежедневно в течение 6 дней	АДФ- и эпинефрин-индуцированная LTA для оценки размеров и числа агрегатов; резистентность к клопидогрелю: нижняя квартиль ингибирования агрегации тромбоцитов, определяемая на 6-й день	Пациенты в нижней квартиле: 25%; у 40% (n = 6) пациентов в нижней квартиле наблюдались повторные сердечно-сосудистые нарушения, которых не было в 3-й и 4-й квартилях; не было различий в факторах риска, терапии, демографических и гематологических параметрах среди квартилей
Barragan, 2003	20 пациентов группы контроля, 16 пациентов перед стентированием, 16 пациентов с ОТС, 30 пациентов без ОТС	75 мг 2 раза в день или тиклопидин по 250 мг 2 раза в день в течение 7 дней	Оценка эффективности VASP-P как предиктора ОТС за 30 дней	Проточная цитометрия VASP-P; ИРТ в зависимости от уровня VASP-P	VASP-P прогрессивное и время-зависимое (максимальное ингибирование к 4-6-му дню); высокая межиндивидуальная вариабельность; более высокий ИРТ у больных с ОТС (63 против 39%)
Muller, 1990	105 пациентов с ИБС после ЧКВ	600 мг как ударная доза	Обсервационное исследование; оценка ответа на клопидогрель	АДФ-индуцированная LTA; ОО: ингибирование < 10% через 4 часа после приема клопидогреля	ОО: 5% в ответ на 5 ммоль АДФ; 11% в ответ на 20 ммоль АДФ; 2 пациента в группе ОО имели подострый тромбоз стента; нет различий между резистентными и нерезистентными пациентами

Примечания: АК – арахидоновая кислота; ИБС – ишемическая болезнь сердца; LTA – агрегометрия коэффициента пропускания света; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИРТ – индекс реактивности тромбоцита; ОТС – острый тромбоз стента; VASP-P – фосфорилирование вазодилаторно-стимулированного фосфопротеина.

лекарства, распределение, метаболизм (биотрансформацию) и элиминацию [166]. Каждый из них вносит вклад в довольно переменные плазменные концентрации препарата и/или его активного метаболита у различных пациентов, получающих одну и ту же терапию. Можно предположить, что требуется пороговая концентрация лекарства, чтобы достигнуть критического уровня ингибирования фермента тромбоцитов или рецепторов. Стандартная терапевтическая доза антиагрегантного средства может достичь или не достичь такой пороговой концентрации у отдельного пациента из-за фармакокинетических факторов даже при идеальном подборе препарата.

Вклад в вариабельность ответа на антиагрегантные средства некоторых из этих факторов рассмотрен ниже.

Дипиридамола (pyrimidopyrimidine) – производная с сосудорасширяющими и антиагрегантными свойствами [5]. Абсорбция дипиридамола в обычных дозах довольно вариабельна и может приводить к низкой системной биодоступности препарата. Рецептура модифицированного высвобождения дипиридамола с улучшенной биодоступностью была разработана для применения с низкими дозами аспирина [167]. Экскреция препарата происходит в основном желчью в виде конъюгированного глюкуронида и подвергается кишечнo-печеночной рециркуляции. Предельный период полувыведения составляет 10 часов. Это сопоставимо с двукратным приемом, как показано в недавно проведенных клинических исследованиях. Хотя клиническая эффективность дипиридамола (75 мг два раза в день) в качестве монотерапии или в комбинации с аспирином была подвергнута сомнению на основе более ранних рандомизированных трайлов [168], вопрос был вновь поднят перерецептурой лекарства с целью улучшения биодоступности. Результаты по применению обновленной рецептуры препарата с участием 6 602 пациентов с предшествующим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) были получены в исследовании ESPS-2 [65]. Благоприятные результаты, полученные в ESPS-2, могли быть связаны с более высокой дозой (400 мг по сравнению с 225 мг ежедневно) и улучшенной системной биодоступностью модифицированного дипиридамола (с замедленным высвобождением) по сравнению с обычной рецептурой, или с существенно большей выборкой и статистической достоверностью исследования по сравнению с предыдущими трайлами.

Другим примером фармакокинетической вариабельности может являться плохая оральная биодоступность антагонистов GP IIb/IIIa, что в сочетании с 50% целевым ингибированием агрегации тромбоцитов приводит к снижению антиагрегантной активности у многих пациентов [5].

Тиклопидин и клопидогрель – структурно связанные тиенопиридины, которые требуют *in vivo* печеночного преобразования в активные метаболиты для антиагрегантного воздействия. Фармакокинетика клопидогреля несколько отличается от фармакокинетики тиклопидина. Таким образом, после назначения разовых оральных (до 200 мг) или повторных доз (до 100 мг ежедневно) неизмененный клопидогрель не обнаруживался в периферической венозной плазме. Концентрации 1–2 нг/мл были измерены в плазме пациентов, которые

принимали препарат по 150 мг/сут в течение 16 дней. Основной системный метаболит клопидогреля – производная карбоксильной кислоты (SR 26334). На основании измерений циркулирующих уровней SR 26334 установлено, что клопидогрель быстро поглощается и значительно метаболизируется. Период полувыведения из плазмы SR 26334 – приблизительно 8 часов. Как отмечено выше, препарат, неактивный *in vitro*, метаболитически трансформируется печенью в непродолжительно активный ингибитор тромбоцита. Однако межличностная вариабельность этой метаболитической активации все еще изучается. Также не имеется данных относительно того, уменьшает ли способность клопидогреля подавлять функцию тромбоцитов при ухудшении работы печени.

В печени человека изоэнзимы цитохрома P450a и P450s являются одними из наиболее многочисленных, и, возможно, ответственны за активацию клопидогреля *in vivo* [170]. Когда клопидогрель, аторвастатин и субстрат CYP 3A4 (изофермент цитохрома P450) присутствуют при эквивалентных концентрациях *in vitro*, метаболизм клопидогреля ингибируется более чем на 90% [170]. Клопидогрель показал выраженную межличностную вариабельность при ингибировании тромбоцитов в трех различных группах пациентов после перенесенного избирательного ЧКВ и стентирования [156, 160, 165]. Часть таких больных с вариабельным ответом рассматриваются как нечувствительные или резистентные к клопидогрелю. Подобная вариабельность основана на АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Предполагается, что параллельное лечение с использованием липофильных статинов, например аторвастатина и симвастатина, может влиять на ингибирование клопидогрелем функции тромбоцитов [165, 170, 171]. В исследовании Lau et al. [171] аторвастатин, в отличие от правастатина, снижал антиагрегантное воздействие клопидогреля. Приблизительно 50–60% ЛС метаболизируются CYP 3A4 [172], который имеет низкую селективность для многочисленных и структурно не связанных лигандов. Недавно определена сложная молекулярная структура CYP 3A4, которая показывает активную зону достаточного размера и топографию для аккомодации как больших, так и малых лигандов [173]. Взаимодействие средства с CYP 3A4 может привести к ингибированию или повышению его активности (табл. 3) [172, 173]. Возможно, различные препараты (например, циклоспорин и эритромицин) могут модифицировать системную биодоступность активного метаболита клопидогреля, и поэтому оказывают влияние на его клиническую эффективность. Также известно, что гормоны, химические вещества окружающей среды и пища оказывают влияние на активность CYP 3A4 [172]. Этническая принадлежность также преимущественно связана с некоторой экспрессией полиморфизмов CYP 3A4, которые ассоциируются с вариацией метаболитической активности [172]. Более того, вариабельная метаболитическая активность CYP 3A4, связанная с экзогенными факторами или с генетическими полиморфизмами, может приводить к межличностной вариабельности антиагрегантного ингибирования клопидогреля [174]. Процент агрегации тромбоцитов после применения клопидогреля обратно пропорционально коррелировал с активностью CYP 3A4 [157].

Хотя предполагается, что при определении *ex vivo* АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов имеется фармакокинетическое взаимодействие между аторвастатином и клопидогрелем, при последующем анализе контролируемых плацебо исследований не обнаружено статистически достоверного клинического взаимодействия между этими двумя препаратами [175, 176]. Однако следует подчеркнуть, что ретроспективный последующий анализ имеет ограничения, которые не позволяют сделать определенные выводы. Кроме того, небольшая база данных относительно суточных доз статинов, использованных в этих трайлах, особенно ограничивает возможность оценки взаимодействия лекарств при использовании их различных дозировок.

Недостаточная биопригодность была недавно описана для малых доз аспирина, покрытых оболочкой. У 131 пациента с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями [177], которых лечили такой формой препарата, наблюдались неполное ингибирование генерации TXB_2 и/или АК-индуцированная агрегация тромбоцитов у 44% больных. Дополнительное назначение у резистентных пациентов экзогенного аспирина привело к полному ингибированию агрегации тромбоцитов, что указывает на низкую биопригодность этой формы препарата, а не на резистентность при его длительном применении. Молодой возраст и большая масса тела были независимыми предикторами неполного ответа на аспирин.

Вариабельность фармакодинамики

Фармакодинамика имеет отношение ко всем процессам, вовлеченным в механизм действия ЛС, то есть взаимодействия с макромолекулами и механизмами, которые приводят к сложной и часто непредсказуемой взаимосвязи данной концентрации с величиной наблюдаемого функционального или клинического ответа. Для некоторых препаратов эта вариабельность фармакодинамики объясняет многое в общей вариации ответа у некоторых пациентов [166].

Генетические факторы являются главными детерминантами нормальной вариабельности любого эффекта препарата и оказывают значительное влияние на фармакологическую активность. Генетическая вариабельность фермента или рецептора антитромбоцитарного средства могут также изменять ожидаемый фармакологический ответ. Таким образом, увеличенное количество АДФ-рецепторов, связанных с гаплотипом H_2 гена P2Y_{12} , может уменьшать антитромбоцитарное воздействие тиаенопиридинов, которые только обеспечивают частичную блокаду P2Y_{12} [178].

Описано несколько полиморфизмов ЦОГ-1 [135, 179, 180] и ЦОГ-2 [181]. Четырнадцать вариантов в пределах области кодирования гена ЦОГ-1 не показали все возможные связи с рецидивом инсульта у 68 пациентов, принимавших аспирин [180]. Однако полиморфизм А-842G в пределах промотора ЦОГ-1 всегда связывают с более высокой АК-индуцированной агрегацией тромбоцитов у больных, принимавших аспирин в двух различных исследованиях [135, 136], хотя тот же полиморфизм не оказывал влияние

Общие субстраты ЛС, ингибиторы и индукторы СУР ЗА

Общие субстраты с СУР ЗА

Блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, фелодипин, нифедипин, верапамил)

Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус)

Бензодиазепины (алпразолам, мидазолам, триазолам)

Статины (аторвастатин, ловастатин)

Макролидные антибиотики (klarитромицин, эритромицин)

Антиретровирусные препараты (индинавир, нелфинавир, ритонавир, сакуинавир)

Другие (лозартан, силденафил)

Ингибиторы СУР ЗА

Блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, верапамил)
Азольные противогрибковые средства (итраконазол, кетоконазол)

Макролидные антибиотики (klarитромицин, эритромицин, троллиндомицин, нотазитромицин)

Антиретровирусные препараты (делавердин, индинавир, ритонавир, сакуинавир)

Другие (сок грейпфрута, мифепристон, нефазодон)

Индукторы СУР ЗА

Рифампицины (рифабутин, рифампин, рифапентин)
Противосудорожные средства (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин)

Антиретровирусные препараты (эфавиренз, невирапин)

Другие (зверобой)

на генерацию TXB_2 . Клиническое влияние этого гаплотипа, который встречается у 12% пациентов [135], на эффективность низких доз аспирина все еще неизвестно. В небольшом исследовании с участием здоровых добровольцев полиморфизм C50T гена ЦОГ-1 ассоциирован с приблизительно двойными величинами 11-dehydro- TXB_2 в моче до и после приема аспирина у носителей 50T аллели по сравнению с носителями 50C [136]. Также полиморфизм ЦОГ-2 G-765C был связан с различной чувствительностью к снижению 11-dehydro- TXB_2 при низких дозах аспирина. Полиморфизмы P1A1/A2 GP IIIa были связаны с вариабельным ответом на аспирин [127, 182], хотя оба исследования оценили функциональный ответ на аспирин PFA-100 [127] и временем кровотечения [182]. Последние исследования не подтвердили этого при использовании АК-индуцированной агрегации тромбоцитов или при измерениях TXB_2 [136, 140]. Вызывает интерес работа Lepantalo et al., в которой показано влияние различных полиморфизмов ответа на аспирин, что оценивали с помощью различных методов. Полиморфизм гена А-842G ЦОГ-1 влиял только на ответ, который определялся АК-индуцированной агрегацией, в то время как полиморфизм гена GPVI/C13254T влиял на ответ измеренный PFA-100 [136]. Эти данные подчеркивают дальнейшую необходимость в оценке на основе механизма ответа на аспирин.

С другой стороны, по некоторым данным, полиморфизм P1A1/A2 тромбоцитов GP IIb/IIIa связан с вариабельностью в ответ на антагонисты GP IIb/IIIa [183-185]. В трайле OPUS-TIMI-16 у 16 больных с синдромом нестабильного коронарного тромбозиса при инфаркте миокарда было достоверное взаимодействие между лечением (плацебо и орбофибаном) и полиморфизмом ЧКВ при кровотечении [183]. Орбофибан не увеличивал кровотечение у носителей P1A2, а увеличивал у пациентов, которые не были его носителями [183], однако риск первичного эпизода (кровотечения) и инфаркта миокарда был выше у первых. Не было взаимодействия между лечением и полиморфизмом P1A для первичной эффективности конечной точки. Хотя влияние генотипа P1A в изменении клинического ответа на оральный антагонист GP IIb/IIIa при кратковременном внутривенном введении препаратов этого класса все еще не известно, исследования *ex vivo* и *in vitro* демонстрируют сниженное ингибирование абциксимаба в тромбоцитах с полиморфизмом P1A2 [184].

Взаимодействие фармакодинамики, потенциально оказывающее влияние на антитромбоцитарное воздействие аспирина, связано с двухступенчатым механизмом инактивации ЦОГ-1 [5]. Таким образом, сопутствующее назначение НПВС, таких как ибупрофен [186] и напроксен [187], влияет на необратимую инактивацию тромбоцитов ЦОГ-1 при применении низкой дозы аспирина. Это происходит в связи с конкуренцией между НПВС и аспирином за общее место стыковки в пределах канала ЦОГ-1 (Arg120), с которым аспирин слабо связан до наступления необратимого ацетилирования Ser529 [5]. Это фармакодинамическое взаимодействие не происходит с НПВС, которые обладают некоторой степенью селективности ЦОГ-2, включая диклофенак [186].

Оральные антагонисты GP IIb/IIIa могут активизировать тромбоциты у некоторых пациентов, действуя как частичные агонисты при концентрациях ниже терапевтического диапазона [72, 73, 188]. В некоторых исследованиях предполагается, что лиганды для связывания с рецептором и предотвращения агрегации тромбоцитов могут, как это ни парадоксально, активировать рецептор так, что он может связывать лиганды или вызывать сигналы к активизации [72, 73, 188].

Тот же феномен может происходить и с антагонистами TP. Дополнительный фактор, способствующий фармакодинамической вариабельности, связанный со степенью и продолжительностью блокады рецептора тромбоцитов. Оказывается, что постоянный уровень высокой степени ингибирования при интервальном дозировании необходим для снижения риска сосудистых событий при применении антитромбоцитарных препаратов.

Это обеспечивается:

1. Ковалентным характером взаимодействия лекарство-рецептор, приводящего к постоянной инактивации белка тромбоцитов, который не может повторно синтезироваться в течение 24 часов, как при приеме аспирина и клопидогреля.
2. Постоянными уровнями в плазме, которые поддерживаются непрерывной инфузией антагониста, как при применении абциксимаба, эпифибатида и тирофибана

или через более длительное высвобождение, как при приеме дипиридамола [5].

Те препараты, которые ассоциируются с осложнением в виде кровотечения (чаще всего при ранее диагностированном желудочно-кишечном поражении), вероятно, вовлекают преходящее ингибирование одинаковых рецепторов. Это может объяснить очевидный парадокс двух отдельных групп лекарств (НПВС и оральных антагонистов GP IIb/IIIa), имеющих сходную антитромбоцитарную активность и вызывающих осложнения в виде обширных кровотечений при отсутствии антитромбоцитарного эффекта.

Резистентный к аспирину биосинтез TXA₂ описан у больных с нестабильной стенокардией [44, 74, 112] и у пациентов с постинсультной деменцией [189]. Это можно объяснить экспрессией ЦОГ-2 в клетках воспаления, в которых присутствует TX-синтаза [190], и молодых формах тромбоцитов [10].

В итоге, механизмы, связанные с заболеванием, могут вызывать приобретенные модификации в действии ЛС. Широкое неспецифическое белковое гликозилирование является главным механизмом плохо контролируемого сахарного диабета 2-го типа. Watala et al. недавно описали снижение проникновения остатка ацетила аспирина в белки тромбоцитов у больных сахарным диабетом 2-го типа, увеличение гликозилирования белка тромбоцитов, а также снижение ответа на аспирин согласно анализу в цельной крови [191]. Сахарный диабет 2-го типа был достоверно более выражен у больных с более низким, чем ожидалось, ингибированием тромбоцитов при малых дозах аспирина [136]. Подобные данные были получены при изучении клопидогреля [192]. Известно, что при сахарном диабете 2-го типа существует изменение ответа тромбоцитов на аспирин, включая более высокую экспрессию ЦОГ-2, однако подобные состояния недостаточно изучены [193].

