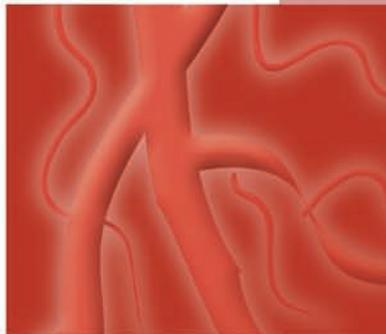


Практична ангіологія



ЗМІСТ

Актуально

Роль ультразвуковой диагностики в профилактике инсультов
А.А. Гуч. 5

Лист в редакцію

Отзыв на статью «К вопросу хирургической профилактики
ишемического инсульта в Украине»
К.Г. Кремец, В.А. Яцик 7

Зарубіжний досвід

Парадокс артериальной гипертензии
A.V. Chobanian 8

Клінічні дослідження

Кавинтон в комплексном лечении пациентов
с хронической цереброваскулярной недостаточностью
Е.И. Чуканова 13

Об эффективности применения современного
церебропротективного препарата кортексин у лиц
с прогрессирующими церебральными
дисгемическими поражениями
Л.А. Шевченко, В.А. Евдокимов 17

Рекомендації

Проект рекомендаций экспертов
Всероссийского научного общества кардиологов
по диагностике и лечению метаболического синдрома 23

Огляд

Гострый коронарный синдром, усложненный ишемичным
повреждением головного мозга
С.П. Московко, С.М. Стадник 36

Сердечно-сосудистые проявления ВИЧ-инфекции
J.E. Ho, P.Y. Hsue 40

Терапия рамиприлом в свете доказательной медицины
Н.С. Гончарова, О.М. Моисеева 47

Церебролизин: обзор клинических
и экспериментальных исследований
W. Young 50

Дайджест

Новые данные по антиагрегантной терапии
при остром коронарном синдроме 12

Высокие дозы клопидогреля более эффективны,
чем обычные, при чрескожных вмешательствах 33

Новые принципы Европейского общества кардиологов
по ведению больных с инфекционным эндокардитом 46

Первичная ангиопластика или тромболитис у пациентов
пожилого возраста с острым инфарктом миокарда 56

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора
в ранние сроки после инфаркта миокарда 56

Журнал
«Практична ангіологія» –
междисциплинарный
подход к проблемам
сосудистой патологии

- кардиологам
- неврологам
- эндокринологам
- врачам общей практики



По вопросам приобретения
дисков обращайтесь:
Телефон: (044) 585-61-21
e-mail: pm@health-ua.com

Учредитель
Игорь Иванченко

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Генеральный директор
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Директор
Владимир Савченко
Savchenko@id-zu.com

Шеф-редактор
Владимир Савченко
Savchenko@id-zu.com

Начальник редакционного отдела
Алла Горбань
Gorban@id-zu.com

Медицинский редактор
Константин Кремец

Литературный редактор/корректор
Маргарита Малашкевич

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

Менеджер по рекламе
Юлия Гончарова
goncharova@id-zu.com

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

Регистрационное свидетельство
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 04. 11. 2009
Печать – Частное Предприятие
«Р.К. Майстер-принт»
04074, г. Киев, ул. Шахтерская, 5
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:
04208, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35 А, 2-й этаж
Тел./факс: (044) 585-61-21,
585-61-22

Редакційна колегія

Денисюк Виталий Иванович

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова

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 последилового 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)

Мищенко Тамара Сергеевна

Д.м.н., профессор, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины (г. Харьков)

Московко Сергей Петрович

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

Никольников 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 последилового образования (г. Харьков)

А.А. Гуч, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова АМН Украины», г. Киев

Роль ультразвуковой диагностики в профилактике инсультов

Комментарий к статье С.Н. Володося «К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине»

Актуальность проблемы, поднимаемой в статье С.Н. Володося «К вопросу хирургической профилактики инсульта в Украине», не вызывает сомнений у сосудистых хирургов. Но сосудистые хирурги являются далеко не единственными представителями врачебных профессий, рассматривающих указанную проблему как крайне важную для нашей страны и участвующих в ее решении. Не останавливаясь на эпидемиологических данных и положении дел в нашей стране, представленных другими авторами, хотелось бы изложить точку зрения специалиста ультразвуковой диагностики, поскольку своевременная объективная диагностика пораженных брахиоцефальных артерий является важным этапом в комплексе мероприятий, направленных на предотвращение развития транзиторных ишемических атак (ТИА) и ишемических инсультов (ИИ). Неудовлетворительные результаты этого направления, на мой взгляд, обусловлены отсутствием единой доктрины. Суть не столько в том, что сосудистые хирурги не хотят или не в состоянии обеспечить должный уровень выполнения каротидных эндартерэктомий, сколько в отсутствии преемственности действий специалистов различных профилей и организации диагностического процесса. В связи с этим хотелось бы остановиться на рассмотрении следующих вопросов.

Почему в Украине до настоящего времени недостаточно активно выполняется хирургическая профилактика ТИА и ИИ?

Пожалуй, никто не будет возражать, что патология, находящаяся на «стыке нескольких специальностей», рассматривается представителями этих специальностей под разными углами. В результате пациенты оказываются в положении «ребенка у семи нянек». Как правило, неврологи, располагающие широким ассортиментом фармакологических средств, склоняют больного к менее опасному, по их мнению, консервативному лечению. В итоге теряется драгоценное время, степень стеноза брахиоцефальных артерий увеличивается, поражаются другие артериальные ветви и, соответственно, повышается риск операции. Этот вопрос может быть решен только путем налаживания диалога невролог – сосудистый хирург и внедрения преемственности в ведении больных со стенотическими поражениями сонных артерий представителями названных двух специальностей. Важность начатой дискуссии и определяется тем обстоятельством, что она является одной из многочисленных реальных возможностей для неврологов

и сосудистых хирургов не только публично и аргументированно высказать свои позиции, но и прийти к общему мнению и выработать программу синхронизированных действий в вопросе хирургической профилактики ИИ и ТИА.

Санпросветрбота

Этим термином в незапамятные времена назывался комплекс мероприятий, направленных на повышение уровня знаний населения в области той или иной патологии, что предполагало популярное изложение основных причин заболевания, его симптоматики и, что самое главное, — определение узкого круга медицинских специальностей, занимающихся указанной проблемой. В настоящее время дело поставлено с ног на голову — с экранов телевизоров население получает поток информации о «чудодейственных» препаратах, способных победить головную боль, улучшить память, возобновить нарушенное кровообращение и т. п. В качестве подтверждения предлагается все, что угодно: и отзывы исцеленных пациентов, и сверхдостоверные результаты исследований. Отсутствует главное — необходимость установления диагноза. Свято веря официально дозволенной рекламе, население глотает таблетки, избегая контакта со специалистами. Ответ на второй вопрос напрашивается сам по себе, но мы, медицинские работники, самостоятельно можем решить его только наполовину — повысить информированность жителей страны о возможных причинах развития тех или иных симптомов заболеваний и убедить их в необходимости проконсультироваться с врачом. Но вначале мы должны выработать единую позицию по описанной проблеме в своей профессиональной среде.

Алгоритм диагностики

Не пытаясь изобрести велосипед, хочу еще раз подтвердить, что алгоритм обследования больных с подозрением на наличие окклюзионно-стенотических поражений брахиоцефальных артерий базируется на общепринятых принципах — от простого к сложному, то есть от консультации невролога к ультразвуковому исследованию и далее, по необходимости, — к ангиографии или МРТ-ангиографии. На первом этапе именно невролог обязан сделать правильный выбор — определить показания к выполнению инструментального исследования и выбрать диагностическое подразделение (о последнем поговорим позже), в котором будет достоверно установлен диагноз. С другой стороны, необходимо помнить, что существует большая

группа больных, не предъявляющих жалоб, свойственных нарушениям кровоснабжения мозга, однако страдающих атеросклеротическими поражениями других сосудистых бассейнов — ишемическая болезнь сердца, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, стенозы висцеральных и почечных артерий. Памятуя о том, что атеросклеротические поражения сосудов носят мультифокальный характер, следует внедрить следующую практику — всем пациентам с гемодинамически значимыми поражениями коронарных и периферических артерий необходимо выполнять ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, и наоборот, наличие атеросклеротического стеноза артерий брахиоцефальной зоны должно заставить невролога задуматься о вероятном поражении артериального русла в других бассейнах и не замыкать больного полностью на себе, а направить его на консультацию к кардиологу для более широкого обследования. Подобная практика, внедренная в нашем институте более 10 лет назад, показала, что стенотические поражения сонных артерий, требующие хирургической коррекции, выявляются у каждого третьего пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Данное положение подтверждается исследованиями многих авторов [2-4], отмечающих корреляцию между величиной плечелодыжечного индекса и частотой развития мозговых ишемических атак.