Заключение

Выводы для практикующих врачей

Исследование функции тромбоцитов не должно проводиться упрощенно, поскольку доступен количественный анализ. В настоящее время не существует определенного теста для изучения функции тромбоцитов и оценки антитромбоцитарного воздействия аспирина или клопидогреля у отдельного взятого пациента [5, 49].

Понимание факторов, влияющих на антитромбоцитарное воздействие аспирина или клопидогреля, и взаимодействия ЛС, позволит повысить эффективность лечения и исключить проведение дорогостоящих исследований.

Учитывая многофакторный характер тромбоза артерии, «несостоятельность лечения» в отношении применения аспирина или клопидогреля может использоваться в том же контексте, что и для других групп препаратов (антитромбоцитарные, липидоснижающие или гипотензивные средства).

Нет научного обоснования для изменения антитромбоцитарной терапии, даже при возможной «несостоятельности лечения», поскольку неизвестно, является ли повторный сосудистый эпизод у одного и того же пациента той же патофизиологической причиной,

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

Таблица 2. Алгоритм исследования механизмов реакции аспирина *in vivo* и *in vitro*

Механизм	ТХВ ₂ сыворотки	ТХВ ₂ сыворотки и экзогенный аспирин <i>in vitro</i>	Метаболиты мочевого ТХА ₂	Изменяющееся со временем воздействие аспирина	Потребность в изменении антитромбоцитарной терапии
Несоответствие	Неполное медленно обратимое ингибирование	Полное ингибирование	От среднего к нормальному	Непредсказуемый ответ или ниже ожидаемого	Отсутствует
Взаимодействие ЛС	Неполное быстро обратимое ингибирование	Время-зависимое полное ингибирование	От среднего к нормальному	Увеличение ответа через определенное время после прекращения приема взаимодействующего ЛС	Отсутствует, переход от взаимодействующего ЛС
Экстратромбоцитарный ТХА ₂	Полное ингибирование	Полное ингибирование	Аномально повышенный	Непредсказуемый, аномальный или ожидаемый ответ	Отсутствует, не доказано преимущество других стратегий (антагонисты TP)
Наследственное или связанное с болезнью изменение молекулы/активности ЦОГ-1	От средних до нормальных величин	Без изменений	От средних до нормальных величин	Неизменный от воздействия аспирина	Вероятно, есть
Истинная резистентность, вызванная аспирином	От средних до нормальных величин	Без изменений	От средних до нормальных величин	Ухудшение ответа как функции на воздействии ЛС	Есть

которая привела к первому эпизоду. Более того, не существует данных о том, что изменение терапии является более эффективной стратегией, чем проведение базисной терапии.

Выводы для исследователей

На сегодняшний день имеется понимание того, как на молекулярном уровне аспирин и клопидогрель предотвращают артериальный тромбоз [5]. Новые работы по исследованию межиндивидуальной вариабельности в ответ на эти антитромбоцитарные средства должны опираться на основные биохимические конечные точки, а не на измерения агрегации тромбоцитов [194, 195]. Сывороточный ТХВ₂ и 11-dehydro-ТХВ₂ мочи дают достоверную информацию о максимальной биосинтетической способности циркулирующих тромбоцитов *ex vivo* и о фактической степени биосинтеза ТХА₂ *in vivo* соответственно [196]. Эти измерения чаще используются, чтобы охарактеризовать клиническую фармакологию аспирина как антитромбоцитарного препарата [45, 46]. У больных, принимавших малые дозы аспирина, уровни сывороточного ТХВ₂ отражали адекватность и продолжительность ингибирования тромбоцитов ЦОГ-1, в то время как определение экскреции ТХ-метаболита в моче является неинвазивным, время-зависимым индексом аспиринорезистентных источников биосинтеза ТХА₂ [5, 190].

Поскольку степень агрегации тромбоцит-зависимой остаточной P2Y, особенно у пациентов с врожденным дефицитом P2Y₁₂ или здоровых людей, функция P2Y₁₂ которых была полностью блокирована *in vitro* из-за насыщенной концентрации специфических антагонистов, изучение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов не является оптимальным исследованием для оценки межиндивидуальной вариабельности ответа на клопидогрель [194].

Адекватность и стабильность ожидаемого фармакодинамического воздействия аспирина или ингибитора тромбоцитарного ЦОГ-1 требует длительного исследования с участием большой группы пациентов по сравнению с другими антитромбоцитарными ЛС. Клопидогрель может быть идеальным препаратом для сравнения из-за

выраженного сходства с аспирином в механизме действия (постоянная инактивация белка тромбоцитов), фармакокинетики (короткий период полувыведения активного компонента) и режима дозирования (один раз в день). Следует учитывать, что аспирин используется в дозировках, превышающих от 2,5 до 10 раз оптимальную дозу в 30 мг, необходимую и достаточную для полного инaktivирования активности тромбоцитарного ЦОГ-1 [45], тогда как клопидогрель используется в пороговой дозе, которая оказывает максимальный эффект на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов [5].

В заключение следует отметить, что, учитывая степень относительного снижения риска (25-30%) при длительной антитромбоцитарной профилактике, новые исследования по изучению уменьшения или исчезновения этого защитного эффекта должны учитывать чувствительность и специфичность. Ни одно из опубликованных исследований не отвечает этим требованиям, и оценка относительного риска рецидивов атеротромботических событий, связанная с резистентностью к аспирину [148] или клопидогрелю [163], просто невозможна.

Также из-за ограничений последующих анализов и наблюдений взаимодействия препаратов (ибупрофен и аспирин или аторвастатин и клопидогрель) необходимы хорошо спланированные клинические трайлы для определения специфики этих взаимодействий.

В таблице 2 представлен алгоритм по исследованию менее ожидаемого ответа на аспирин, в котором определение истинной резистентности к аспирину совместимо с принятым определением резистентности к химиотерапии. Другие механизмы отражают межиндивидуальную вариабельность в ответ на аспирин, основанную на фармакокинетических и фармакодинамических факторах. Истинная резистентность к аспирину пока остается не изученной.

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

НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ ПРИ остром коронарном синдроме

Будьте уверены в правильности направления

арикстра®

фондапаринукс



**Лечение острого коронарного синдрома
2,5 мг один раз в день для всех пациентов¹**

Без контроля числа тромбоцитов

¹ Арикстра не рекомендована пациентам с клиренсом креатинина <20 мл/мин и пациентам с NSTEMI, которым проводится срочное ЧКВ.



За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство компании «ГлаксoСмитКляйн» в Украине по адресу: 03038, г. Киев, ул. Линейная, 17, тел.: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-86 www.gsk.com

Регистрационное свидетельство № UA/6804/01/01
AXTR/01/DMEA/18.10.2007/949

Эффективность фондапаринукса в лечении острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST при отсутствии реперфузионной терапии

Лечение пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST включает в себя введение антитромботических препаратов, а также, если это возможно, проведение реперфузии – первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или тромболитическое лечение [1, 2]. Возможность проведения реперфузии ограничивается рядом факторов, в том числе наличием противопоказаний: высокого риска развития кровотечений, позднего диагностирования (более 6–12 часов от начала проявления симптомов) и ограниченного доступа для проведения ЧКВ. Поэтому более четверти пациентов при ОИМ с элевацией сегмента ST не получают реперфузионной терапии [3–5]. Данная группа пациентов гетерогенна, включает пациентов с высоким риском смерти. Именно поэтому они нуждаются в экстренной помощи.

Ингибирование тромбоцитов с помощью аспирина значительно снижает частоту развития смерти и повторного инфаркта миокарда (ИМ) у всех пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, которые проходят разнообразные виды лечения (даже тем, которым не проводится реперфузия) [6]. Метаанализ также показал преимущество назначения нефракционированного гепарина (НФГ) без сопутствующего введения аспирина у пациентов, которым не назначалась фибринолитическая терапия [6]. Существует очень мало данных об эффекте одновременного назначения НФГ и аспирина пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым не проводилась фибринолитическая терапия. Назначение эноксапарина (низкомолекулярного гепарина) не имеет никаких преимуществ перед назначением НФГ пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым не проводится фибринолитическое лечение [7]. Только ревипарин (низкомолекулярный гепарин) по сравнению с плацебо снижает частоту случаев смерти, повторного инфаркта и инсульта, однако данный препарат еще не слишком широко распространен. Возможность назначения каких-либо антитромботических препаратов пациентам, которым невозможно провести реперфузию, остается на усмотрение врача [8].

Синтетический пентасахарид – фондапаринукс – селективно связывает антитромбин и быстро ингибирует

фактор Ха [9]. В исследовании OASIS-5 пациентам с острым коронарным синдромом, но без элевации сегмента ST, назначали фондапаринукс и эноксапарин [10]. Введение этих препаратов имело одинаковый кратковременный эффект – предотвращало ранние ишемические проявления, но фондапаринукс снижал частоту кровотечений и уровень смертности на первом и шестом месяцах лечения.

В исследовании OASIS-6 сравнивали эффект от подкожного ежедневного введения 2,5 мг фондапаринукса и других стандартных методов антикоагулянтной терапии у пациентов, которым выполнялось либо ЧКВ, либо тромболитическое лечение, и у пациентов, которым не проводилась реперфузия [11]. В течение первых 30 дней случаи смерти или развитие повторного инфаркта в контрольной группе составили 11,2%, в группе фондапаринукса – 9,7% (с небольшой предрасположенностью к развитию острых кровотечений). Учитывая, что четверти пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST не проводят реперфузионную терапию, были проведены анализы больных этой подгруппы (2 867 человек).

Материалы и методы исследования

OASIS-6 – рандомизированное двойное слепое исследование стратегии лечения: использование фондапаринукса (антикоагулянтные препараты во время пребывания пациента в госпитале) или стандартных методов (НФГ или полное отсутствие антикоагулянтной терапии) у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым проводили ЧКВ или фибринолитическую терапию, или вообще не выполняли реперфузию. В исследовании принимали участие 447 центров из 41 страны. После письменного согласия все пациенты с ОИМ с элевацией сегмента ST (в течение первых 24 часов от начала проявления симптомов) становились участниками исследования. В дальнейшем этот промежуток был уменьшен до 12 часов на основании результатов клинического исследования по оценке эффекта приема ревипарина и изменения метаболизма при лечении ОИМ (CREATE) [8]. Исследование продемонстрировало незначительное преимущество при начале проведения антикоагулянтной терапии в первые 12 часов с момента

¹ Клинический исследовательский центр при университетском госпитале, Упсала, Швеция.

² Медицинский отдел Исследовательского института здоровья нации, Университет МакМастера, Институт науки о здоровье, Гамильтон, Канада.

проявления симптомов. Пациенты с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии (высокий риск развития кровотечений, прием пероральных антикоагулянтов, уровень креатинина > 265 мкмоль/л (3,0 мг/дл)) не принимали участия в исследовании. Рандомизация проводилась по назначению НФГ (группа II) или отсутствию показаний к его применению (группа I). В исследовании анализировались данные пациентов, которым невозможно было провести реперфузионную терапию по причине позднего обращения либо из-за наличия абсолютных противопоказаний. Согласно протоколу, пациенты были распределены на две группы (группа I и группа II) для отображения изменчивости в современной клинической практике.

В группе I (1 226 человек) пациентам, которым не назначалась реперфузионная терапия, ежедневно подкожно вводили однократно 2,5 мг фондапаринукса либо плацебо в течение 8 дней или до выписки из госпиталя. В группе II (1 641 человек) пациенты получали фондапаринукс или плацебо (первая доза внутривенно, последующие – подкожно) в течение 8 дней или до выписки из госпиталя. В контрольной подгруппе группы II пациентам выполнялись болюсные инъекции НФГ (60 МЕ/кг), затем инфузия 12 МЕ/кг в течение 24-48 часов. В группе фондапаринукса проводились такие же болюсные инъекции и инфузии с плацебо. Максимальная болюсная доза НФГ составила 4 000 МЕ, максимальная скорость инфузии – 1 000 МЕ/ч у пациентов с весом > 70 кг. Данные дозы регулировали так, чтобы активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) колебалось в пределах терапевтической нормы. Для того чтобы соблюдать условия двойного слепого исследования пациентам, которые получали плацебо и НФГ, каждые 3 часа определяли АЧТВ. Центральная компьютеризированная система демонстрировала реальные или ложные значения АЧТВ, которые использовали для корректировки инфузии.

Первичным и комплексным исходом для исследования OASIS-6 была частота случаев смерти или повторного инфаркта миокарда в течение первых 30 дней. Эти значения также оценивали на 9-й день и в конце исследования (от 90 до 180 дней). Заранее было решено (без учета каких-либо результатов) наблюдать всех пациентов, которые зарегистрировались после 21 марта 2005 г., только в течение 90 дней. В данной подгруппе 1 033 пациента наблюдались в течение 90 дней и 1 834 – 180 дней. Первичной задачей данного исследования была оценка безопасности и эффективности фондапаринукса в сравнении со стандартными методами лечения (плацебо и НФГ) среди пациентов, которым не проводилась реперфузионная терапия. Был сделан анализ исходов, в том числе частоты случаев смерти, повторного инфаркта и острого кровотечения. Определение повторного инфаркта и классификация смертей и кровотечений были опубликованы ранее [11]. Согласно стандартным определениям, все случаи смерти, повторных инфарктов, инсультов, кровотечений (массивных и острых) были распределены. В данном анализе использована классификация кровотечений, которая позволяет сравнить проведение тромболизиса при ИМ [12]. Кровотечения классифицированы как острое (фатальное

и внутричерепное кровотечение, тампонада сердца, клинически значимое кровотечение со снижением уровня гемоглобина > 5 г/дл, каждое переливание крови увеличивает содержание гемоглобина на 1 г/дл); малое (клинически явное кровотечение со снижением содержания гемоглобина от 3 до 5 г/дл, которое не соответствует критериям острого кровотечения, каждое переливание крови увеличивает содержание гемоглобина на 1 г/дл) и другие.

Использовалась описательная статистика. Процент дискретных переменных и средних значений \pm стандартное отклонение для непрерывных переменных были рассчитаны для основных характеристик. Эффекты лечения представлены на шкале риска и в виде 95% доверительного интервала [ДИ] (благодаря пропорциональной модели риска Кокса), также проводились тесты на гетерогенность. При формировании подгрупп учитывали первоначальную стратегию лечения (ЧКВ, тромболитическая терапия, отсутствие реперфузионного лечения), пол, время от появления симптомов и до начала лечения, группа (использование НФГ или плацебо). Из-за большого количества подгрупп для проведения анализа был проведен тест с двусторонним уровнем для определения взаимодействия между группами (0,01).

Результаты исследования и их обсуждение

Перед рандомизацией основные характеристики и методы антитромботического лечения были распределены между группами пациентов, которые принимали фондапаринукс, и теми кто входил в контрольную группу (НФГ или плацебо) (табл. 1). По сравнению с пациентами, которым проводилась реперфузионная терапия, пациенты в данном исследовании были старше (средний возраст 64,8 против 60,5 лет) и среднее время от начала проявления симптомов до начала лечения было в 2 раза длиннее (10,7 против 5,3 часа). Соотношение пациентов, перенесших в прошлом ИМ, инсульт или имевших артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, было значительно выше в группе пациентов, которым не проводилась реперфузионная терапия.

Практически все пациенты принимали аспирин. Использование β -блокаторов, ингибиторов АПФ и препаратов, снижающих содержание липидов, даже после рандомизации было достаточно высоким (табл. 2). После рандомизации НФГ (вне исследования) назначался у 7,7% пациентов, низкомолекулярный гепарин – у 5,8%, антагонисты рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa – у 4,2%. Эти показатели одинаковые в обеих группах (контрольной и фондапаринукса). Однако назначения проводились значительно позже, чем пациентам с реперфузионной терапией. Приблизительно у 26% пациентов назначался клопидогрель. Этот показатель в два раза меньше, чем количество пациентов с реперфузионной терапией. Фондапаринукс и плацебо назначали на протяжении 8 дней соответственно.