Диспансеризация

Больные с гемодинамически незначимыми стенозами брахиоцефальных артерий должны проходить повторные ультразвуковые исследования не реже, чем раз в полгода. В нашем институте налажена практика динамического наблюдения за больными с аневризмой брюшной аорты и перемежающейся хромотой, позволяющая своевременно перейти от консервативного лечения к операции. Вместе с тем, не могу отметить подобных тенденций в мониторинге пациентов со стенотическими поражениями мозговых артерий: несмотря на предупреждение о вероятном прогрессировании заболевания, они редко приходят на повторные исследования. Нельзя исключить, что причиной тому является консерватизм неврологов либо врачей других специальностей, наблюдающих и лечащих указанных больных. Даже по этому моменту видится крайне важной задачей создание в Украине действенной системы мониторинга больных с поражениями сосудов головного мозга, так называемого регистра, с тем, чтобы пациенты не «терялись» и не оставались со своей проблемой один на один. Для каждого такого пациента необходим прямой контакт с врачом, который смог бы на основании объективных данных ультразвукового обследования вовремя подсказать больному о необходимости принятия мер, адекватных истинному состоянию заболевания, а не субъективным ощущениям пациента.

В каком учреждении следует выполнять ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий?

На первый взгляд кажется очевидным, что ультразвуковая диагностика должна быть максимально приближена к первому этапу оказания медицинской помощи, то есть каждый невролог должен иметь возможность получить быструю и качественную информацию о проходимости брахиоцефальных артерий обследуемого больного. Однако

обеспечить каждую поликлинику квалифицированным узконаправленным ультразвуковым специалистом — неслыханная роскошь. Конечно же, можно использовать принцип «будет смотреть все», но такое разнообразие интересов порождает огромное количество ошибок. Хочется раз и навсегда опровергнуть бытующее мнение, что ультразвуковая диагностика — это созерцательный метод, который заключается в отвлеченной оценке того, что видно на мониторе, и поэтому врачу, мало-мальски разбирающемуся в премудростях ультразвука, ничего не стоит правильно установить диагноз. Как и любая другая специальность, ультразвуковая диагностика требует обширных знаний — и ультразвуковой семиотики, и клинических проявлений заболевания, и принципов их лечения. Из этого следует, что специалист ультразвуковой диагностики не в силах охватить диагностический процесс всего организма в целом. Таким образом, ультразвуковая диагностика окклюзионно-стенотических поражений брахиоцефальных артерий должна быть максимально приближена к клинике, а еще лучше — к сосудистой клинике, чтобы мог работать принцип обратной связи, основанный на возможности проверки результатов исследований.

Можно ли доверять специалистам ультразвуковой диагностики?

Никто не будет спорить, что ультразвуковая диагностика — метод в определенной мере субъективный, оператор-зависимый. Вместе с тем, разрешающая способность современных ультразвуковых аппаратов, разработанные и проверенные на практике критерии диагностики, основанные на использовании всех основных режимов сканирования, а также квалификация врача позволяют приблизить чувствительность и специфичность метода к 100%, то есть к «золотому стандарту». Таким образом, в настоящее время, когда нет дефицита ультразвуковых аппаратов, основной задачей является подготовка квалифицированных специалистов и выработка единых стандартов ультразвукового обследования для этой группы больных.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что эффективность как хирургической профилактики ТИА и ИИ, так и уровень оказания медицинской помощи пациентам с цереброваскулярной патологией сегодня во многом зависят от тесного взаимодействия неврологов, специалистов ультразвуковой диагностики и сосудистых хирургов, нейрохирургов, направленного на активное выявление пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями брахиоцефальных артерий, прежде всего в так называемых группах риска, при необходимости, динамическом наблюдении за развитием атеросклеротического процесса и своевременном установлении показаний к выполнению хирургических вмешательств.

Литература

1. Володось С.Н. К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине // Практическая ангиология. — 2009. — № 7. — С. 9-13.
2. Alexandrova N.A., Gibson W.C., Norris J.W., Maggisano R. Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease // J. Vasc. Surg. — 1996. — Vol. 23. — P. 645-649.
3. Aronow W.S., Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women < 62 years of age // Am. J. Cardiol. — 1994. — Vol. 74. — P. 64-65.
4. Von Kemp K., van den Brande P., Peterson T., Waegeneers S., Scheerlinck T., Danau W. Screening for concomitant diseases in peripheral vascular patients // Int. Angiol. — 1997. — Vol. 16. — P. 114-122.

К.Г. Кремец, В.А. Яцик, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А.П. Ромоданова АМН Украины», г. Киев

Отзыв на статью «К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине»

Большой интерес вызвала статья С.Н. Володось «К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине», опубликованная в № 7 (26) журнала «Практическая ангиология» за 2009 г.

Автор затронул весьма актуальный пласт проблем сердечно-сосудистой патологии с проекцией на Украину. Достаточно широко раскрыта актуальность проблемы церебрального инсульта не только в масштабах нашей страны, но и неблагоприятные прогнозы в отношении повышения заболеваемости этой патологией в мире в ближайшие годы.

Анализ существующих аспектов проблемы в условиях Украины во многом очень либерален. Программы по борьбе с инсультом в последние годы весомых и прогнозируемых существенных изменений в масштабах государства не произвели. Созданы система протоколов оказания помощи такой группе больных, несколько инсультных центров, проведена переподготовка специалистов, но по упрямым трендам статистических показателей – значительного улучшения ситуации в целом не наблюдается.

Принимая во внимание высокую заболеваемость ишемическим инсультом в Украине, ясно, что количество пациентов с поражением магистральных сосудов шеи атеросклеротического генеза высокое, с тенденцией к постоянному увеличению числа вновь выявляемых случаев заболевания данной патологией. Попрежнему невыясненным остается вопрос о том, почему количество хирургических вмешательств, направленных на предупреждение развития тяжелых форм ишемического инсульта, остается настолько низким? Например, в Италии, население которой составляет примерно 60 млн человек, за 2007 г. в 89 сосудистых центрах было произведено 5 962 каротидные эндартерэктомии (КЭА), что почти в 20 раз больше, чем в нашей стране.

Очевидно, что причины не только экономические и кадровые. Так, некоторые украинские врачи упорно придерживаются односторонних взглядов на проблему лечения и профилактики инсультов, потому негативно относятся к хирургическим методам, считая, что они приведут к худшим результатам, нежели консервативное лечение. В частности поэтому существенная часть пациентов, у которых врач терапевтического профиля

диагностировал каротидный стеноз, не направляются для хирургического лечения, а необоснованно продолжают получать консервативную терапию.

Следует помнить, что относительно хирургической тактики при асимптомном и клинически проявившем себя поражении экстрацеребральных отделов сонных и позвоночных артерий в развитых странах уже разработаны и представлены в статистическом сравнении с консервативными методами профилактики четкие рекомендации относительно вида и объема рекомендуемых оперативных вмешательств. Проведение КЭА настоятельно рекомендуется пациентам с симптомным каротидным стенозом более 70%.

Решение этих проблем, на наш взгляд, лежит в плоскости реорганизации принципов информирования специалистов различного профиля, оказания медицинской помощи пациентам с ишемическим инсультом, организации достаточно укомплектованных специализированных инсультных центров с подготовленным кадровым составом для оказания urgentной и плановой медицинской помощи. Как показывает международный опыт и опыт работы в этом направлении украинских специалистов, такие центры могут функционировать как в составе многопрофильных больниц, где пациент имел бы возможность получить комплексную помощь сосудистого невролога, нейрохирурга, интервенционного радиолога, кардиолога и других специалистов, так и в составе специализированных клиник, обеспечивая лучшие конечные результаты.

Литература

1. Володось С.Н. К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине // Практическая ангиология. – 2009. – № 7 (26). – С. 9-13.
2. Palombo D., Lucertini G., Mambrini S. et al. Carotid endarterectomy: results of the Italian Vascular Registry // J Cardiovasc Surg. – 2009. – Vol. 50. – P. 183-187.
3. Lanzino G., Rabinstein A.A., Brown R.D. Treatment of carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, or stenting? // Mayo Clin Proc. – 2009. – Vol. 84. – P. 362-387.

Парадокс артериальной гипертензии

Одним из наиболее значимых достижений медицины во второй половине прошлого столетия были успехи в лечении артериальной гипертензии (АГ). Выдающиеся успехи фармакотерапии обеспечили новые возможности в контроле артериального давления (АД) почти при любой форме гипертензии. Тем не менее, АГ остается основной проблемой социального здоровья, а ее распространенность в мире продолжает расти. Более того, число пациентов с неконтролируемым АД продолжает расти, несмотря на терапевтические успехи. В этой статье обсуждаются факторы, которые лежат в основе этого парадокса, и стратегии решения данной проблемы.

Ранние подходы в терапии

АГ — основной фактор риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Есть данные, что у пациентов, страдающих нелеченой АГ, ожидаемая продолжительность жизни меньше в среднем на 5 лет. Несмотря на то что связь гипертензии и преждевременной смерти была давно известна, в 50-е гг. прошлого века среди врачей превалировало мнение о том, что снижение повышенного АД пагубно влияет на здоровье, так как нарушает перфузию жизненно важных органов, повышая риск почечных и сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые ученые-пионеры — Walter Kempner, Reginald Smithwick и Robert Wilkins — считали иначе и агрессивно отстаивали точку зрения о том, что повышенное АД следует снижать. Каждый из них использовал разный подход: диетарный, хирургический и фармакотерапевтический соответственно.

W. Kempner назначал диету на основе риса и фруктов, которая отличалась низкой калорийностью, небольшим содержанием жиров, белков, натрия (менее 30 ммоль/день) и приводила к кетозу, похудению и снижению уровня АД. Придерживаться диеты в полной мере было трудно, однако многие пациенты посещали клинику Kempner в Duke Medical Center. Некоторые пациенты с тяжелой АГ и почечной дисфункцией чувствовали себя лучше в результате лечения, но работа ученого не воспринималась серьезно академическим медицинским сообществом.

R. Smithwick, возглавлявший отделение хирургии в Бостонском университете, предложил операцию

для лечения АГ, во время которой выполнялась билатеральная люмбодорсальная симпатэктомия и спланхникэктомия с резекцией симпатических ганглиев в нижнегрудном отделе. Осложнения операции встречались довольно часто, в особенности симптоматическая ортостатическая гипотензия, но, несмотря на это, многие пациенты с тяжелой АГ чувствовали себя лучше после вмешательства.

R. Wilkins возглавил отделение кардиологии в Бостонском университете в 1945 г. Его интерес к проблеме гипертензии усиливался большим числом пациентов, которые лечились у R. Smithwick в этой же клинике. James Shannon, ставший в последствии главой Squibb Institute, а затем NIH, предложил Wilkins вместе работать над созданием гипотензивных препаратов. Примерно тогда же Edward Freis присоединился к Wilkins с тем, чтобы изучать гемодинамические эффекты новых гипотензивных средств. В частности, изучался пентаквин (pentaquine), который использовали для лечения малярии, а одним из его эффектов была ортостатическая гипотензия. Несмотря на то что препарат перестали использовать по причине большой частоты побочных лекарственных реакций, у небольшого числа пациентов он был эффективен в лечении злокачественной АГ. Разработка антигипертензивных препаратов интенсифицировалась в конце 40-х — начале 50-х гг. Ряд препаратов, включая раувольфию змеиную (*Rauwolfia Serpentina*, «змеиный корень»), алкалоиды чемерицы (*Veratrum*), ганглиоблокаторы и гидралазин, изучались в лабораториях Wilkins и других. Freis пригласили работать в Джорджтаун, Washington Veterans Administration Hospital, где он продолжил свои исследования, конкурируя со своим прежним учителем.

Wilkins все больше убеждался в благоприятном влиянии гипотензивной терапии. В 1952 г. он писал: «Ни один случай гипертензии с нормальной почечной функцией не следует считать неизлечимым, пока не доказано обратное». Он и его коллеги комбинировали препараты с разными механизмами действия при том, что используемый первично препарат значительно не снижал АД. Такой пошаговый (step-care) подход оставался краеугольным камнем терапии. Число пациентов, которые получали гипотензивные препараты по поводу АГ, стремительно увеличивалось, в частности в конце 50-х гг., когда стали

¹ Boston University Medical Center, Boston.

доступны тиазидные диуретики. Исследовательские группы Wilkins и Freis примерно одновременно применили хлортиазид для лечения АГ, о чем оба спешили сообщить в медицинской периодике (Boston Medical Quarterly и Medical Annals of the District of Columbia). Конкуренция между ними была интенсивной, но достижения обеих групп были оценены, за что Wilkins и Freis получили премию Lasker в 1958 и 1971 гг. соответственно.

Благоприятные эффекты гипотензивной терапии

В последующие 50 лет были одобрены многие классы препаратов для лечения АГ. Пять из них на сегодняшний день являются препаратами первой линии (диуретики, β -блокаторы [ББ], ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [иАПФ], блокаторы кальциевых каналов [БКК] и блокаторы рецепторов ангиотензина (ингибиторы рецепторов ангиотензина – ИРАТ). Были проведены исследования, которые четко показали благоприятные эффекты гипотензивной терапии. В дальнейшем в ходе контролируемых плацебо исследований была показана важность контроля уровня АД у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ, которых лечили диуретиками и БКК. Недавно такие трайлы были расширены с тем, чтобы включить лиц старше 80 лет. Оказалось, что терапия диуретиком и иАПФ у них существенно снижала заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин.

Достижения в лечении АГ

1940-е годы

Тиоцианат калия (potassium thiocyanate)
Диета по Kempner
Люмбодорсальная симпатэктомия

1950-е годы

Раувольфия змеиная (Rauwolfia Serpentina)
Ганглиоблокаторы
Алкалоиды чемерицы (Veratrum)
Гидралазин
Гуанетидин (Guanethidine)
Тиазидные диуретики

1960-е годы

Альфа2-адренергические агонисты
Спиронолактон
Бета-адренергические агонисты

1970-е годы

Альфа1-адренергические антагонисты
ИАПФ

1980-е годы

Антагонисты кальция

1990-е годы

Блокаторы рецепторов ангиотензина
Антагонисты рецепторов эндотелина*

2000-е годы

Ингибиторы ренина

Примечание: * – этот класс препаратов не был разрешен для лечения пациентов с АГ.

Описанные достижения терапии гипотензивными препаратами впечатляют. Согласно данным контролируемых плацебо исследований, частота инсульта снизилась в среднем на 35-40%, коронарных событий – на 20-25%, а конгестивной сердечной недостаточности (СН) – на 50%. Злокачественная АГ стала достаточно редкой патологией, как и острая гипертензивная СН и геморрагический инсульт.

Новые методы лечения

По мере появления новых медицинских препаратов и данных новых исследований продолжают развиваться подходы к лечению гипертензии. Основываясь на существующей актуальной информации, следует рекомендовать следующее.

Модификация образа жизни. Показано, что некоторые коррективы образа жизни эффективны в отношении снижения уровня АД и их следует рекомендовать всем пациентам с АГ. Они включают контроль массы тела, физические упражнения, ограничение потребления алкоголя, натрия и повышение потребления калия, диету¹.

Гипотензивный эффект этих интервенций примерно таков: 5-10 мм рт. ст. при снижении массы тела на 10 кг, 8-14 мм рт. ст., если придерживаться упомянутой диеты, 2-8 мм рт. ст. – при ограничении потребления натрия, 4-9 мм рт. ст. – при повышении физической активности и 2-4 мм рт. ст. – при ограничении потребления алкоголя.

Не проводилось исследований, в которых непосредственно оценивалось бы влияние изменения образа жизни на сердечно-сосудистые исходы. Однако о непрямых доказательствах такого благоприятного влияния сообщалось в исследованиях Trials of Hypertension Prevention I & II (ТОНР), в которых период наблюдения составил 10-15 лет. В группе, где ограничивалось потребление натрия, частота сердечно-сосудистых событий (ССС) была существенно ниже таковой в группе с обычной диетой. Любопытно, что соотношение Na/K мочи в большей мере коррелировало с частотой развития ССС по сравнению с определением одного лишь натрия. Таким образом, был сделан вывод о том, что увеличение потребления калия благоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему.

Медицинские препараты. Медикаментозная терапия является необходимой мерой у большинства пациентов с АГ. Наиболее приемлемыми препаратами считают тиазидные диуретики, иАПФ, БКК и ИРАТ, поскольку в клинических исследованиях было показано их благоприятное влияние в виде снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. В целом, препараты всех этих классов имеют примерно одинаковое влияние на АД, но гипотензивный эффект может отличаться у разных пациентов. В большинстве случаев для достижения целевого уровня АД необходим прием двух гипотензивных препаратов или более. В связи с этим появились комбинированные средства, содержащие два действующих компонента и даже три – БКК, ИРАТ и тиазидный диуретик.

Для того чтобы определить эффективность отдельных препаратов и их комбинаций, было выполнено несколько сравнительных исследований. В целом, их результаты

¹ Имеется в виду диета, которая применялась в исследовании DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Подчеркивается необходимость употребления большого количества фруктов, овощей, сложных углеводов и продуктов с низким содержанием жиров при ограниченном потреблении полиненасыщенных жиров.