В подгруппе пациентов, которым не проводилась реперфузионная терапия, частота случаев смерти, повторного инфаркта в течение первых 30 дней была

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

Таблица 1. Основные показатели и препараты, которые назначались в течение 7 дней до рандомизации

Показатели	Контрольная группа (n = 1 409)		Фондапаринукс (n = 1 458)		Пациенты, которым проводилась реперфузионная терапия (n = 9 225)	
	среднее значение	стандартное отклонение	среднее значение	стандартное отклонение	среднее значение	стандартное отклонение
Возраст	65,0	12,7	64,6	12,4	60,5	12,0
Индекс массы тела (кг/м ²)	26,5	4,5	26,7	4,5	26,5	4,3
Начало рандомизации (час)	10,7	6,5	10,7	6,4	5,3	4,2
Частота сердечных сокращений	77,6	14,1	77,4	14,2	75,8	14,5
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80,9	14,0	81,5	13,9	81,4	14,5
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	134,4	23,6	135,3	23,3	133,9	23,3
	n	%	n	%	n	%
Мужчины	903	64,1	955	65,5	6 888	74,7
Предыдущие ИМ	231	16,4	240	16,5	1 047	11,3
Предыдущие инсульты	146	10,4	147	10,1	508	5,5
Гипертония	899	63,8	969	66,5	4 713	51,1
Сердечная недостаточность	387	27,5	376	25,8	921	10,0
Сахарный диабет	250	17,7	253	17,4	1 649	17,9
ИМ передней стенки	730	51,8	711	48,8	4 162	45,1
Новая блокада пучка Гиса	37	2,6	31	2,1	50	0,5
Аспирин	815	57,8	851	58,4	5 803	62,9
Клопидогрель	123	8,7	112	7,7	1 566	17,0
НФГ	150	10,6	179	12,3	1 458	15,8
Низкомолекулярный гепарин	44	3,1	46	3,2	131	1,4
Пероральные антикоагулянты	2	0,1	4	0,3	23	0,2

значительно ниже в группе фондапаринукса, чем в контрольной (с приемом НФГ и плацебо) (рис. 1). Отмечалась значительная тенденция к снижению показателей отдельных индивидуальных компонентов (первичного исхода) (табл. 3). Соотношение пациентов с острыми кровотечениями и инсультами в обеих группах было практически одинаковым. В целом, лечение фондапаринуксом положительно влияло на клиническую картину заболевания (соотношение случаев смерти, повторного ИМ, острых кровотечений и случаев смерти, повторного инфаркта и инсультов) (табл. 3).

Таблица 2. Препараты, назначаемые после проведения рандомизации (до выписки)

Показатели	Контрольная группа		Группа фондапаринукса		Пациенты, которым проводилась реперфузия	
	n = 1 409	%	n = 1 458	%	n = 9 225	%
Аспирин	1 334	94,7	1 390	95,4	8 956	97,1
НФГ (вне исследования)	119	8,4	103	7,1	1 110	12,0
Низкомолекулярный гепарин	86	6,1	79	5,4	541	5,9
Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa	57	4,0	62	4,3	1 773	19,2
Клопидогрель	360	25,6	375	25,7	5 765	62,5
Тиклопидин	63	4,5	60	4,1	914	9,9
Пероральные антикоагулянты	37	2,6	35	2,4	216	2,3
β-блокаторы	1 136	80,6	1 190	81,7	7 840	85,0
Блокаторы кальциевых каналов	203	14,4	211	14,5	849	9,2
Ингибиторы АПФ	1 075	76,3	1 149	78,9	7 201	78,1
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	55	3,9	55	3,8	292	3,2
Спиринолактон/эплеренон	181	12,8	153	10,5	873	9,5
Петлевые диуретики	554	39,3	555	38,1	2 547	27,6
Статины	805	57,1	830	57,0	7 291	79,0

Преимущества лечения фондапаринуксом были очевидны уже на 3-й день исследования по частоте случаев смерти и повторных инфарктов (отношение риска [ОР] 0,77; 95% ДИ 0,58-1,04) и сохранились до конца исследования (3-6 месяцев) (рис. 1). Клиническое соотношение преимущество/риск развития смерти, повторного ИМ и острых кровотечений также изменилось в группе фондапаринукса в конце исследования (ОР 0,82%, 95% ДИ 0,69-0,97).

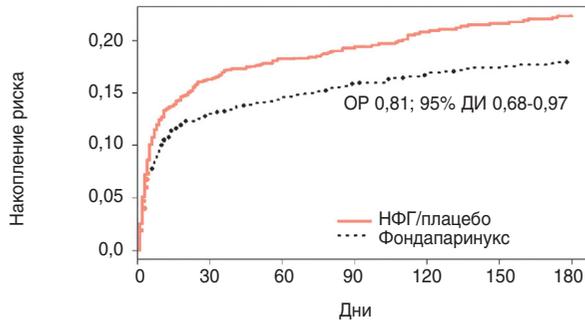
Основываясь на заключениях докторов, 1 226 пациентов группы I не нуждались в назначении НФГ, 1 641 пациент группы II – нуждался. Фондапаринукс вводили 8 дней в обеих группах. НФГ вводился в течение 42 часов в группе II.

Уже на 3-й день исследования проявилось улучшение при использовании фондапаринукса (частота случаев смерти и повторного ИМ) в обеих группах: в группе I – фондапаринукс против плацебо (ОР 0,76; 95% ДИ 0,48-1,2); в группе II – фондапаринукс против НФГ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,53-1,16; p = 0,91) для гетерогенности. Были получены достоверные результаты по первичному исходу в течение первых 30 дней (частота случаев смерти и повторного ИМ) в обеих группах: фондапаринукс против плацебо (ОР 0,88; 95% ДИ 0,65-1,19) и фондапаринукс против НФГ (ОР 0,74; 95% ДИ 0,57-0,97) (рис. 2).

Таблица 3. Исходы в течение первых 30 дней

Показатели	Контрольная группа		Фондапаринукс		ОР	95% ДИ
	n = 1 409	%	n = 1 409	%		
Смерть	176	12,5	153	10,5	0,83	0,67-1,04
ИМ	49	3,7	34	2,5	0,66	0,43-1,02
Инсульт	17	1,3	11	0,8	0,62	0,29-1,33
Острое кровотечение	21	1,5	18	1,3	0,82	0,44-1,55
Смерть/ИМ	212	15,1	178	12,2	0,8	0,65-0,98
Смерть, ИМ, инсульт	225	16,0	185	12,7	0,78	0,64-0,95
Смерть/ИМ/острое кровотечение	215	15,3	183	12,6	0,81	0,67-0,99

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД



HF/плацебо	1 409	1 197	1 174	1 155	719	708	683
Фондапаринукс	1 458	1 281	1 261	1 239	811	794	767

Рис. 1. Кривые Каплан-Мейера: отношение показателей смертности и случаев повторного ИМ в группе пациентов, которые принимали фондапаринукс (сплошная линия) и в контрольной группе (пунктирная линия)

Примечание: показатели ОР и 95% ДИ взяты из модели Кокса.

Частота случаев развития острого кровотечения в течение первых трех дней незначительно отличалась в обеих группах: фондапаринукс против плацебо (ОР 0,39; 95% ДИ 0,08-2,00) и фондапаринукс против HFГ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,30-1,71; $p = 0,51$). Также в течение первых 30 дней не отмечалось значительной разницы в частоте развития острого кровотечения в обеих группах: фондапаринукс против плацебо (ОР 0,78; 95% ДИ 0,21-2,89) и фондапаринукс против HFГ (ОР 0,84; 95% ДИ 0,41-1,72) (рис. 3).

Около 28% пациентов, которым не проводилась реперфузионная терапия, были отобраны в первые

6 часов от начала проявления симптомов, 38% – в течение 6-12 часов и 34% – в течение 12 часов и более. Не наблюдалось значительной неоднородности в значениях эффективности фондапаринукса и других препаратов (контрольная группа) по отношению к частоте случаев смерти и повторного инфаркта в течение первых 30 дней и ко времени от начала проявления симптомов (рис. 2). Также наблюдалась практически одинаковая тенденция к снижению частоты случаев смерти и повторного инфаркта в течение первых 30 дней при приеме фондапаринукса среди мужчин и женщин (рис. 2). Вне зависимости от пола и времени начала симптомов не было также значительной разницы в показателях частоты развития острых кровотечений в контрольной группе и группе, в которой пациенты принимали фондапаринукс (рис. 3).

После отбора клопидогрель назначался у 735 (26%) пациентов, 709 из них (96,5%) также принимали аспирин. Сопутствующий прием клопидогреля значительно не влиял на эффективность фондапаринукса по сравнению с контрольной группой (рис. 2). Частота развития острых кровотечений была одинаково низкой в обеих группах с и без сопутствующего приема клопидогреля (рис. 3).

У пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST прием фондапаринукса в течение 8 дней значительно снизил частоту случаев смерти и повторного инфаркта на протяжении первых 30 дней (по сравнению с этими показателями при приеме плацебо и введении HFГ (в течение 42 часов). Большинство пациентов также

Параметры	Количество пациентов	Пациенты с событием (%)	
		HFГ/плацебо	Фондапаринукс
Всего	2 867	212 (15,1)	178 (12,2)
Подгруппы			
HFГ не показан	1 226	87 (14,4)	80 (12,9)
HFГ показан	1 641	125 (15,5)	98 (11,7)
Пол			
Женский	1 008	102 (20,2)	87 (17,3)
Мужской	1 858	110 (12,2)	91 (9,5)
Время от начала рандомизации			
< 6 ч	803	58 (14,7)	57 (14,0)
от 6 до 12 ч	1 091	87 (16,6)	70 (12,4)
≥ 12 ч	960	67 (14,0)	50 (10,4)
Назначение клопидогреля в больнице			
Не назначался	2 131	170 (16,2)	147 (13,6)
Назначался	735	42 (11,7)	31 (8,3)

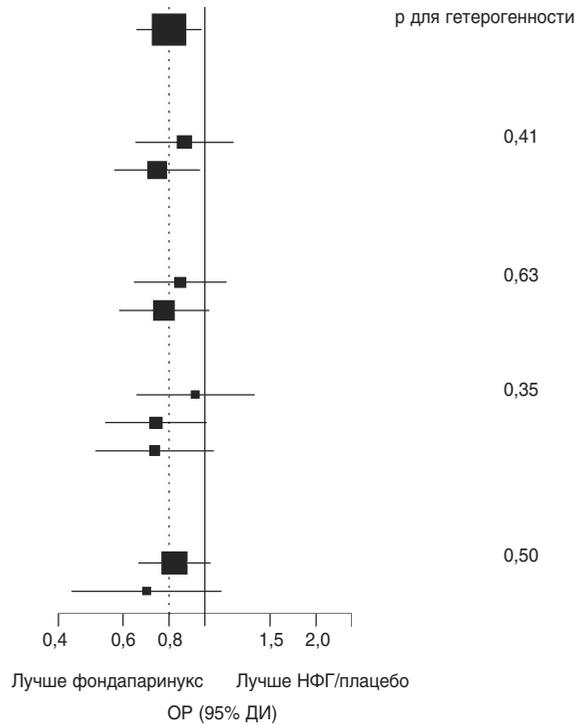


Рис. 2. Сравнение в подгруппах фондапаринукса против плацебо и HFГ по данным исследования OASIS-6: первичная эффективность на протяжении 30 дней у пациентов, которым не проводилась реперфузионная терапия

Примечание: пунктирная вертикальная линия обозначает общий эффект, размеры квадратов пропорциональны количеству пациентов, в некоторых подгруппах отсутствует информация о пациентах.

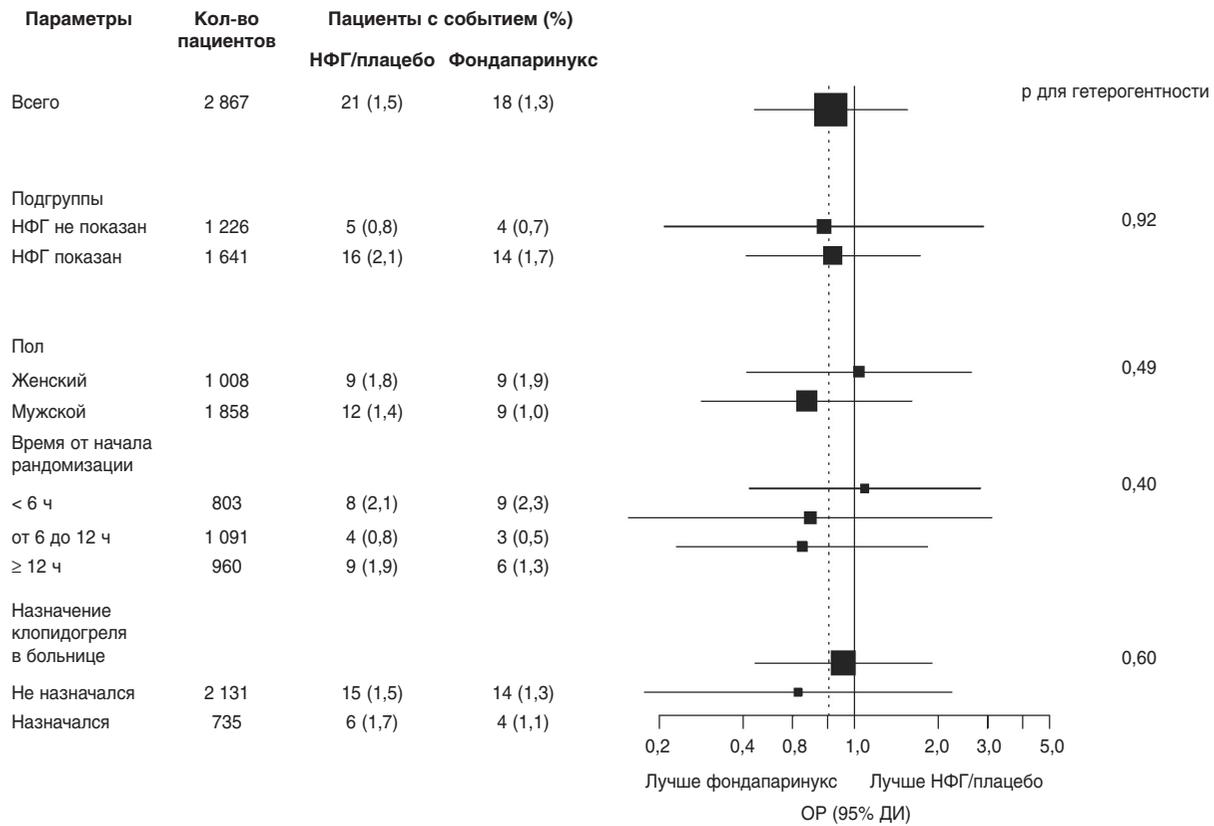


Рис. 3. Сравнение в подгруппах фондапаринукса против плацебо и НФГ по данным исследования OASIS-6: наличие тяжелых кровотечений на протяжении 30 дней у пациентов, которым не проводилась реперфузионная терапия

Примечание: пунктирная вертикальная линия обозначает общий эффект, размеры квадратов пропорциональны количеству пациентов, в некоторых подгруппах отсутствует информация о пациентах.

получали аспирин, β-блокаторы и ингибиторы АПФ для улучшения прогноза после перенесенного ИМ с элевацией сегмента ST [6, 13, 14]. Риск развития кровотечений и инсультов при назначении фондапаринукса не повышался, что соответствует результатам основных исследований OASIS-5 и OASIS-6 [10, 11]. Эффект при приеме фондапаринукса и НФГ (в контрольной группе) значительно не отличался, однако в течение первых 3 дней преимущество приема фондапаринукса было очевидным.

Хотя всем пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST рекомендуется проведение реперфузионной терапии, количество больных с этим диагнозом, которым противопоказана данная терапия, по результатам последних клинических исследований, варьирует от 21 до 46% [8, 11, 15]. Также это зависит от причины отмены реперфузионной терапии (например, время от начала проявления симптомов). В Национальном американском регистре ИМ (NRM1 2 и NRM1 3) около 30% пациентов из 376 753 больных с ИМ с элевацией сегмента ST, которые поступили в течение 12 часов от начала проявления симптомов, не проводилась реперфузионная терапия (в период 1994-1999 гг.) [16]. Во Всемирном регистре острых коронарных событий больных (GRACE) у 30% пациентов из 1 763, поступивших в течение 12 часов от начала проявления симптомов, не проводилось реперфузионное лечение. Причинами того, что пациентам не назначается реперфузионная терапия, могут быть позднее обращение, ограниченный доступ к проведению реперфузионной терапии,

недостаток экономических ресурсов в развивающихся странах, абсолютные и относительные противопоказания к реперфузионной терапии (высокий риск развития кровотечений, пожилой возраст, женский пол) [3]. В исследовании OASIS-6 не выполнялась реперфузионная терапия пациентам пожилого возраста, с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, предыдущими ИМ и инсультами, что частично объясняет высокий уровень развития ишемии по сравнению с пациентами, которым была проведена реперфузионная терапия. Согласно данным NRM1 и GRACE, реперфузионная терапия редко назначается пациентам с высоким риском (например, лицам пожилого возраста, с застойной сердечной недостаточностью, с аортокоронарным шунтированием, сахарным диабетом) и пациентам без загрудинной боли [3, 17]. Таким образом, все пациенты с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым не проводилась реперфузионная терапия, находятся в группе риска, поэтому даже самое незначительное снижение частоты случаев смерти и повторного инфаркта среди данных пациентов является клинически значимым.

При пересмотре результатов клинических исследований, которые оценивали использование НФГ у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST (до эры реперфузии), отмечалось снижение смертности и частоты случаев повторного инфаркта на 17 и 22% соответственно [18]. В этих исследованиях аспирин редко использовался, поскольку его прием редко давал положительные результаты. В настоящем исследовании с использованием

аспирина в основном проводился анализ эффективности приема фондапаринукса и сопутствующих результатов эффективности приема плацебо и НФГ (в контрольной группе).

Анализировался также эффект от введения низкомолекулярного гепарина (одновременно с аспирином) пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым не назначалась реперфузионная терапия. В исследовании ТЕТАМІ (назначение эноксапарина и тирофибана пациентам с ОИМ) принимали участие 1 224 пациента с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым не проводилась реперфузионная терапия [7]. Сравнивался эффект от введения эноксапарина (подкожно 2 раза в день) в течение 2-8 дней и НФГ с и без использования антагониста рецепторов гликопротеина IIb/IIIa – тирофибана (факториальный план 2 x 2). При назначении эноксапарина и НФГ не отмечалось достоверной разницы в показателях смертности, частоте развития повторного инфаркта или повторной стенокардии в течение первых 30 дней. Также не наблюдалось значительных отличий в безопасности данных препаратов. Дополнительное назначение тирофибана также не давало положительных результатов.

При проведении исследования CREATE оценивалась эффективность низкомолекулярного гепарина ревивипарина и плацебо у 21% пациентов с ОИМ без реперфузионной терапии (3 325 из 15 570 больных). Введение ревивипарина (подкожно дважды в день в течение 7 дней) снизило частоту случаев смерти, повторного инфаркта и инсульта в течение первых 7 дней по сравнению с назначением плацебо (ОР 0,79; ДИ 95% 0,65-0,95). Наблюдалось значительное увеличение частоты случаев развития кровотечений (в том числе внутричерепных) при приеме ревивипарина, хотя частота случаев развития кровотечений в группах, где не проводилась реперфузионная терапия, была низкой. Ревипарин можно использовать как альтернативный антитромботический препарат у пациентов с ОИМ и элевацией сегмента ST без реперфузионной терапии, однако этот препарат еще не достаточно изучен. Исследования по оценке эффективности более современных антитромботических препаратов (прямых ингибиторов тромбина и внутривенных ингибиторов тромбоцитов) у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST без реперфузионной терапии не проводились.

Ингибирование тромбоцитов аспирином снижает уровень смертности совместно и без проведения сопутствующей реперфузионной терапии, что является основным условием для проведения антитромботической терапии у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST [6]. Последнее исследование (COMMIT – изучение эффективности клопидогреля и метопролола у пациентов с ИМ) по оценке эффективности назначения клопидогреля и аспирина показало значительное снижение частоты случаев смерти, повторного инфаркта или инсульта без повышения риска развития острых кровотечений по сравнению с назначением только аспирина у 45 852 пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST [15]. К сожалению, результаты исследования (COMMIT) не были доступны во время проведения OASIS-6,

поэтому только у 25% пациентов назначались клопидогрель и аспирин. Согласно результатам исследования, были доказаны эффективность и безопасность фондапаринукса.

Уникальным аспектом фондапаринукса является то, что при приеме данного препарата пациентами с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым не проводилась реперфузионная терапия, значительно снижается частота случаев смерти, повторного инфаркта и не повышается частота развития острых кровотечений. Эти качества выделяют данный препарат среди остальных антиромботических средств, которые используются при ОИМ: НФГ, низкомолекулярный гепарин (эноксапарин и ревивипарин), прямые ингибиторы тромбина, ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa [6, 8, 19-21]. Результаты исследования OASIS-6 демонстрируют более низкую частоту развития острых кровотечений при назначении фондапаринукса по сравнению с использованием эноксапарина (исследование OASIS-5). Это клинически важно, так как последние исследования острого коронарного синдрома показали, что развитие кровотечений напрямую связано с повышением уровня смертности [22, 23].

При проведении исследования имелся ряд ограничений. Был проведен изолированный анализ основных типов реперфузионной терапии (первичное ЧКВ, тромболитическая терапия и отсутствие реперфузионной терапии), использования НФГ, влияние пола и начала проявления симптомов на эффективность лечения. Следует с осторожностью относиться к исследованиям подгрупп, особенно к проводившимся в более поздний период (например, анализ подгруппы пациентов, которым назначался клопидогрель), в связи с тем, что осуществляется большое количество обследований. Отсутствие статистической неоднородности в разных подгруппах пациентов, которым не проводилось первичное ЧКВ, дает уверенность в том, что фондапаринукс будет эффективен и в других подгруппах пациентов. К сожалению, в исследовании не указывались индивидуальные причины отказа от проведения реперфузионной терапии (это являлось ограничением в данном исследовании). Причины отказа пациентам, доставленным в госпиталь позже 12 часов, или больным, которые были старше рекомендуемого возраста, очевидны.

Выводы

Использование фондапаринукса (в виде подкожных инъекций) у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым не проводилась реперфузионная терапия, значительно снижает частоту случаев смерти, повторного инфаркта без увеличения риска развития острых кровотечений и инсульта по сравнению со стандартной терапией. Полученные результаты исследования демонстрируют преимущества препарата, применение которого снижает риск развития ишемии и является безопасным.

Сокращенный перевод основного текста подготовлен к.м.н. О.Н. Лазаренко. Eur Heart J., 2008; 29: 315-323.

Полный текст читайте на сайте www.escardio.org

Э.Я. Фисталь, В.М. Носенко, В.В. Солошенко,
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Исследование микроциркуляции при ожоговом шоке методом лазерной доплеровской флоуметрии

Ожоговый шок (ОШ) – сложный динамический процесс, возникающий в ответ на термическую травму (у взрослых с поверхностным ожогом площадью тела более 15% или глубоким – более 10%). С патофизиологической точки зрения ОШ бывает преимущественно гиповолемическим. Нарушения микроциркуляции (МЦ) крови в кожных покровах играют ключевую роль в генезе любого шока, особенно ОШ, который характеризуется крайне выраженной потерей жидкой части крови, обширной зоной болевой импульсации.

Факторы, негативно влияющие на МЦ при ОШ: централизация кровообращения, сгущение и нарушение реологии крови, агрегация форменных элементов крови в микрососудах, дискоординация в деятельности пре- и посткапиллярных сфинктеров, изменение их чувствительности к вазоактивным веществам в условиях тканевой гипоксии, образование внутрисосудистых жировых эмболов и тромбов, ДВС-синдром, выброс биологически активных веществ и гормонов. Роль МЦ в патогенезе ОШ можно представить следующим образом: тяжелая термическая травма → стресс, боль, повреждение тканей, рефлекс с поврежденных рецепторов → повышение активности симпатoadренальной системы, активация в области ожога свертывающей, кининовой, калликреиновой, протеолитической, фибринолитической систем, высвобождение из клеток сверхфизиологических концентраций биологически активных веществ, ферментов → нарушение проницаемости мембран эндотелиоцитов, изменение транскапиллярного обмена, усиление фильтрации белка и жидкости из капилляров → гиповолемия → снижение венозного возврата к сердцу, повышение общего периферического сосудистого сопротивления → снижение сердечного выброса, гипотония, снижение капиллярного кровотока, нарушение МЦ (вплоть до стаза) → гипоксия, генерализация первичных местных патологических процессов → выброс эндотелиальных модуляторов сосудистого тонуса, пептидов и гормонов, гипоксический отек эндотелиоцитов и адгезия к ним активированных полиморфноядерных лейкоцитов → дополнительный капиллярный спазм, повышение проницаемости → вторичные нарушения МЦ → недостаточное снабжение тканей кислородом → анаэробный гликолиз → клеточный

ацидоз → раскрытие артериоловеноулярных шунтов → усиление гиповолемии. Кроме того, для ОШ характерно выраженное повышение вязкости крови, что приводит к ухудшению реологии крови и дополнительному негативному влиянию на МЦ. Возникающий стаз эритроцитов и тромбоцитов с ранним потреблением фибриногена, фактора XIII и тромбоцитов при рано наступающей блокаде макрофагальной системы обуславливает нарушения МЦ и ДВС-синдром без тромбозов капилляров. Изменения в МЦ вызывают резкое снижение скорости кровотока в сосудах слизистой дна и тела желудка, кишечника и, как результат, эрозию желудочно-кишечного тракта.

Важное значение имеет инструментальное подтверждение факта и выраженности нарушений МЦ. Чаще всего используют неинвазивные методы исследования МЦ: серийную рентгеновазографию, биомикроскопию конъюнктивы, симптом «бледного пятна», измерение кожно-ректального градиента температур, лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ). При ЛДФ применяют зондирующее лазерное коротковолновое излучение, позволяющее получить отраженный сигнал из слоя кожи толщиной около 1 мм, который содержит артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные вены, вены и артериовеноулярные анастомозы.

В 2007 г. в Донецком ожоговом центре при исследовании МЦ в кожных покровах у пациентов с ожогами стали использовать метод ЛДФ при помощи анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02 (НПО «ЛАЗМА», Россия), который имеет три гибких световода (по одному идет сигнал лазера к изучаемому объекту, по двум другим – ответный выходной сигнал). При взаимодействии с тканью в отраженном сигнале имеется составляющая, обусловленная отражением от движущихся эритроцитов, пропорциональная скорости движения (эффект Доплера). На выходе анализатора формируется сигнал – показатель микроциркуляции (ПМ):

$$\text{ПМ} = N_{\text{эр.}} \times V_{\text{сред.}}$$

где $N_{\text{эр.}}$ – количество эритроцитов в зондируемом объеме, $V_{\text{сред.}}$ – средняя скорость эритроцитов. В результате компьютерной обработки получается кривая ЛДФ, характеризующая изменение потока крови в системе МЦ в единицу времени (мл/мин/100 г ткани или перфузионные единицы – пф ед.). Снижение показателя МЦ

свидетельствует об уменьшении потока эритроцитов в единице объема ткани за данное время и снижении функционирования механизмов модуляции кровотока, а также о нарушении вазомоторной деятельности сосудов.

Одним из препаратов, применяющихся при лечении ОШ, является трентал (пентоксифиллин). Он улучшает МЦ и реологию крови за счет расширения кровеносных сосудов, уменьшения агрегации тромбоцитов, снижения вязкости крови, повышения эластичности эритроцитов и обеспечения тканей кислородом.

Целью работы была оценка первого опыта исследования МЦ неповрежденной кожи у пациентов с ожогами тяжелой степени с ОШ и эффективности применения трентала в схеме противошоковой терапии.

Материалы и методы исследования

Обследовано 18 пациентов с ожогами с ОШ тяжелой и крайне тяжелой степени (из них 4 детей). Все больные поступили в течение первых 6 часов после травмы – 16 из них на этапе противошоковой терапии в первые двое суток вводили на 200 мл физиологического раствора 5 мл 2% трентала 1 раз в сутки. Показатели МЦ регистрировали до процедуры и через 2 часа после введения. Было обследовано 14 здоровых лиц соответствующего возраста, у них ПМ на руке составляли на дистальном отделе верхней конечности $3,27 \pm 1,71$ пф ед., на тыльной области стопы и нижней трети голени – $2,16 \pm 1,52$ пф ед. Исследование МЦ проводили при поступлении больного в стационар, через 6 часов после начала инфузионной терапии, через 24 и 48 часов после травмы. ЛДФ-грамму записывали в течение минуты, для сравнения использовали среднее арифметическое полученных числовых значений. Для исследования выбирали неповрежденный участок кожи без признаков воспаления или травматизации. Он должен располагаться вдали от магистральных сосудов, чтобы исключить передаточную пульсацию. Предпочтительны такие области исследования: тыл кисти, наружная поверхность предплечья на границе нижней и средней трети, латеральная поверхность тыла стопы в средней трети. Датчик накладывали на кожу и фиксировали лейкопластырем или специальным держателем на треноге. В течение нескольких пробных записей ЛДФ-граммы выявляли возможные артефакты, связанные с тремором конечности, дыхательными движениями.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении в клинику в стадии ОШ почти у всех больных в точках регистрации получены значения ЛДФ-граммы со средним значением около 0,85 пф ед. ткани пациента. Наиболее часто ПМ колебался от 0 до 1 пф ед. в первые 6 часов после травмы, несмотря на сгущение крови (гемоглобин – до 200 г/л). По окончании стадии ОШ ПМ у них повышался в среднем в 2,5 раза.

У большинства взрослых пациентов ОШ тяжелой степени протекает с такими показателями МЦ: в первые 6 часов верхние конечности – $0,43 \pm 0,1$ пф ед., нижние – 0 пф ед.; через 24 часа верхние конечности – $1,43 \pm 0,49$ пф ед., нижние – $0,81 \pm 0,2$ пф ед.; через 48 часов верхние конечности – $3,37 \pm 0,88$ пф ед., нижние – $1,92 \pm 0,4$ пф ед.

Отсутствие динамики восстановления параметров МЦ наблюдалось у 3 взрослых пациентов в возрасте 75 лет и стало плохим прогностическим признаком. Все 3 пациента с низким показателем МЦ (0 пф ед.) спустя 2-3 суток умерли в стадии ОШ.

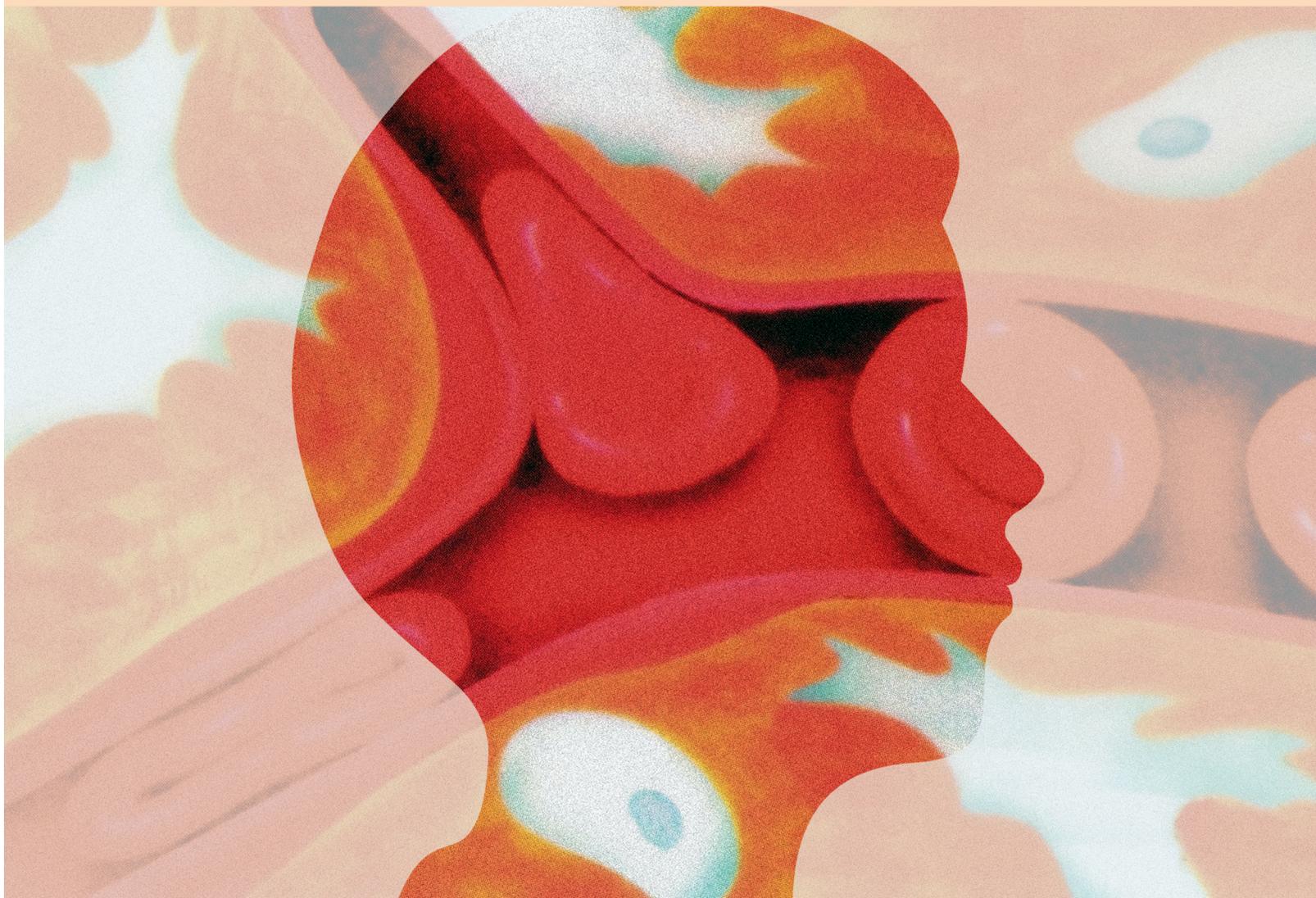
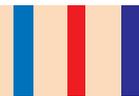
У 3 пациентов с ожогами в возрасте старше 75 лет на протяжении всего исследования не отмечено резкого падения уровня МЦ в исследуемых зонах (2,4-3,4 пф ед.), что может быть объяснено нарушением механизмов развития стресса. При этом ОШ тяжелой степени длился около четырех суток, смерть наступила на 5-7-е сутки. У детей при адекватно проводимой инфузионной терапии и раннем хирургическом лечении (дермабразии и ксенопластики в период ОШ) к концу первых суток удалось восстановить ПМ на верхних конечностях до $3,82 \pm 0,51$ пф ед., на нижних – до $2,83 \pm 0,72$ пф ед. У 8 взрослых пациентов в первые сутки при противошоковой терапии использовали трентал. Повышение ПМ на коже верхних конечностей в 1,73 раза отмечено через 2 часа после введения препарата.

Выводы

1. ЛДФ – эффективный метод неинвазивной оценки МЦ при ОШ.
2. Показатель МЦ вместе с клиническими и инструментальными данными позволяет более точно диагностировать ОШ и степень его тяжести, прогнозировать и более точно оценивать в динамике эффект от проводимой противошоковой терапии и раннего оперативного лечения.
3. Применение трентала в схеме противошоковой терапии у пациентов с ожогами тяжелой степени быстро повышает (примерно в полтора раза) показатели МЦ.