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

показали минимальные отличия в первичных исходах для разных классов препаратов, при этом гипотензивный эффект был практически идентичный. Интересно, что даже минимальные отличия уровня АД в 2-3 мм рт. ст. имели существенное влияние на особенности исходов. Результаты некоторых трайлов показали большую эффективность ряда препаратов по сравнению с другими. Так, в исследовании LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) показано, что на фоне терапии лозартаном число ССС было ниже, чем на фоне терапии ателололом. Аналогичным образом в трайле ANBP2 (Second Australian National Blood Pressure Study) терапия иАПФ оказалась более эффективной, чем терапия тиазидными диуретиками, однако это касалось только мужчин. В исследовании ACCOMPLISH (In the Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) комбинация беназеприл-амлодипин оказалась более эффективной по сравнению с комбинацией беназеприл-гидрохлоротиазид. Однако множество наблюдений указывают на то, что наиболее критичным аспектом терапии является степень снижения уровня АД независимо от того, как это достигается. Наряду с этим в некоторых ситуациях предпочтительными являются определенные классы гипотензивных препаратов. Например, иАПФ и ИРАТ применяют у пациентов с хроническими заболеваниями почек, диабетом, конгестивной СН или после недавно перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). ББ показаны пациентам со стенокардией, недавно перенесенным ИМ, аритмиями или СН. Сопутствующие состояния могут также влиять на выбор препарата, например при сочетании АГ и мигрени резонным является назначение БКК и ББ.

Новый алгоритм лечения

Несмотря на рекомендации Объединенного национального комитета (2003) рассматривать тиазидные диуретики как средства выбора для инициальной терапии АГ у большинства пациентов, данные таких последующих исследований, как LIFE, ASCOT, ANBP2 и ACCOMPLISH указывают на необходимость более гибкого подхода. В целом, результаты этих трайлов свидетельствуют о том, что некоторые классы препаратов с приемлимыми профилями безопасности могут снижать сердечно-сосудистый риск в той же мере, что и диуретики. В свете появления все большего числа генериков ценовые преимущества диуретиков перестают иметь значение. Предлагаемый алгоритм лечения представлен на рисунке. Подход несколько варьирует в зависимости от степени тяжести АГ. На первой стадии (140-159/90-99 мм рт. ст.) до назначения медикаментозной терапии прибегают к модификации образа жизни. Допустимо первичное назначение тиазидных диуретиков, иАПФ, БКК или ИРАТ, что зависит от опыта врача, пожеланий пациента и сопутствующих состояний. В связи с появлением данных о том, что традиционные ББ, такие как ателолол и метопролол, не столь эффективны в уменьшении риска развития инсульта, как остальные четыре класса, их применение в качестве препаратов первой линии (особенно у пациентов пожилого возраста) следует ограничить показаниями, описанными выше. Не установлено, касаются ли описанные ограничения более новых ББ (например, карведилол) с сосудорасширяющими свойствами.

На второй стадии (> 160/100 мм рт. ст.) следует как можно быстрее инициировать медикаментозную терапию наряду с модификацией образа жизни. Некоторым пациентам следует инициально назначать комбинацию двух препаратов. Если прием трех препаратов и более не позволяет контролировать АД, то следует думать о симптоматической АГ. В будущем, скорее всего, для эффективного подбора препарата станут учитывать фармакогенетические данные, но в настоящее время такой информации мало. Кроме того, растет интерес к назначению терапии, основывающейся на степени общего сердечно-сосудистого риска, а не на абсолютных цифрах АД. Однако прямых данных, позволяющих оценить этот подход, на сегодня недостаточно.

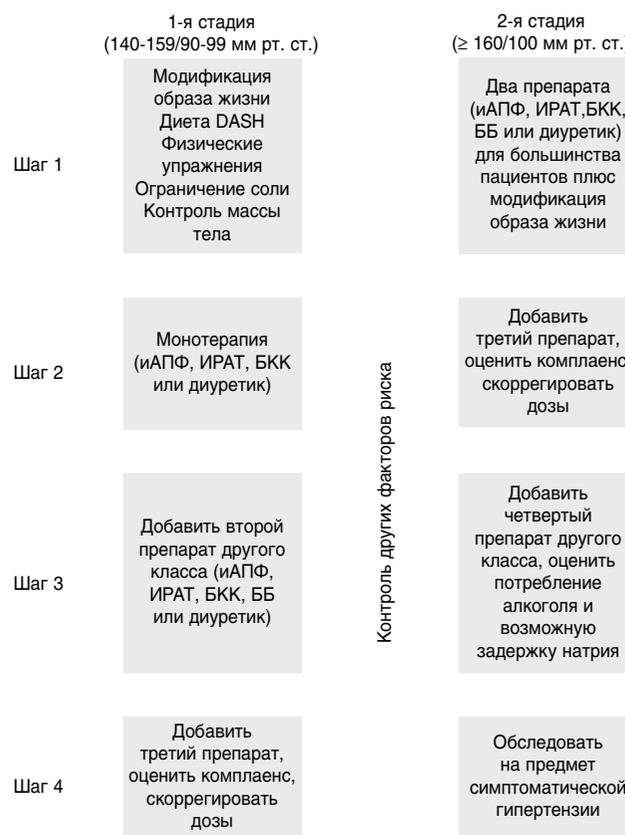


Рисунок. Алгоритм лечения АГ

Несмотря на наличие ряда высокоэффективных антигипертензивных препаратов, продолжают поиски новых агентов. Несколько из них находятся на стадии развития, как например антагонист рецептора эндотелина А (darusentan), который в скором времени может быть одобрен к использованию при резистентной АГ. Другие новые препараты, находящиеся на стадии развития, включают вакцину, блокирующую активность ангиотензина 2, антагонисты каннабиноидных рецепторов 1-го типа и alagebrium (влияет на взаимодействие коллагена и эластина, уменьшая ригидность артериальной стенки и сердечной мышцы).

Контроль гипертензии

Несмотря на наличие ряда высокоэффективных и хорошо переносимых медикаментов, контроль уровня АД остается неадекватным. Согласно новым данным, 28% американцев с АГ не знают о своем заболевании, 39% — не получают лечение, у 65% — АД не всегда

поддерживается ниже уровня 140/90 мм рт. ст. Упомянутые показатели еще более плачевны в группе пациентов с заболеваниями почек, диабетом, стабильной стенокардией, острым коронарным синдромом и дисфункцией левого желудочка, поскольку рекомендуемое целевое АД у них 130/80 мм рт. ст. или ниже. Во многом такой низкий уровень контроля обусловлен неправильным лечением повышенного АД.

Расовая и этническая принадлежность, как и социально-экономический статус, влияют на степень контроля АД и других факторов сердечно-сосудистого риска. В исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) было показано, что целевого давления ниже 140/90 мм рт. ст. удалось достичь у 33% пациентов белой расы и лишь у 28% афроамериканцев, 18% латиноамериканцев. По данным MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), в течение 25 лет наблюдения частота смерти от сердечно-сосудистых причин была на 25% выше у афроамериканцев по сравнению с людьми белой расы. Такую разницу можно объяснить отличиями в уровне АД, наличием диабета, распространенностью курения и уровнем доходов. Кроме того, значение имеют такие факторы, как доступность медицинской страховки, доступ к высококлассному медицинскому обслуживанию, культурные и личностные особенности пациентов и их врачей. Социальная цена такого неравенства велика, поэтому необходимо срочно искать пути решения этих проблем, используя основательные подходы.

Рост распространенности гипертензии

Во всем мире распространенность АД растет. Согласно данным NHANES, этот показатель среди американцев увеличился с 50 млн (1988-1994) до 65 млн (1999-2004). Считается, что распространенность гипертензии к 2025 г. достигнет показателя в 1,5 млрд человек (в 2000 г. этот показатель оценивался в 1 млрд). Общее количество людей с неконтролируемой АД в США за последние два десятилетия выросло с 37 до 42 млн человек, несмотря на то, что уровень контроля вырос с 27 до 35% за тот же период. Каким образом обратить вспять эту негативную тенденцию? Для того чтобы подчеркнуть высокий риск развития АД у лиц с АД 120-130/80-89 мм рт. ст., в седьмом докладе Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, ведению и лечению повышенного АД (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) были внесены изменения в показатели, расцениваемые как «прегипертензия». Прогрессия прегипертензии в гипертензию может происходить относительно быстро. Более того, АД практически всегда развивается у лиц пожилого возраста. По данным FHS (Framingham Heart Study), у 90% людей с нормотензией в возрасте 55-65 лет развилась АД в течение следующих 20 лет. По данным ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), в котором 9 лет велось наблюдение более чем 15 тыс. человек (возраст составил 45-64 года), средний рост уровня систолического АД за каждые 5 лет с поправкой на возраст составил 4-7 мм рт. ст.

Лица с прегипертензией — а это более 30% американцев — имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Начиная с верхнего порога для прегипертензии, негативное влияние повышенного

давления на сердечно-сосудистый риск прогрессирует и увеличивается по мере роста уровня АД — примерно вдвое на каждые 20/10 мм рт. ст. Среди пациентов с прегипертензией чаще встречаются и другие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (по сравнению с нормотензивными лицами) — дислипидемия, диабет, инсулинорезистентность, ожирение, метаболический синдром, раньше выявляются признаки повреждения органов-мишеней.

Ряд факторов влияет на развитие АД. Недавно был выявлен однонуклеотидный полиморфизм в некоторых генетических локусах, что были ассоциированы с АД. Станут ли эти локусы мишенями для вмешательств, пока не ясно. В связанном со старением повышении АД большое значение имеет потребление соли и масса тела. В сообществах, где потребление соли не превышает 50 ммоль/день, такое повышение АД нетипично.

Факторы риска АД

- Генетическая предрасположенность.
- Диагноз прегипертензии.
- Возраст.
- Ожирение.
- Высокое потребление натрия и низкое калия.
- Злоупотребление алкоголем.
- Низкий социально-экономический статус.
- Апноэ во сне.
- Использование некоторых медицинских препаратов.

За последние 25 лет американцы стали потреблять больше соли (150-170 ммоль/день на сегодня, что соответствует 3,5-4 г натрия). В свою очередь, повышение потребления соли способствовало росту ожирения по причине повышенного приема жидкости, в частности высококалорийных сладких напитков.

Факторы, которые лежат в основе такой чувствительности АД к соли, малопонятны. Гипертензию могут обуславливать некоторые точечные мутации, непосредственно влияющие на почечную реабсорбцию натрия, но эти изменения были выявлены лишь у нескольких человек. Кроме того, повышенную чувствительность к соли имеют афроамериканцы, люди пожилого возраста и лица с заболеваниями почек. Ограничение пищевой соли приводит к снижению уровня АД как у лиц с нормотензией, так и у лиц с гипертензией, как у взрослых, так и у детей. Экстраполяция данных, полученных в ходе исследования Intersalt, позволяет сделать вывод, что уменьшение потребления соли на 50 ммоль от текущего среднего уровня (в целом, примерно на 1/3) позволяет добиться снижения уровня АД в среднем на 4/2,5 мм рт. ст. для лиц с АД и 2/1 мм рт. ст. — для лиц с нормотензией.

Соотношение Na/K, потребляемых с пищей, в большей мере коррелирует с уровнем АД, чем уровни упомянутых катионов по отдельности. В пище, состоящей преимущественно из обработанных продуктов, не только много натрия, но и мало калия. Американцы потребляют в среднем 50-60 ммоль калия в день, но согласно рекомендациям Institute of Medicine, потребление натрия взрослыми людьми должно составлять 50-65 ммоль/день, калия — 120 ммоль/день.

Некоторые страны, такие как Финляндия и Великобритания, достигли существенного уменьшения потребления

натрия путем решительных действий. В Финляндии потребление соли снизилось на треть за последние 30 лет, что привело к снижению уровня АД в популяции в целом. Программа включала образовательные моменты и содействие пищевой промышленности в виде производства продуктов с низким содержанием соли и предупреждающих надписей на продуктах с большим количеством соли. Если человек снижает потребление соли и придерживается такого режима несколько недель, то у него изменяется вкусовой порог в сторону повышения чувствительности к соли и это способствует долгосрочному уменьшению ее потребления.

Увеличение массы тела в популяции – критический фактор в повышении распространенности АГ. Потеря веса у лиц с ожирением может предотвратить или приостановить развитие АГ. К сожалению, распространенность ожирения продолжает расти.

Социальные перемены последних 30 лет имели негативное влияние на пищевые привычки и предпочтения людей. Стремительный рост индустрии быстрого питания и повышение потребления промышленно заготовленной пищи привели к увеличению числа потребляемых калорий, насыщенных жиров, соли и уменьшению потребления фруктов, овощей и сложных углеводов. За упомянутый период по мере увеличения порций пищи и появления высококалорийных и менее питательных продуктов суточная калорийность пищи возросла в среднем на 300 ккал.

Глубоко укоренившиеся привычки и образ жизни невозможно изменить без национальной стратегии, направленной на получение всеобщего одобрения

в отношении необходимости таких перемен. Например, закон о запрете курения в публичных местах, образовательные моменты, публичные объявления и реклама, элиминация торговых автоматов для продажи сигарет в некоторых зонах, ограничение продажи сигарет несовершеннолетним, повышение налогов и маркирование пачек предупреждающими надписями позволили добиться значительного успеха в борьбе с курением табака.

Для борьбы с ожирением необходима поддержка семьи, школ, общественных и религиозных организаций, правительства, страховщиков, пищевой промышленности и службы здравоохранения. Популяционные стратегии, такие как обустройство дорог и прогулочных зон для стимуляции прогулок и катания на велосипеде, расширение школьных и общественных программ по физическому воспитанию, следует комбинировать с индивидуализированными интервенциями, направленными на коррекцию диеты и повышение физической активности.

Парадоксально, что, несмотря на огромные успехи медикаментозной антигипертензивной терапии, число людей с неконтролируемой АГ продолжает расти. Критическим фактором этого являются неудачные попытки адаптировать и принять здоровый образ жизни. Следует в неотложном порядке искать решения этой проблемы. Будет трудно осуществить необходимые изменения в широком масштабе, но полезные результаты полностью компенсируют приложенные усилия.

Перевод подготовил К. Кремец. Статья впервые опубликована в New England Journal of Medicine, 2009, 9, 361: 878-887.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Новые данные по антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме

На конгрессе Европейского общества кардиологов в Барселоне в сентябре 2009 г. были представлены результаты различных исследований антиагрегантной терапии. Новые данные касались изучения и сравнения различных аспектов использования лекарственных средств, методов лечения и оптимизации стратегии ведения кардиологических пациентов.

Были обнаружены результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного испытания PLATO, в котором сравнивались эффективность и побочные эффекты клопидогреля (нагрузочная доза 300-600 мг, затем 75 мг/сут) и нового препарата тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг два раза в сутки) у госпитализированных пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и без.

Через 12 месяцев первичная комбинированная конечная точка, включающая смерть от сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт имели место у 9,8% больных, получавших тикагрелор, по сравнению с 11,7% (отношение рисков 0,84; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,77-0,92; $p < 0,001$). Заранее определенное иерархическое тестирование вторичных конечных точек продемонстрировало достоверные различия в частоте других комбинированных конечных точек, а также взятых отдельно инфаркта миокарда (5,8% в группе тикагрелора против 6,9% в группе клопидогреля, $p = 0,005$) и случаев смерти от сосудистых причин (4,0 против 5,1%; $p = 0,001$), но ни одного случая инсульта (1,5 против 1,3%; $p = 0,22$). Частота случаев смерти от любой причины была также меньшей в группе тикагрелора

(4,5 против 5,9% в группе клопидогреля; $p < 0,001$). Не было обнаружено достоверных различий в частоте развития крупных кровотечений между группами тикагрелора и клопидогреля (соответственно 11,6 и 11,2%; $p = 0,43$). Но тикагрелор ассоциировался с большей частотой развития крупных кровотечений, не связанных с операциями шунтирования коронарных артерий (4,5 против 3,8%; $p = 0,03$), включая большее число случаев фатальных внутричерепных кровотечений и меньшее – фатальных кровотечений других типов.

Таким образом, у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST или без лечение тикагрелором по сравнению с клопидогрелем достоверно снизило частоту смерти от сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта без увеличения общей частоты развития крупных кровотечений, но с повышением частоты развития кровотечений, не связанных с инвазивными процедурами.

Комментарии большинства специалистов по результатам этого исследования были очень оптимистичными. Например, президент Американской коллегии кардиологов, доктор D. Weaver сказал, что он с удовольствием будет назначать тикагрелор своим пациентам, когда препарат станет доступным для широкого применения. Это исследование впервые за много лет показывает хорошую безопасность средства из группы антиагрегантов со времен исследования аспирина и превосходит по многим показателям клопидогрель.

www.medscape.com

Е.И. Чуканова, Российский государственный
медицинский университет, г. Москва

Кавинтон в комплексном лечении пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью

На протяжении длительного времени сосудистые заболевания головного мозга остаются одной из приоритетных проблем неврологии. На долю ишемических церебральных расстройств приходится около 75% всех цереброваскулярных заболеваний [2, 6, 14]. По данным Департамента здравоохранения Москвы, на учете в городских поликлиниках в 2003 г. состояли свыше 450 тыс. больных с цереброваскулярными заболеваниями, что явилось причиной более 330 тыс. дней временной нетрудоспособности, а почти у 13 тыс. человек заболевание явилось основной причиной инвалидности. По данным ВОЗ, стоимость прямых и непрямых затрат на одного пациента с инсультом составляет в среднем от 55 до 75 тыс. долларов, что делает проблему цереброваскулярной патологии не только медицинской, но и социальной.