Литература

1. Droog E.J., Steenbergen W., Sjoberg F. Measurement of depth of burns by laser Doppler perfusion imaging // *Burns*. – 2001. – Vol. 27. – P. 561-568.
2. Holland A.J., Martin H.C., Cass D.T. Laser Doppler imaging prediction of burn wound outcome in children // *Burns*. – 2002. – Vol. 28 (1). – P. 11-17.
3. Iraniha S., Cinat M.E., Vander Kam V.M. et al. Determination of burn depth with noncontact ultrasonography // *J Burn Care Rehabil*. – 2000. – Vol. 21. – P. 333-338.
4. Jeng J.C., Bridgeman A., Shivnan L. et al. Laser Doppler imaging determines need for excision and grafting in advance of clinical judgment: a prospective blinded trial // *Burns*. – 2003. – Vol. 29 (7). – P. 665-670.
5. Kloppenberg F.W., Beerhuizen G.I., Duis H.J. Perfusion of burn wounds assessed by laser doppler imaging is related to burn depth and healing time // *Burns*. – 2001. – Vol. 27 (4). – P. 359-363.
6. La Hei E.R., Holland A.J., Martin H.C. Laser Doppler imaging of paediatric burns: burn wound outcome can be predicted independent of clinical examination. – *Burns*. – 2006. – Vol. 32 (5). – P. 550-553.
7. Mileski W.J., Atilas L., Purdue G. et al. Serial measurements increase the accuracy of laser Doppler assessment of burn wounds // *J Burn Care Rehabil*. – 2003. – Vol. 24 (4). – P. 187-191.
8. Pape S.A., Skouras C.A., Byrne P.O. An audit of the use of laser Doppler imaging in the assessment of burns of intermediate depth // *Burns*. – 2001. – Vol. 27 (3). – P. 233-239.
9. Stewart C.J., Frank R., Forrester K.R. et al. A comparison of two laser-based methods for determination of burn scar perfusion: laser Doppler versus laser speckle imaging // *Burns*. – 2005. – Vol. 31 (6). – P. 744-52.



Трентал™



ПЕРЕВІРЕНИЙ ЧАСОМ
КОРЕКТОР РЕОЛОГІЇ КРОВІ



Здоров'я - це важливо

В.И. Черний, Т.В. Островая, И.А. Андропова, Г.А. Городник,
Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Оценка эффективности применения церебролизина при острой церебральной недостаточности различного генеза

Эволюция концепций механизмов повреждений ткани мозга при ишемии, которая произошла в XX веке, во многом изменила взгляды на лечение острого ишемического инсульта и постгипоксической (постаноксической) энцефалопатии вообще. Тканевая ишемия, обязательно развивающаяся при мозговом инсульте или травматической болезни головного мозга, предопределяет патогенетическое единство механизмов клеточного повреждения в условиях острой церебральной недостаточности (ОЦН) различного генеза. В патогенезе любой ОЦН, сопровождающейся аноксией, обязательны изменения, которые укладываются в идеологию «пенумбры» – «ишемической полутени» [4, 6, 23], то есть постгипоксическую энцефалопатию следует рассматривать как огромное количество участков ишемии и «ишемических полутеней», мозаично разбросанных по всему мозгу [20].

Для каждого этапа патобиохимического каскада, развивающегося при церебральной ишемии (так называемая кальциевая гипотеза повреждения нейронов [6, 8, 9, 12]), разработано нейропротективное средство, эффективность которого была показана в экспериментальных исследованиях. Но клинические испытания, проверяющие множество потенциальных нейропротекторных веществ, зачастую давали отрицательные результаты. Метаанализ международных исследований нейропротекции, проведенный в США, выявил только два эффективных с позиций доказательной медицины (evidence-based medicine) нейропротектора [12] – церебролизин и цитиколин.

Церебролизин – препарат, состоящий из низкомолекулярных нейропептидов (75%) и свободных аминокислот (25%), получаемый по стандартизированным биотехнологическим методикам с использованием ферментативного расщепления очищенных белков головного мозга свиней, – хорошо известен и широко используется в мире более 40 лет. Способность низкомолекулярных нейропептидов свободно проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать многостороннее воздействие на ЦНС при условиях их малой концентрации в организме позволила церебролизину стать одним из самых эффективных препаратов с комплексным нейротрофическим и нейропротективным действием [3, 5, 16, 19].

Нейротрофическая активность церебролизина, сходная с активностью естественных нейротрофических факторов, например фактора роста нервов [7, 16],

была подтверждена целым рядом экспериментальных исследований. Так, показано, что нейропротективный эффект церебролизина обусловлен, во-первых, антиапоптозными свойствами пептидов, входящих в его состав [7, 9]. Один из механизмов антиапоптозной активности данного препарата связан с уменьшением повреждающего действия глутамата на нейроны [7, 16, 21], это объясняется способностью пептидов тормозить вызванный ишемией выброс глутамата, агонистически воздействуя на пресинаптические ГАМК-Б рецепторы. Нейропротективный эффект церебролизина объясняется повышением пластичности нейронов, обусловленным предотвращением разрушения их цитоскелета. В эксперименте *in vitro* было показано, что добавление церебролизина даже в небольшом количестве к культуре клеток в условии ишемии препятствует снижению уровня цитоскелетного белка MAP2 (microtubule associated protein 2), изменения которого предшествуют необратимым повреждениям нейрона. Аналогичные данные получены *in vivo*, причем доказано, что процесс предотвращения разрушения цитоскелета при воздействии церебролизина наиболее выражен в области таламуса, гиппокампа и мезэнцефальных отделах [7, 16].

При воздействии церебролизина осуществляется нормализация нейротрансмиттерных нарушений за счет не прямой, связанной с освобождением эндогенного агониста, стимуляции аденозиновых рецепторов, когда после выброса мощного тормозящего нейротрансмиттера – аденозина – угнетается выброс глутамата из пресинаптических терминалей. Такой механизм действия церебролизина позволяет объяснить его способность замедлять нейродегенеративные процессы и воздействовать на эксайтотоксичность в постишемических условиях [7, 9, 16]. Важно отметить и нейротрофическое влияние данного препарата на холинергические нейроны гиппокампальной области [7, 16], способность увеличивать плотность синапсов и индуцировать нейрогенез в области гиппокампа [7, 16].

Еще одним механизмом нейропротективного эффекта церебролизина является увеличение транспорта глюкозы через гематоэнцефалический барьер за счет усиления экспрессии гена-транспортера GLUT1 в культуре клеток мозгового эпителия, причем это усиление носит дозозависимый характер [7, 16, 21].

Доказательства эффективности церебролизина получены и в результате большого количества клинических исследований с использованием нейрофизиологических методов. Многие авторы [7, 16, 21] акцентируют внимание на том, что электрофизиологические изменения, обусловленные введением церебролизина, отличаются от эффекта типичных ноотропных препаратов и соответствуют изменениям, характерным для нейропротекторов с выраженными антиглутаматергическими свойствами.

Множество клинико-нейрофизиологических исследований подтвердили безопасность и эффективность церебролизина [16] у пациентов с болезнью Альцгеймера, мультифакторной деменцией, с инсультами, в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) и т. д. Результаты подобных исследований доказывают, что церебролизин обладает дозозависимым эффектом, то есть при использовании более высоких доз препарата отмечается более выраженный клинический эффект.

Однако в настоящее время нельзя забывать об экономическом аспекте нейропротекции, о насущной необходимости существенно снизить стоимость лечения пациентов с ОЦН различного генеза. Возникает вопрос: как в каждом конкретном случае подобрать такую минимальную суточную дозу церебролизина, при которой терапевтический эффект будет оптимальным.

Целью исследования было определение объективных критериев оценки эффективности применения церебролизина в различных суточных дозах у пациентов с ОЦН с помощью метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов и изучения реактивности мозга в ответ на применение препарата.

Материалы и методы исследования

Обследованы 44 пациента (20 женщин и 24 мужчины) в возрасте 17-60 лет, находившихся в нейрореанимационном отделении Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения в острейшем восстановительном периоде после перенесенной ТЧМТ – 14 пациентов и с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) – 30 больных.

В качестве контрольной группы (КГ) использовали результаты ЭЭГ-исследования 12 соматически и неврологически здоровых добровольцев.

Оценивали клинические формы расстройств сознания (А.Н. Коновалов и соавт., 1994) и глубину коматозного состояния пациентов, которую определяли с помощью шкалы ком Глазго (ШКГ) [1, 4, 15] (табл. 1).

Больным проводили компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковую транскраниальную доплерографию с помощью аппарата DWL EZ-Dop V2.1 (Germany). Регистрацию биопотенциалов мозга осуществляли с помощью нейрофизиологического комплекса, состоящего из 8-канального электроэнцефалографа фирмы Medicor, персонального компьютера IBM PC AT с аналогово-цифровым преобразователем и специальным программным обеспечением для хранения и обработки электроэнцефалограмм.

ЭЭГ-исследования проводились за 0,5 часа до введения и через 0,5 часа после внутривенного медленного введения от 20 до 50 мл церебролизина.

Протокол записи ЭЭГ включал регистрацию биопотенциалов головного мозга пациентов «в покое» с последующей ахроматической ритмической фотостимуляцией (ФТС) на частотах 2, 5, 10 Гц. Изучали показатели межполушарной когерентности (МПКГ, %) и абсолютной спектральной мощности (АСМ, мкВ/√Гц) для δ - (1-4 Гц), θ - (5-7 Гц), α - (8-12 Гц), α_1 - (9-11 Гц), β_1 - (13-20 Гц), β_2 - (20-30 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ. Для объективизации оценки ЭЭГ был использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна [11, 13] с вычислением интегральных коэффициентов (ИК), позволяющих определить значимость отдельных частотных спектров ЭЭГ в формировании целостного паттерна ЭЭГ [11, 13].

Реактивность мозга оценивали по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов с учетом особенностей МПКГ на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие [13]. Все полученные данные обрабатывали с использованием методов математической статистики с применением корреляционного анализа [11, 13].

Результаты исследования и их обсуждение

При первичном обследовании (табл. 1) выявлено следующее.

У 14 пациентов с ОНМК уровень нарушения сознания характеризовался как «умеренное оглушение – ясное сознание», что соответствовало 13-15 баллам по ШКГ и предопределяло умеренную дезорганизацию ЭЭГ-паттерна: по классификации Жирмунской-Лосева [11] преобладал III-IV тип преимущественно с α -активностью. У 10 больных с инсультом состояние сознания определялось как «сопор – глубокое оглушение», что соответствовало 10-12 баллам по ШКГ и сопровождалось значительными изменениями ЭЭГ-паттерна: IV тип с преобладанием α -активности по классификации Жирмунской-Лосева. У 6 пациентов с ОНМК выявлен выраженный неврологический дефицит – 6-9 баллов по ШКГ, что соответствовало «сопору – коме I» и предопределяло значимые ЭЭГ-изменения: V тип с преобладанием θ - и δ -ритмов по классификации Жирмунской-Лосева. У 14 больных с ТЧМТ уровень нарушения сознания характеризовался как «кома I-II», что соответствовало

Таблица 1. Результаты клинико-неврологического и ЭЭГ исследований у пациентов с ОНМК и ТЧМТ при поступлении в отделение

Группы	ОЦН (генез)	Число исследуемых	ШКГ ¹ (баллы)	Тип ЭЭГ ²	Среднее групп ЭЭГ ³ (M ± m)	Состояние сознания
1	ОНМК	14	13-15	III-IV	12 ± 2	Ясное сознание – умеренное оглушение
2	ОНМК	10	10-13	IV	13,7 ± 0,8	Глубокое оглушение – сопор
3	ОНМК	6	6-9	V	17,8 ± 0,8	Сопор – кома I
4	ТЧМТ	14	3-7	V	18,6 ± 1,2	Кома I-II

Примечания: 1 – шкала ком Глазго; 2 – тип ЭЭГ по классификации Жирмунской-Лосева; 3 – группа ЭЭГ по классификации Жирмунской-Лосева.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3-7 баллам по ШКГ и предопределяло резкую дезорганизацию ЭЭГ-паттерна: по классификации Жирмунской-Лосева преобладал V тип преимущественно с δ-активностью.

Во всех исследуемых группах уровни 1-го ИК (табл. 2) достоверно ($p < 0,05$) превышали показатели КГ, максимальное увеличение ($p < 0,05$) показателей данного коэффициента отмечалось у пациентов 3-й и 4-й групп – в 3,9-4,02 и 4,6-5 раз соответственно. Следует отметить рост показателей 1-го ИК во 2-й группе относительно 1-й – на 28-37,1%, в 3-й группе по сравнению со 2-й – на 61,8-62,6% и отсутствие достоверных различий уровней данного показателя в 3-й и 4-й группах.

Отмечалось снижение ($p < 0,05$) уровней 5-го ИК по левому полушарию у пациентов 1-й и 2-й групп – на 24,6 и 22,9% соответственно и рост ($p < 0,05$) значений данного коэффициента на 26-34% в обеих гемисферах у больных 4-й группы. Необходимо подчеркнуть, что у исследуемых 1-3-й групп с ОНМК не выявлено достоверных различий показателей 5-го ИК, а у пациентов 4-й группы после ТЧМТ уровни данного коэффициента в обоих полушариях достоверно ($p < 0,05$) превышали (на 42-56,3%) значения в 3-й группе.

Значения 9-го ИК во всех исследуемых группах выше ($p < 0,05$) показателей КГ. Необходимо отметить, что наблюдался достоверный рост ($p < 0,05$) значений данного коэффициента во 2-й группе по сравнению с 1-й – на 49,4-60,8%, в 3-й группе относительно показателей 2-й группы – на 47,4-83,1%, но не выявлено достоверных различий между уровнями данного коэффициента у пациентов 3-й и 4-й групп.

Значения 11-го ИК на 40-80% превышали ($p < 0,05$) уровни показателей КГ, максимальное увеличение данного коэффициента выявлено в 3-й (на 55,2-68,6%) и в 4-й (на 50-79,8%) группах пациентов. Однако достоверных различий между значениями 11-го ИК во всех исследуемых группах не выявлено.

Отмечено отсутствие достоверных различий между показателями КГ левосторонних значений 14-го ИК (табл. 2) в 1-й и 4-й группах и правосторонних – во 2-й. Выявлен рост ($p < 0,05$) уровней правополушарных коэффициентов у больных 1, 3 и 4-й групп – на 32,5, 41,6 и 68,8% соответственно. Сравнивая значения 14-го ИК в группах, следует отметить достоверное увеличение ($p < 0,05$) левополушарных показателей 2-й группы по сравнению с 1-й – на 21,3%, правосторонних показателей в 3-й группе относительно 2-й – на 26,7%, снижение ($p < 0,05$) уровня 14-го коэффициента слева в 4-й группе по сравнению с 3-й – на 23,8%.

Показатели 15-го и 17-го ИК были в 1,5-3,8 раза ниже уровней КГ (табл. 2). Однако достоверных различий при сравнении данных показателей в группах выявлено не было: только значения 15-го ИК в левой гемисфере у больных с ТЧМТ (4-я группа) на 51,9% превышали ($p < 0,05$) соответствующие показатели в 1-й группе пациентов.

Уровни 16-го коэффициента во всех исследуемых группах также были снижены ($p < 0,05$) по сравнению с КГ на 22,8-68%, причем минимальные показатели данного ИК зафиксированы у пациентов 4-й группы (табл. 2). Интересно, что во всех группах пациентов с ОНМК уровни 16-го ИК достоверно не отличались. В то же время значения данного коэффициента в группе исследуемых с ТЧМТ были снижены ($p < 0,05$): относительно уровня 1-й группы – на 52,5-58,6%, 2-й – на 36,9-43,9%, 3-й – на 32,5-39,9%.