Многофакторный механизм развития сосудистой мозговой недостаточности в настоящее время ни у кого не вызывает сомнения. Наиболее частыми причинами, приводящими к хронической цереброваскулярной недостаточности (дисциркуляторной энцефалопатии [ДЭ]), являются артериальная гипертензия (АГ), атеросклеротическое поражение сосудов, заболевания сердца, сопровождающиеся хронической сердечной недостаточностью, гемостатические нарушения, сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем.

Не будет преувеличением сказать, что в настоящее время здоровью населения также угрожает эпидемия АГ. По данным Центра профилактической медицины, среди женщин старше 18 лет АГ страдают 41,1%, а среди мужчин – 39,2%. Опасность повышенного артериального давления (АД) заключается в том, что, не обнаруживая себя клинически, оно приводит к развитию серьезных сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда и мозгового инсульта. АГ вызывает ряд морфофункциональных изменений в сердечно-сосудистой системе в виде ремоделирования артерий, гипертрофии левого желудочка сердца, концентрического ремоделирования миокарда, приводящих в свою очередь к развитию сердечной недостаточности.

АГ в сочетании с прогрессированием атеросклеротического процесса способствуют формированию патогенетических механизмов недостаточности мозгового кровообращения. При острой церебральной ишемии возникают расстройства ауторегуляции мозговых артерий с невозможностью поддержания адекватного уровня перфузии пострадавшего участка мозга [1, 3]. В дальнейшем при прогрессировании церебральной ишемии происходит

углубление гипоперфузии мозга с резким снижением содержания кислорода и глюкозы в крови, сдвигом метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, развитием лактатацидоза, гиперосмолярности, капиллярного стаза, увеличением тромбообразования, деполаризацией клеточных мембран, активацией микроглии, начинающей вырабатывать нейротоксины. Эти изменения приводят к развитию апоптоза, а при снижении кровотока ниже критического уровня – и к некрозу клеток мозга [4, 5]. Энергетические, метаболические и вторичные нейротрансмиттерные расстройства в результате ишемии и гипоксии у больных с любым видом энцефалопатий формируют как патоморфологическую, так и клиническую картину заболевания. Помимо развития очаговой неврологической симптоматики, у пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения снижается память, интеллект, внимание и умственная работоспособность, страдают эмоциональная и волевая сферы.

Учитывая создавшуюся эпидемиологическую ситуацию, именно организация профилактики прогрессирующего и развития обострений и адекватной помощи больным с ДЭ является первостепенной задачей. Пациентам, страдающим хронической цереброваскулярной недостаточностью, необходимо проводить терапию, направленную на уменьшение как выраженности специфических симптомов, так и на предупреждение прогрессирования заболевания и развития транзиторных ишемических атак (ТИА) и инсультов.

По результатам рандомизированных клинических исследований установлена возможность предупреждения инсульта вследствие коррекции повышенного уровня АД, применения антиагрегантов, нормализации углеводного и липидного обмена. Вместе с тем, исходя из современных представлений о патогенезе ДЭ, представляется возможным применение в комплексной терапии и препаратов из других фармакологических групп, в частности повышающих церебральную перфузию, улучшающих метаболизм мозговой ткани [4, 5, 8, 10, 11, 29], то есть препаратов с комплексным антиоксидантным и антигипоксическим действием. Одним из таких средств является кавинтон.

Уникальность механизма действия кавинтона состоит в том, что он способен одинаково воздействовать на три патологических звена ДЭ: расстройства мозгового обмена веществ, кровотока и микроциркуляции. Широкий спектр проводимых экспериментальных исследований на основе современных иммунологических, биохимических

и цитохимических технологий выявил молекулярные механизмы терапевтической активности кавинтона. Препарат улучшает мозговой метаболизм, увеличивая потребление и утилизацию глюкозы и кислорода тканями мозга, улучшая переносимость ими гипоксии, переводит обмен глюкозы на энергетически более выгодное аэробное направление, увеличивает концентрацию АТФ и отношение АТФ/АМФ, усиливает внутримозговой обмен норадреналина и серотонина, стимулирует восходящую норадренергическую систему, обладает антиоксидантным эффектом. Данные механизмы обеспечивают нейропротективное действие препарата [7, 10, 18, 21, 24, 26, 27, 32-34]. Помимо этого, кавинтон ингибирует агрегацию тромбоцитов; снижает патологически увеличенную вязкость крови, нормализует деформируемость эритроцитов; способствует внутриканальному транспорту кислорода [23, 31]. Кавинтон избирательно повышает мозговой кровоток; уменьшает сопротивление мозговых сосудов без воздействия на системное кровообращение (практически не влияя на АД, минутный объем, частоту сердечных сокращений, общее периферическое сопротивление). Он не вызывает феномена «обкрадывания», а наоборот, улучшает кровоснабжение прежде всего в пораженной области, причем кровотока в интактной зоне мозга сохраняется неизменным.

Достоинствами препарата являются сочетание высокой эффективности, хорошей переносимости и отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами; отсутствие синдрома «обкрадывания», избирательность действия на центральную нервную систему без влияния на функции других органов, уровень АД и ЧСС, безопасность лечения пациентов пожилого возраста даже при длительном применении; отсутствие токсического действия и кумуляции.

В последние десятилетия были выявлены новые аспекты его фармакологического действия: мембраностабилизирующие, описаны возможности стимуляции норадренергической системы восходящей ретикулярной формации, снижение судорожной готовности головного мозга за счет увеличения активности противоэпилептической системы [17].

Отдельно следует отметить влияние кавинтона на способность к обучению и сохранению информации. Как в лабораторном эксперименте, так и в клинических исследованиях кавинтон усиливает долговременную активацию. В ходе проведенных исследований D. Coleston et al. [13], L. Hindmarch [25] отметили достоверное улучшение кратковременной памяти у здоровых добровольцев после перорального приема 40 мг препарата в сутки. Кавинтон уменьшает выраженность различных по происхождению расстройств обучения и снижения памяти, вследствие чего он относится к группе так называемых когнитивных усилителей (ноотропов). Авторы рекомендуют назначать препарат для улучшения когнитивных функций, в первую очередь в случае нарушений памяти у людей пожилого возраста [10, 12, 15, 16, 22, 28, 30,35].

Ряд авторов [12, 19, 25] провели исследования эффективности перорального приема кавинтона в различных дозировках (15, 30 и 60 мг/сут) у 685 больных старше 60 лет с психоорганическим синдромом легкой или средней степени тяжести. Метаанализ выявил улучшение состояния у 85% больных, в том числе в 51% случаев — значительное. По выводам исследователей, лечение

кавинтоном достоверно улучшает внимание и память, настроение и поведение, увеличивает повседневную активность и удовлетворенность жизнью.

Однако работ, посвященных изучению влияния кавинтона и других нейрометаболических препаратов на предотвращение прогрессирования ДЭ и формирование ТИА и инсультов, в литературе крайне мало.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния кавинтона на выраженность неврологических синдромов у больных с ДЭ, прогрессирование заболевания и возникновение осложнений (ТИА и инсультов) в зависимости от стадий заболевания.

Материал и методы исследования

При наборе пациентов использовался метод рандомизации. Исследование проводилось открыто в течение 12 месяцев.

Исследуемую группу составили 138 пациентов с ДЭ I, II и III стадий, находившихся на амбулаторном лечении и получавших кавинтон в дозе 30 мг/сут за 3 приема в течение 3 месяцев. Больные в течение года прошли 2 курса лечения кавинтоном — в 1-й и 6-й месяц наблюдения. Помимо этого, больные исследуемой группы все время получали базисную терапию, которая была максимально унифицирована и включала в себя прием аспирина (100 мг/сут), дипиридамола (150 мг/сут), глицина (900 мг/сут) и энапа. Энап назначался в индивидуальной дозе, в зависимости от стадии АГ и уровня исходного АД. Коррекция АД достигала уровня 120/70-140/80-85 мм рт. ст. в зависимости от длительности течения АГ, степени выраженности перфузионных нарушений головного мозга и исходного уровня АД в начале исследования. При недостаточности эффекта энапа для снижения уровня АД препарат комбинировали с арифоном в дозе 2,5 мг/сут.

В группу контроля вошли 98 пациентов с ДЭ, клинически сопоставимых с больными исследуемой группы. Больные контрольной группы получали базисную терапию, аналогичную с пациентами исследуемой группы.

Неврологический статус больных фиксировался до начала включения в исследование, а затем в конце 3, 6 и 12-го месяца.

Этиологическими факторами ДЭ были: АГ — у 51 (37%) больных, атеросклероз — у 18 (13,0%), сочетание атеросклероза и АГ — у 69 (50%) пациентов. Возраст больных составлял 45-80 лет. Клинические характеристики пациентов указаны в таблице 1.