Подобные изменения ИК сочетались у пациентов всех исследуемых групп с выраженными изменениями показателей МПКГ (табл. 3). Для больных 1-й группы было типичным синхронное снижение ($p < 0,05$) относительно значений КГ, уровней МПКГ α-диапазона между симметричными лобными отделами головного мозга (Fp_1Fp_2) – на 21,5%,

Таблица 2. Исходные показатели ИК ($M \pm m$) в группах пациентов с ОНМК и ТЧМТ

Группы	n	ШКГ	1 ($\delta + \theta + \beta_1$) / ($\alpha + \beta_2$)	5 β_1/β_2	9 δ/α	11 δ/α	14 α/α_1	15 α/β_2	16 α/β_1	17 α_1/β_2
КГ ($M \pm m$)	12	15	0,93 ± 0,05	1,79 ± 0,06	0,33 ± 0,03	0,67 ± 0,04	0,77 ± 0,07	7,83 ± 0,04	4,38 ± 0,04	10,1 ± 0,06
1-я ОНМК справа (D) ($M \pm m$)	14	13-15	1,79 ± 0,089	1,55 ± 0,24 ¹	0,97 ± 0,02	1,08 ± 0,067	1,02 ± 0,1	4,19 ± 0,87	3,01 ± 0,39	4,72 ± 0,78
1-я ОНМК слева (S) ($M \pm m$)			1,64 ± 0,094	1,35 ± 0,16	0,83 ± 0,07	0,94 ± 0,14 ¹	0,89 ± 0,09 ¹	5,2 ± 0,93	3,38 ± 0,26	5,2 ± 0,76
2-я ОНМК справа (D) ($M \pm m$)	10	10-12	2,3 ± 0,03 ²	1,45 ± 0,19 ¹	1,56 ± 0,19 ²	1,0 ± 0,04	0,86 ± 0,04 ¹	3,4 ± 0,47	2,55 ± 0,32	3,27 ± 0,48
2-я ОНМК слева (S) ($M \pm m$)			2,25 ± 0,05 ²	1,38 ± 0,14	1,24 ± 0,05 ²	0,96 ± 0,06	1,08 ± 0,07 ²	3,44 ± 0,73	2,22 ± 0,27 ²	4,07 ± 0,95
3-я ОНМК справа (D) ($M \pm m$)	6	6-9	3,74 ± 0,11 ³	1,69 ± 0,04 ¹	2,3 ± 0,09 ³	1,13 ± 0,03	1,09 ± 0,03 ³	3,12 ± 0,14	2,12 ± 0,06	3,07 ± 0,11
3-я ОНМК слева (S) ($M \pm m$)			3,64 ± 0,08 ³	1,44 ± 0,03 ¹	2,27 ± 0,07 ³	1,04 ± 0,03	1,01 ± 0,026	3,94 ± 0,16	2,33 ± 0,07	3,78 ± 0,17
4-я ТЧМТ справа (D) ($M \pm m$)	12	3-7	4,68 ± 0,6	2,4 ± 0,3 ⁴	2,6 ± 0,3	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,2	4,4 ± 1,2	1,43 ± 0,1	4,2 ± 1,8
4-я ТЧМТ слева (S) ($M \pm m$)			4,3 ± 0,5 ¹	2,25 ± 0,2 ⁴	2,51 ± 0,3	1,03 ± 0,14	0,77 ± 0,08 ^{1,4}	2,5 ± 1,04	1,4 ± 0,08 ⁴	3,4 ± 1,4

Примечания: ¹ – отсутствие достоверных различий показателя с КГ ($p < 0,05$); ² – достоверность различий 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$); ³ – достоверность различий 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$); ⁴ – достоверность различий 3-й и 4-й групп ($p < 0,05$); n – число исследований.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблица 3. Исходные показатели межполушарной когерентности (KG) между симметричными лобными, центральными, затылочными и височными отделами ($M \pm m$) в группах пациентов с ОНМК и ТЧМТ, %

МПКГ	КГ	ОНМК 1-я группа	ОНМК 2-я группа	ОНМК 3-я группа	ТЧМТ 4-я группа
n	12	14	10	6	14
ШКГ	15	13-15	10-12	6-9	3-7
Лобные отделы (F₁F₂)					
KG D	61,26 ± 5,54	51,5 ± 5,57	61,08 ± 4,4	62,35 ± 1,3	63,95 ± 5,8
KG T	65,09 ± 6,24	61,3 ± 5,0	66,9 ± 3,8	68,6 ± 1,33	67,4 ± 5,7
KG A	74,79 ± 5,79	58,7 ± 1,42 ¹	50,2 ± 2,07 ^{1,2}	55,69 ± 0,94 ^{1,3}	56,9 ± 2,5 ¹
KG A1	75,74 ± 7,18	53,3 ± 3,24 ¹	54,9 ± 3,08 ¹	54,0 ± 0,73 ¹	55,2 ± 0,9 ¹
KG Bt1	56,47 ± 4,53	63,45 ± 4,21	53,2 ± 3,97 ²	57,75 ± 1,28	58,7 ± 5,6
KG Bt2	53,60 ± 4,48	60,07 ± 9,58	55,68 ± 5,09	59,02 ± 1,62	63,7 ± 5,3
KG средняя	66,66 ± 5,99	58,07 ± 2,9	57,0 ± 1,75	59,57 ± 0,8	60,5 ± 2,8 ¹
Центральные отделы (C₃C₄)					
KG D	69,87 ± 5,84	60 ± 5,5	55,8 ± 4,46 ¹	65,07 ± 1,32 ³	60,5 ± 3,0
KG T	76,07 ± 5,02	72,47 ± 4,67	66,7 ± 2,8	69,28 ± 1,21	66,5 ± 5,0 ¹
KG A	88,06 ± 6,03	58,9 ± 5,9 ¹	62,9 ± 2,9 ¹	56,58 ± 1,04 ^{1,3}	55,0 ± 3,8 ¹
KG A1	84,23 ± 7,88	55,05 ± 3,25 ¹	51,8 ± 2,8 ¹	55,58 ± 0,82 ¹	54,1 ± 1,2 ¹
KG Bt1	70,83 ± 4,54	70,4 ± 6,8	59,4 ± 5,79 ¹	63,14 ± 1,26	57,6 ± 6,5 ¹
KG Bt2	61,26 ± 4,62	74,1 ± 7,35	61,9 ± 7,25	62,67 ± 1,76	61,4 ± 5,8
KG средняя	73,31 ± 4,21	65,16 ± 4,5	59,76 ± 2,96 ¹	62,05 ± 0,74	59,5 ± 2,4 ¹
Височные отделы (T₃T₄)					
KG D	67,96 ± 5,81	56,39 ± 8,1	56,5 ± 2,52	58,67 ± 1,52	54,6 ± 5,4 ¹
KG T	66,04 ± 5,88	67,29 ± 4,96	62,17 ± 3,66	67,03 ± 1,17	66,2 ± 5,8
KG A	72,74 ± 5,18	48,78 ± 5,15 ¹	52,33 ± 2,36 ¹	55,6 ± 1,05 ¹	61,3 ± 2,4 ^{1,4}
KG A1	69,87 ± 6,29	51,2 ± 6,6 ¹	54,4 ± 2,52 ¹	55,5 ± 1,04 ¹	60,1 ± 1,05 ⁴
KG Bt1	64,13 ± 5,27	63,68 ± 3,77	58,3 ± 2,97	59,8 ± 1,28	58,4 ± 3,2
KG Bt2	56,47 ± 5,27	63,1 ± 3,58	60,08 ± 5,3	61,03 ± 1,5	57,4 ± 5,7
KG средняя	65,47 ± 5,38	58,4 ± 4,0	57,3 ± 1,96	59,61 ± 0,83	59,6 ± 1,97
Затылочные отделы (O₁O₂)					
KG D	70,83 ± 5,9	45,09 ± 4,9 ¹	54,8 ± 3,4 ¹	61,39 ± 1,33	55,6 ± 3,9 ¹
KG T	62,21 ± 6,3	70,03 ± 4,0	64,2 ± 3,37	66,95 ± 1,24	66,9 ± 1,6
KG A	85,19 ± 6,03	56,39 ± 2,88 ¹	57,08 ± 2,76 ¹	56,87 ± 1,07 ¹	57,7 ± 4,1 ¹
KG A1	93,80 ± 3,87	57,8 ± 3,5 ¹	57,47 ± 3,07 ¹	56,91 ± 1,02 ¹	57,1 ± 1,2 ¹
KG Bt1	70,83 ± 6,5	65,7 ± 5,9	58,16 ± 3,11	57,49 ± 1,27	61,6 ± 5,0
KG Bt2	67,00 ± 6,45	64 ± 7,3	62,2 ± 3,05	57,69 ± 1,73	65,4 ± 6,2
KG средняя	71,21 ± 6,08	59,85 ± 3,96	58,9 ± 1,62 ¹	59,55 ± 0,83	61,3 ± 3,3

Примечания: ¹ – достоверность различий показателя с КГ ($p < 0,05$); ² – достоверность различий 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$); ³ – достоверность различий 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$); ⁴ – достоверность различий 3-й и 4-й групп ($p < 0,05$); n – число исследований.

затылочными (O₁O₂) – на 33,8%, центральными (C₃C₄) – на 33,1% и височными (T₃T₄) – на 32,9%.

У пациентов 2-й группы выявлено снижение ($p < 0,05$) показателей средней МПКГ между центральными (C₃C₄) и затылочными (O₁O₂) отделами преимущественно за счет уменьшения ($p < 0,05$) значений δ - и α -когерентности – на 20,1-22,6 и 28,6-32,9% соответственно.

Для 3-й группы было характерно уменьшение ($p < 0,05$) значений средней межцентральной когерентности (МЦКГ [C₃C₄]), связанное со снижением на 35,7% по сравнению с КГ показателей α -когерентности.

У пациентов 4-й группы выявлено снижение ($p < 0,05$) показателей средней МПКГ между центральными (C₃C₄) отделами за счет уменьшения уровней θ -, α - и β_1 -когерентности – на 12,5, 37,5 и 18,7% соответственно.

При сравнении показателей МПКГ в группах было выявлено: снижение ($p < 0,05$) на 14,5-16,2% α - и β_1 -когерентности между симметричными лобными (F₁F₂) областями во 2-й группе по сравнению с 1-й, рост ($p < 0,05$) на 16,6% межцентральной δ -когерентности, увеличение на 11% когерентности фронтальных (F₁F₂) отделов и снижение на 10,8% МПКГ центральных областей α -волнового диапазона у пациентов 3-й группы по сравнению с данными 2-й. Различия между 3-й и 4-й группами заключались в тенденциях к росту на 8,3-10,3% МПКГ височных областей (T₃T₄) α -диапазона и α_1 -поддиапазона у пациентов с ТЧМТ.

Используя классификацию типов реакций ЦНС [13, 14], у пациентов всех групп были выявлены следующие изменения ЭЭГ-показателей в ответ на фармакологическое воздействие церебролизина (табл. 4). I тип характеризовался отсутствием достоверных изменений показателей абсолютной спектральной мощности (АСМ) и ИК. Реакции II типа отражали изменения степени активирующих воздействий на кору со стороны подкорковых структур (ретикулярной формации), когда достоверное ($p < 0,05$) увеличение суммарной мощности (СМ) (1-я группа реакций) свидетельствовало о снижении активирующих подкорковых процессов, а снижение (2-я группа реакций) – об активации подкорковых влияний. То есть реакция ЦНС II типа косвенно свидетельствовала о реализации фармакологической реакции на стволовом уровне. III тип реакций ЦНС характеризовался отсутствием достоверных изменений СМ, а перестройки ЭЭГ-паттерна были связаны с перераспределением спектральной мощности, с активацией ЭЭГ-ритма одного частотного диапазона за счет угнетения другого. Отмечались следующие варианты перераспределения активности: с увеличением мощности медленноволновых, так называемых патологических ритмов (III тип 1-я группа), с преимущественной активацией α -ритма (III тип 2-я группа) и ростом уровня мощности β -диапазона (III тип 3-я группа). Реакции III типа, на наш взгляд, отражали пространственно-временную реорганизацию ЭЭГ-активности в пределах одной гемисферы, то есть субкорковые процессы.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблица 4. Изменения ЭЭГ-показателей (типы реакций ЦНС) у пациентов с ОНМК и ТЧМТ в ответ на введение церебролизина

Варианты реакции ЦНС	ОНМК 1-я группа	ОНМК 2-я группа	ОНМК 3-я группа	ТЧМТ 4-я группа
Доза препарата	20 мл/сут	30 мл/сут	40 мл/сут	50 мл/сут
n	14 (28 реакций)	10 (20 реакций)	6 (12 реакций)	14 (28 реакций)
Отсутствие изменений	I тип 3/28 (11%)	I тип 2/20 (10%)	I тип 1/12 (8%)	I тип 2/28 (7%)
Рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 1a 4/28 (14%) III 1a 3/28 (11%)	II 16 4/20 (20%) III 1a 2/20 (10%) III 16 2/20 (10%)	II 1a 1/12 (8%) III 1a 1/12 (8%)	II 1a 4/28 (14%)
Снижение дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 1в 5/28 (18%) II 26 5/28 (18%) III 2a 4/28 (14%)	II 2a 4/20 (20%) II 26 3/20 (15%) III 26 1/20 (5%)	II 2a 4/12 (32%) II 26 3/12 (24%)	II 2a 4/28 (14%) II 26 4/28 (14%) III 26 7/28 (26%) III 3a 2/28 (7%)
Гипореактивные изменения	III 36 4/28 (14%)	III 36 2/20 (10%)	III 36 2/12 (16%)	III 36 5/28 (18%)

Следует отметить небольшое количество реакций I типа у пациентов всех исследуемых групп (табл. 4): от 7% (4-я группа) до 11% (1-я группа). Подобные изменения ЭЭГ фиксировались всегда асимметрично, чаще в правом полушарии.

Реакции, отражающие рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна, наиболее часто встречались у исследуемых 2-й группы (40% всех ЭЭГ-изменений). Из них преобладающей была реакция II 16 ПГ (20%) с увеличением суммарной мощности за счет повышения АСМ δ -, θ - и β_2 -активности при стабильности показателя АСМ α -диапазона с выраженным ростом уровней 1-го, снижением 5-го и вариабельностью изменений 15-го ИК, что связано в большей мере с активацией «быстрого» β -ритма. Достаточно часто у пациентов данной группы определялись и реакции «перераспределения» мощности III 1a (10%) подгруппы с активацией медленноволновых δ - и θ -ритмов за счет угнетения α_1 -активности, с увеличением уровней 1-го и 14-го ИК, и III 16 ПГ (10%) с синхронной активацией α - и β -ритмов за счет угнетения всех частотных диапазонов α -активности с увеличением уровней 9-го и 11-го ИК и снижением уровня 15-го ИК.

В 1-й и 4-й группах преобладающими реакциями с нарастанием дезорганизации ЭЭГ были изменения II 1a подгруппы (по 14%) – рост СМ за счет ($p < 0,05$) увеличения АСМ «патологических» δ - и θ -диапазонов с умеренной активацией α -ритма и перераспределением мощности в θ -частотном диапазоне с преобладанием низкочастотного β_1 -ритма, увеличением уровней 1-го, 9-го ИК и максимальным ростом показателей 5-го и 15-го ИК.

Реже всего, только в 16%, рост дезорганизации ЭЭГ отмечался у пациентов 3-й группы.

Снижение уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна (табл. 5) наиболее часто наблюдалось в 4-й группе исследуемых, подобные реакции ЦНС составляли 61% всех изменений ЭЭГ. Среди них преобладали реакции III 26 ПГ (26%), для которых типично увеличение α -мощности за счет синхронной редукции высокочастотного β_2 - и «патологического» θ -ритмов, умеренное снижение 9-го ИК, тенденция к росту 5-го и значительное увеличение уровня 15-го ИК. С равной частотой были зафиксированы реакции II типа (28% всех изменений ЭЭГ), характеризующиеся уменьшением ($p < 0,05$) СМ за счет угнетения медленноволновых δ - и θ -ритмов с умеренной редукцией α -активности с уменьшением уровней 1-го и 11-го ИК (II 2a подгруппа – 14%), или за счет снижения АСМ всех частотных ЭЭГ-диапазонов и максимальным угнетением β_2 -активности со стабильностью

показателей ИК (II 26 ПГ – 14%). Интересно, что у пациентов 3-й группы реакции II 2a и II 26 ПГ составляли 56%, а у исследуемых 2-й группы – 30% всех ЭЭГ-изменений.

Только у больных 1-й группы была выявлена прогностически благоприятная реакция II 1в ПГ, при которой снижение дезорганизации ЭЭГ-паттерна осуществлялось за счет увеличения ($p < 0,05$) суммарной ЭЭГ-мощности с ростом α -активности при синхронной редукции высокочастотного β_2 - и «патологического» δ -ритмов.

Так называемая гипореактивная реакция ЦНС III 36 ПГ [13, 14] с умеренным увеличением β_2 -мощности за счет редукции δ -ритма, свидетельствующая о необходимости увеличения дозы препарата, чаще всего фиксировалась в 3-й (16%) и 4-й (18%) группах.

Во всех группах пациентов с ОНМК в ответ на введение церебролизина преобладали реакции II типа (табл. 4), что свидетельствует о реализации фармакологической реакции на стволовом уровне: 50% всех ЭЭГ-изменений в 1-й группе, 55% – во 2-й и 64% – в 3-й. В 4-й группе больных с ТЧМТ доминировали реакции «перераспределения» ЭЭГ-мощности (51%), отражающие формирование фармакологического «ответа» на церебролизин на корковом уровне.

Таким образом, в 1-й группе пациентов, получавших препарат в дозе 20 мл/сут, выявлено 7 вариантов фармакоответа на введение церебролизина, реакции ЦНС, относящиеся к «неблагоприятным» [14] и требующие коррекции дозы препарата (реакции I, II 1a и III 1a ПГ) составляли около 36% всех ЭЭГ-изменений. Изменения ЭЭГ, свидетельствующие о необходимости повышения дозы препарата (реакция III 36 ПГ), определялись в 14% случаев. Прогностически благоприятные реакции ЦНС (II 1в, II 26, III 2a ПГ), отражающие эффективность проводимой терапии, составляли 50%.

У больных 2-й группы (суточная доза [СД] церебролизина – 30 мл) зафиксировано 8 вариантов реакций ЦНС, 50% из них относились к «неблагоприятным», «гипореактивные» реакции выявлены только в 10% случаев. Прогностически благоприятные ЭЭГ-изменения составляли 40%.

В 3-й группе пациентов (СД препарата – 40 мл) реакции, отражающие неэффективность вводимой дозы церебролизина, встречались нечасто – в 24% случаев, а прогностически благоприятные реакции ЦНС (II 2a, II 26 ПГ), свидетельствующие об адекватности проводимой терапии, составляли 56%. У больных 4-й группы, получавших препарат в дозе 50 мл/сут, отмечались 7 вариантов реакций ЦНС, 61% из них

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 5. Изменения МПКГ у пациентов с ОНМК и ТЧМТ в ответ на введение церебролизина

Изменение МПКГ		ОНМК 1-я группа	ОНМК 2-я группа	ОНМК 3-я группа	ТЧМТ 4-я группа
Доза препарата		20 мл/сут	30 мл/сут	40 мл/сут	50 мл/сут
n		14	10	6	14
Увеличение δ -МПКГ	(Fp ₁ Fp ₂) > 15%	6/14 (42,9%)	4/10 (40%)	2/6 (32,4%)	5/14 (35,7%)
	(C ₃ C ₄) > 15%	8/14 (57,1%)	4/10 (40%)	-	2/14 (14,3%)
	(O ₁ O ₂) > 15%	4/14 (28,6%)	-	-	-
	(T ₃ T ₄) > 15%	8/14 (57,1%)	2/10 (20%)	-	2/14 (14,3%)
Уменьшение δ -МПКГ	(Fp ₁ Fp ₂) > 15%	4/14 (28,6%)	2/10 (20%)	4/6 (66,6%)	6/14 (42,9%)
	(C ₃ C ₄) > 15%	4/14 (28,6%)	4/10 (40%)	3/6 (50%)	5/14 (35,7%)
	(O ₁ O ₂) > 15%	10/14 (71,4%)	5/10 (50%)	6/6 (100%)	9/14 (64,3%)
	(T ₃ T ₄) > 15%	2/14 (14,3%)	2/10 (20%)	2/6 (33%)	1/14 (7,1%)
Увеличение α -МПКГ	(Fp ₁ Fp ₂) > 15%	4/14 (28,6%)	6/10 (60%)	-	2/14 (14,3%)
	(C ₃ C ₄) > 15%	4/14 (28,6%)	2/10 (20%)	-	3/14 (21,4%)
	(O ₁ O ₂) > 15%	4/14 (28,6%)	2/10 (20%)	-	1/14 (7,1%)
	(T ₃ T ₄) > 15%	4/14 (28,6%)	4/10 (40%)	3/6 (50%)	6/14 (42,9%)
Уменьшение α -МПКГ	(Fp ₁ Fp ₂) > 15%	4/14 (28,6%)	4/10 (40%)	3/6 (50%)	6/14 (42,9%)
	(C ₃ C ₄) > 15%	4/14 (28,6%)	6/10 (60%)	-	1/14 (7,1%)
	(O ₁ O ₂) > 15%	8/14 (57,1%)	4/10 (40%)	2/6 (33%)	6/14 (42,9%)
	(T ₃ T ₄) > 15%	4/14 (28,6%)	-	2/6 (33%)	5/14 (35,7%)

относились к прогностически благоприятным, 21% – к неблагоприятным.

В результате исследования динамики показателей МПКГ в ответ на введение церебролизина во всех группах пациентов выявлены следующие особенности.

У пациентов 1-й группы наиболее часто отмечались достоверные ($p < 0,05$) изменения МПКГ δ -диапазона (табл. 5): рост данного показателя более чем на 15% отмечался в 57,1% случаев в симметричных центральных (C₃C₄) и височных (T₃T₄) отделах, снижение более чем на 15% выявлено в 71,4% случаев между симметричными затылочными (O₁O₂) отделами коры. Достаточно часто – в 57,1% случаев – отмечалось снижение МПКГ α -диапазона в симметричных затылочных отделах (O₁O₂).

У больных 2-й группы (табл. 6) чаще всего отмечался рост ($p < 0,05$) МПКГ α -диапазона между симметричными лобными (Fp₁Fp₂) отделами (60%) и уменьшение α -МПКГ – между центральными (C₃C₄) отведениями (60%). Несколько реже – в половине случаев – было зафиксировано снижение δ -МПКГ в затылочных отделах (O₁O₂). Следует отметить, что динамика показателей когерентности биоритмов симметричных лобных отделов отражает состояние базальных корковых структур мозга [2, 10, 18, 22], а рост синхронизации α -ритма в лобных отделах обусловлен активацией данных образований головного мозга в ответ на введение церебролизина в данной группе пациентов.

В 3-й группе чаще всего отмечалось снижение ($p < 0,05$) МПКГ δ -диапазона более чем на 15% всех симметричных отделов коры головного мозга: в 66,6% случаев – в лобных (Fp₁Fp₂), в 50% – центральных (C₃C₄), в 100% – в затылочных (O₁O₂), в 32,4% – в височных (T₃T₄). Аналогичные тенденции были характерны и для пациентов 4-й группы с ТЧМТ, где наиболее часто отмечалось снижение ($p < 0,05$) МПКГ δ -диапазона (в 64,3% случаев) между симметричными затылочными (O₁O₂) отделами.

Таким образом, в ответ на введение церебролизина у пациентов всех исследуемых групп в 50–100% случаев выявлено снижение уровня межполушарной когерентности δ -частотного диапазона симметричных затылочных отделов коры больших полушарий. Рост

данного показателя был выявлен только в 1-й группе у 4 пациентов (28,6%) и не отмечался в группах больных с более выраженным исходным неврологическим дефицитом.

Достаточно часто – в 33–57,1% случаев – во всех группах выявлено уменьшение показателя (O₁O₂).

Интересно, что достаточно часто встречающееся у пациентов 1–4-й групп увеличение когерентности затылочных, центральных или лобных зон полушарий на фоне нарастания сочетанности височных отделов является коррелятом вовлечения в процесс активации лимбических отделов [2, 10, 18, 22]. Такой глобальный характер ЭЭГ-изменений обусловлен обширными связями этих образований с таламогипоталамическими и стволовыми структурами мозга.

Следует подчеркнуть, что у больных 1-й группы достоверные изменения ($p < 0,05$) средней МПКГ между симметричными лобными (Fp₁Fp₂) отделами были связаны с динамикой значений МПКГ α -диапазона и α_1 -поддиапазона, средней МПКГ между симметричными затылочными (O₁O₂) областями обусловлены синхронными изменениями уровней δ -, α -, α_1 -«межзатылочной» когерентности, средней МПКГ между симметричными височными (T₃T₄) отделами зависели от динамики показателей θ -, β_1 - и β_2 -когерентности. Были выявлены высокие прямые корреляционные связи (коэффициент корреляции $r \geq 0,8$) между уровнями изменений средних МПКГ затылочных (O₁O₂) и центральных (C₃C₄) отделов головного мозга. Отмечались высокие прямые корреляционные связи между изменениями межполушарной θ -когерентности в лобных и височных областях (передних отделах коры), центральных и затылочных отделах (задних областях коры) больших полушарий. Синхронное изменение θ -когерентности задних отделов, возможно, следует расценивать как проявление фармакологического «ответа» на введение церебролизина на уровне лимбических и диэнцефальных образований мозга, поскольку генез колебаний θ -диапазона в симметричных центральных областях коры традиционно связывают именно с этими областями головного мозга [2, 10, 18, 22].

У пациентов 2-й группы изменения ($p < 0,05$) средней МПКГ симметричных лобных (Fp_1Fp_2) отделов были обусловлены преимущественно изменениями значений лобной МПКГ θ - и β_1 -частотных диапазонов и α_1 -поддиапазона, средней МПКГ симметричных затылочных (O_1O_2) областей — динамикой уровней δ -, α -, α_1 -затылочной когерентности, средней МПКГ симметричных центральных (C_3C_4) отделов — изменениями показателей θ - и β_2 -когерентности, средней МПКГ симметричных височных (T_3T_4) областей — динамикой уровней β_1 - и β_2 -когерентности. Были определены высокие прямые корреляционные связи ($r \geq 0,8$) между показателями изменений средних МПКГ затылочных (O_1O_2) и височных (T_3T_4) отделов коры, причем отмечалась высокая синхронность изменений когерентности δ -, α -, α_1 -симметричных затылочных отделов и β_1 - и β_2 -когерентности симметричных височных областей. Поскольку динамика МПКГ височных областей отражает функциональный уровень медиобазальных отделов височной доли (лимбических структур) [2, 10, 18, 22], подобные изменения следует рассматривать как реакцию данных образований мозга на введение церебролизина. Отмечались высокие прямые корреляционные связи ($r \geq 0,8$) между изменениями: МПКГ α_1 -частотного поддиапазона в симметричных центральных, затылочных и височных отделах, МПКГ β_2 -диапазона в симметричных лобных и центральных отделах, МПКГ δ -диапазона в симметричных лобных и затылочных областях. Поскольку изменения когерентности лобных и затылочных отделов головного мозга отражают характер воздействий на кору со стороны различных «этажей» подкорковых стволовых образований [2, 10, 18, 22], то подобная синхронность изменений δ -когерентности в лобных и затылочных областях свидетельствует о реализации фармакологической реакции церебролизина преимущественно на стволовом уровне.

У исследуемых 3-й группы изменения ($p < 0,05$) средней МПКГ симметричных лобных (Fp_1Fp_2) отделов были обусловлены преимущественно изменениями значений лобной МПКГ δ - и θ -частотных диапазонов, средней МПКГ симметричных затылочных (O_1O_2) областей — динамикой уровней α -, α_1 -затылочной когерентности, средней МПКГ симметричных центральных (C_3C_4) отделов — изменениями показателей α - и β_1 -когерентности, средней МПКГ симметричных височных (T_3T_4) областей — динамикой уровней α -, β_1 - и β_2 -когерентности. Были определены высокие корреляционные связи ($r \geq 0,8$) между показателями изменений θ - и α -когерентности в симметричных затылочных областях. Сильные обратные корреляционные связи ($r \geq -0,8$) характерны для показателей изменений МПКГ симметричных лобных и центральных, лобных и затылочных отделов, причем в δ -, θ - и, в меньшей степени, α -диапазонах. Следует отметить, что медиобазальные отделы лобной коры и полюс лобной доли являются регуляторами активности неспецифической системы мозга [2, 10, 18, 22]. Возможно, данные изменения следует рассматривать как проявление активации передних отделов мозга — лобных долей, усиление тормозных влияний лобных отделов на остальные области коры, что коррелирует с повышением холинергической активности систем мозга.

Аналогичные изменения были характерны и для пациентов 4-й группы. Следует отметить только преобладание сильной обратной над сильной прямой корреляцией между показателями МПКГ в данной группе. Такое «разобщение» динамики показателей когерентности ЭЭГ отражает, возможно, одновременную активацию различных «этажей» регулирующих систем мозга — от корковых медиобазальных до ниже лежащих стволовых — при введении самой высокой в данном исследовании суточной дозы церебролизина пациентам данной группы.

Таким образом, мы считаем, что дифференцированный подход к выбору дозы церебролизина в зависимости от исходного уровня неврологического дефицита у пациентов с ОНМК и ТЧМТ позволяет добиться оптимального терапевтического эффекта при снижении стоимости лечения. При умеренном нарушении уровня сознания (1-я группа) суточная доза препарата 20 мл вызывает благоприятные клинико-нейрофизиологические изменения у половины пациентов, требуется увеличение дозировки в 14-15% случаев. Положительные изменения достигаются в данном случае за счет реализации фармакологического эффекта церебролизина на уровне лимбических и диэнцефальных образований мозга.

При более выраженном неврологическом дефиците (2-я группа) введение церебролизина в дозе 30 мл/сут являлось эффективным только в 40% случаев, для каждого 10-го больного (10%) было необходимо увеличить дозировку, в каждом четвертом случае дозу следовало уменьшить. Такая разнонаправленность результатов нейропротекции определялась различным исходным морфофункциональным уровнем взаимосвязи корково-подкорковых структур. Положительные клинико-нейрофизиологические изменения у пациентов данной группы связаны с реализацией фармакоответа как на уровне лимбико-гиппокампального комплекса, так и на стволовом уровне. Поэтому степень сохранности взаимодействий различных «этажей» подкорковых образований влияет на эффективность действия церебролизина.

Максимальный уровень нарушения сознания (3-я и 4-я группы) предопределяет высокую суточную дозу церебролизина — 40-50 мл, при которой до 56-61% повышался уровень благоприятных клинических и ЭЭГ-изменений. Увеличить дозировку препарата у пациентов данных подгрупп требовалось в 16-18% случаев. Положительный терапевтический эффект у пациентов этих групп достигался за счет одновременной активации стволовых, таламогипоталамических, лимбических образований и медиобазальных отделов лобной коры.

При отсутствии у врача возможностей нейрофизиологического контроля выбор оптимальной суточной дозы церебролизина у больных с ОЦН различного генеза должен основываться на клинических данных — исходном уровне неврологического дефицита (табл. 6). На основании проведенных исследований мы рекомендуем следующие начальные дозировки церебролизина в зависимости от исходной степени нарушения сознания с последующей коррекцией.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблица 6. Рекомендуемая коррекция дозы церебролизина у пациентов с ОНМК и ТЧМТ

Оптимальная доза препарата, мл	Степень дезорганизации ЭЭГ	Уровень сознания	Исходная доза препарата, мл	Степень дезорганизации ЭЭГ	Оптимальная доза препарата, мл
10-15	Возрастает	Умеренное оглушение	20	Снижается или стабильна	от 25 до 50
10-25	Возрастает	Глубокое оглушение	30	Снижается или стабильна	от 35 до 50
10-35	Возрастает	Сопор	40	Снижается или стабильна	от 45 до 50
25-45	Возрастает	Кома I	50	Снижается или стабильна	50
25-45 или отмена	Возрастает	Кома II	50	Снижается или стабильна	50
Отмена	Возрастает	Кома III	50	Стабильна	50

Выводы

1. Нейрофизиологический контроль у пациентов с ОЦН позволяет дифференцировать дозу введения церебролизина в зависимости от исходного уровня неврологического дефицита.

2. Адекватной может считаться доза церебролизина, после которой выявлены нейрофизиологические изменения, характеризующиеся снижением дезорганизации ЭЭГ-паттерна III 2а, III 3а, II 2а и III 2б подгрупп.

3. Благоприятные клинично-нейрофизиологические изменения выявлены при введении: 20 мл церебролизина – у 50% пациентов с умеренным нарушением уровня сознания, 30 мл – у 40% больных с выраженным неврологическим дефицитом, 40-50 мл – у 56-61% исследуемых со значительным нарушением уровня сознания.

4. Фармакологической реакцией, свидетельствующей о необходимости повышения дозы препарата, следует считать «гипореактивную» III 3б ПГ изменений, подобные ЭЭГ-изменения при введении церебролизина составляют 10-18%.

5. Дифференцированный подбор дозы церебролизина у пациентов с ОЦН позволяет добиться оптимального терапевтического эффекта при снижении стоимости лечения.

Литература

1. Анестезиология: В 5 т.: Авт. Пер. с укр. / Под ред. чл.-корр. АМН Украины, д-ра мед. наук, проф. В.И. Черния, д-ра мед. наук, проф. Р.И. Новиковой. – К.: Здоров'я, 2004. – Т. 5: Перспективні напрями в анестезіології та інтенсивній терапії. – С. 335-252.
2. Болдырева Г.Н., Манелис Н.Г., Скорятин И.Г., Фролов А.А. Межцентральные отношения электрических процессов мозга человека при вовлечении в патологический процесс лимбических структур // Физиология человека. – 1997. – Т. 23. – № 2. – С. 42-49.
3. Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям / Пер. с англ. – М., 1999. – 672 с.
4. Віничук С.М. Мозгової інсульт // Навчальний посібник. – К., 1998. – 50 с.
5. Волошин П.В., Міщенко Т.С. До питання про класифікацію судинних захворювань головного мозку // Укр. вісник психоневрол. – 2002. – Т. 10, вип. 2 (31). – С. 12-17.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2000. – 328 с.
7. Дамулин И.В. Применение церебролизина при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Русский неврологический журнал. – 2002. – Т. 10. – № 25. – С. 1-7.
8. Ельський В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патологія, діагностика та інтенсивна терапія тяжкої черепно-мозгової травми / Под ред. В.И. Черния. – Донецк. – 2004. – 200 с.

9. Зозуля В.П. та співавт. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу // Методичні рекомендації. – К., 2005. – 63 с.

10. Иванов Л.Б. Проблемы применения когерентного анализа в клинической практике / Всероссийская научно-практическая конференция «Количественная ЭЭГ и нейротерапия»: материалы. – С-Пб.: Человек и здоровье, 2007. – С. 39.

11. Острова Т.В., Черний В.И., Шевченко А.И. Алгоритм диагностики реактивности ЦНС методами штучного интеллекта. – Донецьк: ІПШІ МОНУ і НАНУ «Наука і освіта», 2004. – 180 с.

12. Островая Т.В., Черний В.И. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 2 (9). – С. 48-53.

13. Островая Т.В., Черний В.И., Андропова И.А. Исследование реактивности ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие (тиоцетам) // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 2 (12). – С. 2-11.

14. Островая Т.В., Черний В.И. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 2 (9). – С. 48-53.

15. Педаченко Є.Г. та співавт. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із невідкладною нейрохірургічною патологією (черепно-мозкова травма) // Методичні рекомендації. – К., 2005. – 47 с.

16. Применение церебролизина при церебральном ишемическом инсульте: Методические рекомендации / Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. В.И. Скворцовой. – М., 2006. – 25 с.

17. Протоколи надання медичної допомоги хворим з черепно-мозковою травмою. – К., 2006. – 33 с.

18. Русинов В.С., Гриндель О.М., Болдырева Г.Н. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.

19. Федин А.И. Профилактика инсульта // Неврологический вестник. – 2005. – Т. XXXVII, вып. 1-2. – С. 93-104.