С целью детальной оценки неврологического статуса и возможности последующей обработки данных применялись следующие шкалы: MFI-20 [35], MCA:FMA (Motor Club Assessment: Functional Movement Activities) для оценки

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Исследуемая группа (n = 138)			Группа контроля (n = 98)
	ДЭ I (n = 38)	ДЭ II (n = 40)	ДЭ III (n = 60)	
Пол, ж/м	24/14	27/13	38/22	62/36
Средний возраст, годы	53,3 ± 6,2	54,9 ± 8,1	67,5 ± 10,9	62,3 ± 10,4
Длительность течения ДЭ, годы	2,1 ± 1,3	6,3 ± 2,4	11,8 ± 8,1	9,9 ± 7,9
Соотношение АГ/атеросклероз/АГ + атеросклероз	29/2/7	21/7/12	1/9/50	36/13/49

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблица 2. Эффективность кавинтона в комплексной терапии ДЭ к 12-му месяцу наблюдения, %

Клинический синдром	Стадия ДЭ		
	I стадия	II стадия	III стадия
Астенический синдром	69,4** (20,3) 49,1***	55,9** (18,6) 37,3***	56,6** (13,2) 43,4***
Движение	-	15,3 (8,0)	11,3* (5,7)
Атаксия:		7,3***	5,6***
вестибулярная	75,8** (23,3) 52,5***	56,9** (18,3) 38,6***	-
мозжечковая	-	38,1** (7,9) 30,2***	26,2** (4,0) 22,2***
лобная	-	28,1** (6,6) 21,5***	20,8** (2,9) 17,9***
Псевдобульбарные нарушения:			
аксиальные	30,5* (15,7) 14,8***	12,9 (6,8) 6,1***	9,5 (4,9) 4,6***
наильственный смех и плач	-	22,9(13,1) 9,8***	10,9* (5,2) 5,7***
Нейropsихологические характеристики:			
шкала тревоги Спилбергера	63,7* (31,2) 32,5***	37,2* (19,6) 17,6***	21,7* (9,3) 12,4***
шкала депрессии Гамильтона	36,3* (18,2) 18,1***	29,3* (14,7) 14,6***	20,2* (8,1) 12,1***
тест восстановления локуса контроля	46,7* (21,1) 25,6***	25,1* (11,6) 13,5***	19,3* (8,5) 10,8***
шкала MMSE	-	21,3* (10,9) 10,4***	16,0(9,1) 6,9***

Примечание. Достоверные различия с контрольной группой: * – ДИ 90%; ** – ДИ 95%; *** – разница между относительным процентом улучшения при лечении кавинтоном по сравнению с группой контроля представляет собой коэффициент приращения эффективности. В скобках приведены проценты улучшения в группе контроля.

моторики [9], шкала двигательной активности у пожилых Тиннетти [9], шкала тревоги Спилбергера [9], шкала Гамильтона для оценки выраженности депрессии [9], скрининг-оценка умственного состояния (Mini Mental State Examination, MMSE) [20], опросник «Восстановление локуса контроля» (Recovery Locus of Control) [9]. Дифференциальная диагностика между сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера проводилась в соответствии с критериями NINDS-AIREN [9].

Помимо клинического, всем больным проводились лабораторные, инструментальные и нейровизуализационные исследования.

Статистический анализ был проведен совместно с отделом «Математического моделирования экономических систем вычислительного центра РАН» с использованием статистических программ SPSS 6.01, Statistica 5.0.

В виду разнонаправленности и разнонаправленности используемых шкал для удобства изложения и восприятия материала мы сочли приемлемым описывать динамику упомянутых показателей в терминах относительных изменений, говоря о проценте улучшения (либо ухудшения) соответствующего показателя по отношению к его исходному состоянию. В соответствии с формулой, зависящей от числа пациентов, вошедших в обчислимые группы, использовался метод статистического анализа подсчета условных вероятностей (в рамках байесовского подхода к оценке информационной значимости признаков). Достоверным различием между показателями исследуемой и контрольной групп (доверительный интервал [ДИ] 95%) считалась разница более чем в 3 раза, а при ДИ 90% – в 2 раза.

Для оценки влияния исследуемой терапии на риск развития инсульта использовали модели пропорционального риска Кокса. Для определения взаимосвязи между фактором риска и заболеванием использовалась оценка по показателю отношения шансов (odds ratio, OR), позволяющая оценить воздействие фактора в исследованиях случай-контроль. Снижение отношения риска (COP) рассчитывали по формуле: $(1 - OR) \times 100\%$. Критерием достоверности считалось достижение уровня $p < 0,05$.

Результаты исследования

Лечение пациентов основной группы к 12-му месяцу наблюдения оказывало выраженный статистически значимый эффект на улучшение балльной оценки всех исследуемых неврологических синдромов по сравнению с группой контроля, за исключением улучшения балльной оценки по шкалам «движение» и «псевдобульбарный синдром» у пациентов с ДЭ II стадии и выраженности аксиальных рефлексов у больных с ДЭ III стадии. Достоверное влияние (ДИ 95%) прослежено на балльную оценку шкал «астенического синдрома» и «атаксии». По шкалам тревоги, депрессии и шкале «Восстановление локуса контроля» балльная оценка также указывала на достоверное улучшение (ДИ 90%) по сравнению с группой контроля. По скрининговой шкале MMSE достоверное улучшение на фоне комплексной терапии кавинтоном прослеживалось у пациентов с ДЭ II стадии (табл. 2).

В таблице 3 представлены данные о течении и развитии осложнений у пациентов с ДЭ основной и контрольной групп.

У больных основной группы с ДЭ I, II и III стадий риск прогрессирования заболевания составил соответственно 0,08; 0,1; 0,07 по сравнению с группой контроля, где он составил 0,3; 0,3; 0,4 соответственно. При оценке влияния кавинтона в комплексной терапии хронической цереброваскулярной патологии по сравнению с группой контроля на риск прогрессирования ДЭ и возникновение острых сосудистых эпизодов отмечено его статистически значимое положительное влияние, что

Таблица 3. Течение и исходы ДЭ у больных к 12-му месяцу наблюдения, %

Стадия ДЭ	Группа наблюдения	Течение ДЭ				ТИА		Инсульт	
		стабильное		прогрессирующее		абс.	%	абс.	%
		абс.	%	абс.	%				
I	Основная	35	92,2	3	7,8	0	-	0	-
	Контрольная	69	64,3	5	35,3	2	22,2	0	-
II	Основная	36	90	4	10	0	-	0	-
	Контрольная	21	70	9	30	6	20	65	16,7
III	Основная	56	93,4	4	6,6	0	-	1	1,6
	Контрольная (n = 59)	35	59,3	24	40,7	7	11,9	8	13,6

выражалось в увеличении процента пациентов со стабильным течением заболевания. При этом проводимая терапия у пациентов основной группы достоверно влияла на риск развития инсульта и ТИА. У больных основной группы развития ТИА выявлено не было, а риск развития инсульта у пациентов с ДЭ III стадии составил 0,01 по сравнению с группой контроля, где он был равен 0,14.

Анализ возникновения побочных эффектов при проводимой терапии показал хорошую переносимость комплексного лечения. Процент побочных эффектов в основной группе составил 2,2% (3 больных), а у пациентов группы контроля — 2,02% (2). Исключения пациентов из исследуемой и контрольной групп из-за нежелательных побочных эффектов не было.

Таким образом, лечение пациентов с ДЭ препаратами, адекватно снижающими уровень АД в соответствии с длительностью течения АГ, степенью выраженности перфузионных нарушений головного мозга и изначальным уровнем АД в сочетании с антитромбоцитарной терапией, оказывает положительное влияние на динамику отдельных неврологических синдромов.

Включение в комплексную терапию кавинтона оказалось более эффективным по сравнению с группой контроля как в отношении положительного влияния на динамику отдельных неврологических синдромов, так и в отношении снижения риска прогрессирования ДЭ и возникновения осложнений (ТИА и инсультов) в течении заболевания. Препараты нейропротекторного действия, обладающие многими аспектами влияния и разными механизмами воздействия, дают возможность проведения индивидуально подобранной патогенетической терапии.

Лечение кавинтоном, принимаемым в исследуемых дозах, является безопасным и хорошо переносится. Побочные эффекты выявлены у 2,2% больных. Большинство отмеченных за период наблюдения побочных явлений относились к легкой и средней степени тяжести и не требовали дополнительного назначения лекарственной терапии.