20. Черний В.И. Острая энцефалопатия: причины, механизмы развития, принципы лечения // Лікування та діагностика. – 2004. – № 2. – С. 10-17.

21. Черний В.И., Островая Т.В. Ишемия мозга и церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2006. – № 1 (д). – С. 16-21.

22. Щекутьев Г.А., Болдырева Г.Н., Волинский П.Е., Машеров Е.Л. Возможности и ограничения классических и современных методов анализа ЭЭГ / Всероссийская научно-практическая конференция «Количественная ЭЭГ и нейротерапия»: материалы. – С-Пб.: Человек и здоровье, 2007. – С. 110.

23. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Патологія ішемічного і травматичного поразення мозку: сходства і различия // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 4 (5), № 5 (6). – С. 36-43.

П.И. Никульников, А.О. Данилец, Национальный институт хирургии и трансплантологии АМН Украины имени А.А. Шалимова, г. Киев

Комплексное лечение больных с острым варикотромбофлебитом при использовании венитан форте

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей — одно из наиболее распространенных заболеваний, с которым сталкиваются врачи различных специальностей. По данным разных авторов, 35-60% трудоспособного населения развитых стран страдает хроническим заболеванием вен [1]. Причинами ХВН чаще всего является варикозная болезнь нижних конечностей. Последняя в большинстве случаев передается по наследству или возникает при наличии у пациентов факторов риска (беременность, прием гормональных препаратов, избыточная масса тела, тяжелые физические и длительные статические нагрузки). Одним из грозных осложнений варикозной болезни является варикотромбофлебит. Термином «варикотромбофлебит» обозначают патологический процесс, поражающий варикозно расширенные подкожные вены нижних конечностей. От того, насколько своевременно и правильно поставлен диагноз и назначено лечение, во многом зависит судьба больного. Варикотромбофлебит обычно считают неопасным заболеванием, протекающим доброкачественно и редко осложняющимся. Однако тромботический процесс в подкожных венах может сопровождаться поражением глубоких вен. Это возможно вследствие распространения тромбоза через сафенопоплитеальное или сафенофemorальное соустье, перфорантные вены с клапанной недостаточностью или возникает симультантно в любом венозном сегменте [2, 3]. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) отмечается примерно в 10% всех случаев варикотромбофлебита [4]. При варикотромбофлебите наблюдается выраженная клиническая картина, проявляющаяся локальной гиперемией, отеком, болевым синдромом. Для местного лечения данной симптоматики используются различные гели и мази.

Материалы и методы исследования

С апреля по июль 2007 г. в отделении хирургии магистральных сосудов Национального института хирургии и трансплантологии АМН Украины имени А.А. Шалимова проводилось открытое исследование эффективности и переносимости геля венитан форте. В исследование были включены пациенты в возрасте 20-70 лет (47 женщин и 13 мужчин) с острым варикотромбофлебитом и наличием выраженной симптоматики (боль, гиперемия, отек

и ХВН II-IV класса согласно классификации СЕАР. У всех больных проводилась диагностика при помощи ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей на предмет локализации и распространения тромбов в варикозно расширенных венах, состояния глубоких вен, причем на обеих нижних конечностях. Также у всех пациентов выполнялось оперативное вмешательство — венэктомия. Летальных случаев не наблюдалось. В послеоперационном периоде все больные получали компрессионную терапию, антибиотикопрофилактику проводили интраоперационно, флеболимфотоники не назначали. Пациенты были разделены на две группы. В первую вошли 30 больных, которые на протяжении 14 дней применяли местно на воспаленные участки гель венитан форте, пациенты второй группы не принимали местное лечение. Наблюдение больных с целью оценки эффективности и безопасности осуществлялось на 3, 7 и 14-й день. Для оценки степени эффективности проводимого лечения регистрировалась выраженность субъективных симптомов, таких как боль, ощущение дискомфорта в нижних конечностях, локальный отек и гиперемия тканей. Оценка проводилась как врачом, так и пациентом.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди факторов риска развития варикотромбофлебита выделялись оперативные вмешательства, особенно на органах малого таза, травматические повреждения костно-мышечного аппарата, послеоперационная гиподинамия, беременность и роды, инфекция. Согласно классификации СЕАР, больные были распределены следующим образом: II класс — 18 (30%), III класс — 35 (58,3%), IV класс — 7 (11,7%).

При дуплексном сканировании у всех больных зарегистрирован патологический рефлюкс в системе поверхностных вен (у 45 — система большой подкожной вены [БПВ], у 15 — малой подкожной вены [МПВ]), у всех диагностирован тромбоз подкожных вен. Клапанная недостаточность бедренной вены отмечена у 5 пациентов, подколенной — у 4, берцовых — у 2. У 10 больных диагностирован флотирующий тромб в области сафенофemorального соустья, у 11 — тромбоз перфорантных вен голени, у 22 — восходящий тромбофлебит на бедре.

У всех исследуемых проводилась венэктомия, дополненная у 11 пациентов тромбэктомией из перфорантных вен.

Преобладающими жалобами по частоте встречаемости и выраженности была локальная боль в области тромбированных варикозных вен. В послеоперационный период в первой группе больных боль, гиперемия, отек тканей, чувство дискомфорта ощути-мо уменьшились уже к 3-м суткам, в то время как в контрольной – только к 5-6 суткам. К 14-м суткам жалобы на боль, отек, гиперемию на месте удаленных тромбированных варикозных вен у больных первой группы практически не определялись, в то время как в контрольной наблюдались выраженные уплотнения в указанных местах с сохранением симптоматики. Отмечена хорошая переносимость геля венитан форте. Побочных действий в исследуемой группе не выявлено.

Выводы

Несмотря на то что основным методом лечения пациентов с острым варикотромбофлебитом является хирургическое в сочетании с компрессионной терапией, которое позволяет надежно устранить вено-венозные сбросы и предотвратить развитие тромбоза глубоких

вен, тромбоэмболию легочной артерии, дополнение в комплекс лечения местной терапии на послеоперационном этапе позволяет улучшить течение и уменьшить реабилитационный период. В данной работе оценивались эффективность и безопасность местного применения геля венитан форте. На фоне местного лечения у больных отмечена значительная регрессия субъективных проявлений заболевания по сравнению с контрольной группой. Гель венитан форте позволяет уменьшить послеоперационные жалобы и сократить пребывание в стационаре. Данный препарат хорошо переносится и удобен в применении.

Литература

1. Кириенко А.И. Варикозная болезнь: когда и как лечить? Новый медицинский журнал // 1996. – Т. 1. – № 2. – С. 3-7.
2. Bilancini S., Lucchi M. Are superficial venous thrombosis polymorphous? // Phlebologie. – 1999. – Vol. 52. – P. 41-43.
3. Blumenberg R.M., Barton E., Gelfand M.L. et al. Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis // J Vasc Surg. – 1998. – Vol. – 27. – № 2. – P. 338-343.
4. Савельев В.С. Флебология. – М.: Медицина, 2001. – С. 257-259.

ВЕНИТАН
Гель 1%

КОМФОРТ ДНЕВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

БЕЗ СЛЕДОВ И ЖИРНЫХ ПЯТЕН

- предотвращает венозный застой
- снимает отеки устраняет усталость ног
- улучшает обмен веществ в месте применения
- способствует рассасыванию гематом
- не имеет побочных эффектов
- не содержит спирта

Быстрое облегчение для уставших ног!

Р. с. № UA/0038/01/01 от 24.11.03 № 540

венитан форте
гель

ЭФФЕКТИВНАЯ МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН И ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

НАТУРАЛЬНЫЙ МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ ГЕЛЬ БЫСТРОГО ДЕЙСТВИЯ

- РЕГУЛИРУЕТ ПРониКАЕМОСТЬ СТенок КАПИЛЛЯРОВ
- ПРЕДОТВРАЩАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ ТРОМБОВ
- ОКАЗЫВАЕТ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ И АНТИЭКСУДАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Р. с. № UA/0601/01/01 від 20.02.04

ВЕНИТАН
КРЕМ

УДОБЕН ДЛЯ НОЧНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

СМЯГЧАЕТ И УВЛАЖНЯЕТ КОЖУ

- предотвращает венозный застой
- снимает отеки устраняет усталость ног
- улучшает обмен веществ в месте применения
- способствует рассасыванию гематом
- не имеет побочных эффектов
- не содержит спирта

Быстрое облегчение для уставших ног!

Р. с. № UA/0038/02/01 от 14.03.05 № 106



Представительство в Украине:
03056 г. Киев, ул. Полевая, 24-Д, этаж 4.
Тел.: (044) 495 28 66

Перед применением
ознакомьтесь с инструкцией



Российская академия медицинских наук
 Министерство здравоохранения и социального развития РФ
 Научный центр неврологии РАМН
 Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития РФ

I Национальный конгресс с международным участием «Кардионеврология»

1-2 декабря 2008 г., Москва, ул. Новый Арбат, 36

Основные направления научной программы:

1. Болезни системы кровообращения и эпидемиология инсульта в РФ.
2. Атеросклероз и атеротромбоз в ангионеврологии и кардиологии.
3. Сердце и мозг – органы-мишени артериальной гипертензии. Антигипертензивная терапия при цереброваскулярных заболеваниях.
4. Актуальные вопросы первичной и вторичной профилактики инсульта.
5. Кардиогенный инсульт: вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики.
6. Постинсультная реабилитация больных с кардиологической патологией.
7. Хроническая ишемия мозга и когнитивные нарушения при кардиальной патологии.
8. Хирургическое лечение при сочетанном поражении сердца и брахиоцефальных артерий. Неврологические осложнения при кардиохирургических вмешательствах.
9. Актуальные вопросы нейропротекции (защиты мозга).
10. Кардиогенные синкопальные состояния.

В конгрессе принимают участие ведущие научные и клинические центры РАМН и Минздравсоцразвития РФ: Научный центр неврологии РАМН, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева РАМН, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Институт хирургии имени А.В. Вишневского Росмедтехнологий, Российский Научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Российская медицинская академия последипломного образования.

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, круглые столы, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. В рамках конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, приборов для функциональной и лабораторной диагностики, медицинского оборудования нейро- и кардиореабилитации, физиотерапевтического оборудования.

Технический организатор конгресса – ООО «ДИАЛОГ», тел./факс 8-10-7 (495) 631-73-83
 Оргкомитет конгресса: тел. 8-10-7 (495) 490-20-39 – ответственный секретарь Фоякин Андрей Викторович,
 тел./факс 8-10-7 (499) 740-80-79 – Гнедовская Елена Владимировна,
 Байдина Екатерина Вадимовна, Глебов Максим Владимирович
E-mail: nko@neurology.ru

Требования к оформлению тезисов

Тезисы представляются в электронном виде как текстовый документ Microsoft Word, объемом не более **1 страницы** (все поля 2 см, шрифт Times New Roman, размер 12, межстрочный интервал одинарный). Отступы в тексте не задаются, выравнивание текста производится по левому краю.

В первой строке набирается название **жирным шрифтом**; далее с новой строки указываются авторы (инициалы и фамилия), далее с новой строки – место работы авторов. Основной текст тезисов отделяется от вышеуказанных данных одной строкой (см. образец).

Текст тезисов разбивается на следующие **обязательные разделы** (их название набирается прописными буквами): ВВЕДЕНИЕ, ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ, МЕТОДЫ, РЕЗУЛЬТАТЫ, ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Тезисы не должны

содержать рисунки и ссылки на литературные источники. Библиографический указатель в конце тезисов не дается; при необходимости сослаться на какую-либо работу в тексте в круглых скобках дается ссылка на автора и год публикации (не более 2-3 ссылки).

На второй странице текстового файла должна быть помещена **полная контактная информация** одного из авторов, ответственного за презентацию: Ф.И.О., ученое звание и ученая степень, должность и место работы, полный почтовый адрес с индексом, адрес электронной почты, номера контактных телефонов и факса. Если авторы хотели бы представить доклад по материалам тезисов, то на этой же странице указывается предпочтительный характер презентации (Устное сообщение, Стендовое сообщение). Окончательное решение о докладах по материалам присланных тезисов остается за оргкомитетом конгресса.

Присылаемый файл с тезисами и контактными данными должен быть озаглавлен следующим образом: фамилия первого автора и его инициалы (без пробелов), далее – дефис, далее – слово «Кардионеврология». Если один и тот же автор является первым в нескольких тезисах, после его фамилии и инициалов следует указать порядковый номер тезисов (1, 2 и т. д.).

Например: ИвановВА-Кардионеврология; Панкратов-ЧерныйЮИ-Кардионеврология; СмирновРИ1-Кардионеврология; СмирновРИ2-Кардионеврология.

Тезисы необходимо направлять электронной почтой в оргкомитет конгресса по адресу: nko@neurology.ru (тема сообщения – **Тезисы на Конгресс «Кардионеврология»**). Тезисы можно также представить на диске (дискете) непосредственно в оргкомитет по адресу: Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, Научный центр неврологии РАМН (2-й этаж, научно-координационный отдел, каб. 273, Екатерине Вадимовне Байдиной, Елене Владимировне Гнедовской).

Оргкомитет подтвердит электронной почтой получение каждого из направленных на его адрес тезисов.

Присланные тезисы будут опубликованы в сборнике материалов конгресса. Перед публикацией все тезисы (текст и иллюстративные материалы) будут проходить научное рецензирование и редактирование.

Последний день получения тезисов – 01 октября 2008 г.

Регистрационный взнос за участие в конгрессе (публикация тезисов, посещение заседаний и т. д.) не взимается.

По всем вопросам, связанным с оформлением и направлением тезисов, обращаться в **оргкомитет конгресса.**

Необходимая информация представлена на сайте Научного центра неврологии РАМН www.neurology.ru

Регистрационную карту участника следует направить в Научно-координационный отдел ГУ НЦН РАМН до 01 октября 2008 года по электронной почте nko@neurology.ru или факсу: 8-10-7 (499) 740-80-79.

Научно-координационный отдел подтвердит получение регистрационной карты по электронной почте.

Пример оформления тезисов

(файл ИвановАА-Конгресс)

Стр. 1

Кардиоэмболический инсульт и нарушения ритма сердца

А.А. Иванов, В.В. Петров, Г.Г. Сидоров

Кафедра неврологии и нейрохирургии АбвГМУ (Абвинск)

ВВЕДЕНИЕ _____

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ _____

МЕТОДЫ _____

РЕЗУЛЬТАТЫ _____

ЗАКЛЮЧЕНИЕ _____

Стр. 2

Иванов Александр Александрович, кандидат мед. наук

Доцент кафедры _____

Адрес: _____

E-mail: _____

Тел.: _____, факс: _____

Стендовое сообщение

Регистрационная форма участника

I Национального конгресса «Кардионеврология»

Москва, 1-2 декабря 2008 года

Стр. 1

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Ученая степень _____

Ученое звание _____ Место

работы (указывается полное

название организации и

подразделения) _____

Должность _____

АДРЕС

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ДОМАШНИЙ

Индекс _____

Страна _____

Город _____

Улица _____

Дом _____, кв. _____

РАБОЧИЙ

Индекс _____

Страна _____

Город _____

Улица _____

Дом _____, кв. _____

ТЕЛЕФОНЫ:

Код города (_____)

Рабочий _____

Факс _____

Домашний _____

Мобильный _____

E-mail: _____

Стр. 2

Форма участия в конгрессе
(отметить нужное)

Посещение заседаний да нет

Публикация тезисов да нет

Стендовый доклад да нет

Устный доклад да нет

Необходимо ли бронирование
гостиницы

(отметить нужное) да нет

Гостиница «Дом медицинского
работника»

м. «Сокол», Волоколамское

шоссе, д. 30, к. 1

Тел. отдела бронирования

8-10-7 (499) 190-13-11

Тел. отдела регистрации

8-10-7 (499) 190-11-51

Предоплата – 100% по квитанции

Характеристика номера	Дата заезда	Дата выезда
Стандартный на 3 человек (блоки 2 + 1): место в двухместном (1 575 руб/сут)		
Одноместный (2 300 руб/сут)		
Место в двухкомнатном двухместном (1 800 руб/сут)		

В стоимость включен завтрак.

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)

<input type="checkbox"/> Довідник лікаря • Пульмонолог Рациональна діагностика та фармакотерапія захворювань органів дихання	Вартість довідника 35 грн
<input type="checkbox"/> Довідник лікаря • Сімейний лікар Протоколи діагностики та лікування хвороб у дітей	Вартість довідника 35 грн
<input type="checkbox"/> Довідник лікаря • Ендокринолог Стандарти діагностики та лікування	Вартість довідника 35 грн
<input type="checkbox"/> Довідник лікаря • Дерматолог-Венеролог Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології	Вартість довідника 35 грн
<input type="checkbox"/> Довідник лікаря • Гастроентеролог Рациональна діагностика і фармакотерапія захворювань органів травлення	Вартість довідника 35 грн
<input type="checkbox"/> 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	<input type="text"/>
Ім'я	<input type="text"/>
По-батькові	<input type="text"/>
Лікарська спеціальність	<input type="text"/>
Дата народження	<input type="text"/>
Область	<input type="text"/>
Район	<input type="text"/>
Індекс	<input type="text"/>
Місто	<input type="text"/>
Вул. (просп., пров., бул.)	<input type="text"/>
Будинок	<input type="text"/>
Кв.	<input type="text"/>
Тел.	<input type="text"/>

Адреса доставки:

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.