Литература

1. Бокарев И.Н. Атеросклероз — проблема современности. Тромбоз, гемостаз и реология. — 2000. — № 1. — С. 6-7.
2. Верещагин Н.В. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. — М.: Медицина, 1997.
3. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб.: Фолиант, 2002.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — С. 248.
5. Одинак М.М., Вознюк И.А. Новое в терапии при острой и хронической патологии нервной системы (нейрометаболическая терапия при патологии нервной системы). — СПб., 2001. — С. 62.
6. Фритас Г.Р., Богуславский Дж. Первичная профилактика инсульта // Журн неврол. и психиатр. (Инсульт). — 2001. — № 1. — С. 7-21.
7. Хорват Ш. Кавинтон в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения // Orvosi Hetilap. — 2001. — № 8. — С. 383-389.
8. Чуканова Е.И. Дисциркуляторная энцефалопатия (клиника, диагностика и лечение): Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 2004.
9. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и психиатрии / Под ред. А.Н. Беловой. Руководство для врачей и научных сотрудников. — М., 2004. — С. 434.
10. Эниня Г.И., Пурина И.В., Тимофеева Т.Н. Влияние кавинтона, трентала, сермиона и курантила на скорость кровотока в отдельных участках мозговых артерий // Журн невропатол. и психиатр. — 1992. — Т. 94, № 1. — С. 13-15.
11. Bereczki D., Fekete I. A systematic review of vinpocetine therapy in acute ischemic stroke // Eur J Clin Pharmacol. — 1999. — Т. 55, № 5. — С. 349-352.
12. Blaha L., Erzigkeit H., Adamczyk K. et al. Clinical evidence of the effectiveness of vinpocetine in the treatment of organic psychosyndrome // Human Psych. — 1989. — № 4. — С. 103-111.
13. Coleston D.M., Hindmarch I. Possible memory-enhancing properties of vinpocetine // Drug Dev Res. — 1988. — № 14. — С. 191-193.
14. Davis P.H., Hachinski V. Epidemiology of cerebrovascular disease. Neu-roepidemiologie: A Tribute to Bruce Schoenberg // CRC Press Inc. — 1991. — С. 258-316.
15. Diogo N. et al. The safety and lack of efficacy of vinpocetine in Alzheimer's disease // J Am Geriat Soc. — 1989. — Vol. 37. — № 6. — P. 515-520.
16. Ebi O. Open-labeled phase III clinical trials with vinpocetine in Japan // Ther Hung. — 1985. — Vol. 33. — P. 41-49.
17. Erdo S.L., Cai N.S., Wolff J.R., Kiss B. Vinocetine protects against excitotoxic cell death in primary cultures of rat cerebral cortex // Eur J Pharmacol. — 1990. — Vol. 187. — № 3. — P. 551-553.
18. Erdo S.L., Molnar P., Lakics V. et al. Vincamine and vincanol are potent blockers of voltage-gated Na⁺ channels // Eur J Pharmacol 1996. — Vol. 314. — № 1-2. — P. 69-73.
19. Fenzl E., Apecechea V., Schaltenbrand R. et al. Long-term study concerning tolerance and efficacy of vinpocetine in elderly patients suffering from a mild to moderate organic psychosyndrome in Senil Dementias: Early Detection. Eurotext. — 1986. — P. 580-585.
20. Folstein M., Folstein S., Mchugh R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinical // J Psychiat Res. — 1975. — Vol. 12. — P. 189-198.
21. Gaal L., Molnar P. Effect of vinpocetine on noradrenergic neurons in rat locus coeruleus // Eur J Pharmacol. — 1990. — Vol. 187. — № 3. — P. 537-539.
22. Gulyas B., Haldin C., Karlsson P. Brain uptake and plasma metabolism of (11C) vinpocetine: a preiliminary PET study in a cynomolgus monkey // J Neuroimaging. — 1999. — Vol. 9. — № 4. — P. 217-222.
23. Hayakawa M. Effect on vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients // Arzneim Forsch. — 1992. — Vol. 42. — № 4. — P. 425-427.
24. Hindmarch I. Calcium antagonist activity of vinpocetine and vincamine in several models of cerebral ischemia // Drug Dev Res. — 1988. — Vol. 14. — № 3-4. — P. 297-304.
25. Hindmarch L., Fuchs H., Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes // Int Clin Psychiat. — 1991. — Vol. 6. — P. 31-43.
26. Kiss B., Szporny L. On the possible role of central monoaminergic systems in the central nervous system actions of vinpocetine // Drug Dev Res. — 1988. — Vol. 14. — P. 263-279.
27. Kiss B., Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine // Acta Pharm Hung. — 1996. — Vol. 66. — № 5. — P. 213-224.
28. Lakics V., Sebestyen M.G., Erdo S.L. Vinpocetine is a highly potent neuro-protectant against veratridin-induced cell death in primary cultures of rat cerebral cortex // Neurosci Lett. — 1995. — Vol. 185. — № 2. — P. 127-130.
29. Ley Beth M. Vinpocetine: revitalize your brain with periwinkle extract. BL Publications, Detroit Lakes MN 2000; 17.
30. Miyazaki M. The effect of a cerebral vasodilator vinpocetine on cerebral vascular resistance evaluated by the Doppler ultrasonic technique in patients with cerebrovascular diseases // Angiology. — 1995. — Vol. 46. — № 1. — P. 53-58.
31. Moldvai I., Temesvari-Major E., Szantay C.Jr. et al. Synthesis of vinca alkaloids and related compounds. Part 84. Sulfonamide derivatives of some vinca alkaloids with cardiovascular activity. — 1997. — Vol. 330. — № 6. — P. 190-198.
32. Molnar P., Erdo S.L. Vinpocetine is potent as phenytoin to block voltage-gated Na⁺ channels in rat cortical neurons // Eur J Pharmacol. — 1995. — Vol. 273. — № 3. — P. 303-306.
33. Santos M.S., Duarte A.I., Moreira P.I. et al. Synaptosomal response to oxidative stress: effect of vinpocetine // Free Radic Res. — 2000. — Vol. 32. — № 1. — P. 57-66.
34. Shibota M., Kakihana M., Nagaoka A. The effect of vinpocetine on brain glucose uptake in mice // Nippon Yakurigaku Zasshi. — 1982. — Vol. 80. — № 3. — P. 221-224.
35. Wade D.T. Measurement in neurological rehabilitation. Oxford university press. — 1992.

Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в «Журнале неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», № 9, 2009.

Л.А. Шевченко, В.А. Евдокимов, Запорожский
государственный медицинский университет

Об эффективности применения современного церебропротективного препарата кортексин у лиц с прогрессирующими церебральными дисгемическими поражениями

Изучение хронических дисгемических поражений головного мозга, отражающих клиническую форму дисциркуляторной энцефалопатии вследствие возникающей и постепенно нарастающей гипоперфузии ткани мозга, привлекает все большее внимание клиницистов в связи со значительным возрастанием частоты. Последняя приводит к появлению разнообразных неврологических синдромов, нарушению интеллектуальных функций, в дальнейшем – к снижению трудоспособности и при отсутствии адекватных терапевтических воздействий – к развитию сосудистой деменции. Помимо указанных хронических прогрессирующих дисгемий головного мозга, определенное значение имеют и сосудистые заболевания, инициированные острыми нарушениями мозгового кровообращения – мозговыми инсультами [1-3]. Последние, вызывая морфологический дефект ткани мозга, индуцируют нарастание его атрофии вследствие увеличения скорости нейронального апоптоза, инициированного экспрессией генов апоптоза и, следовательно, способствуют определенной прогнодиентности течения церебральных дисгемий [4, 5].

Таким образом, проблема дальнейшего изучения хронических прогрессирующих церебральных дисгемий (ХПЦД) как в аспекте их углубленной диагностики, так и с целью проведения адекватных терапевтических воздействий является актуальной и глубоко целесообразной [1, 5].

Использование в комплексе терапевтических воздействий многочисленной группы церебропротективных препаратов вполне обосновано, так как позволяет воздействовать на различные звенья церебрального метаболизма и, прежде всего, обеспечивать ноотропные эффекты, способствовать определенному увеличению скорости синтеза белков в нейронах, реализации мембраностабилизирующих воздействий, другим позитивным эффектам. В настоящее время доказаны интензивные нейропротективные и нейротрофические эффекты, ингибирующие дегенеративные изменения церебральных образований и сосудистой системы мозга, таких препаратов, как кортексин, семакс, церебролизин [6-8]. Среди них особая роль принадлежит кортексину. Литературные данные свидетельствуют о его высокой эффективности в лечении сосудистых заболеваний мозга [7].

Кортексин представляет сбалансированный комплекс нейропептидов, аминокислот, витаминов и микроэлементов. Входящие в его состав нейропептиды состоят

из фракций низкомолекулярных субстанций, обеспечивающих их высокую степень проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Препарат создан на основе современных технологий получения тканеспецифических нуклеопротективных комплексов, обеспечивающих их сохранность, в которых содержатся эндогенные белки-регуляторы. Кортексин состоит из комплекса пятнадцати левовращающих аминокислот, выделенных из мозга новорожденных телят, имеет массу от 5-10 кДа. Позитивные эффекты препарата во многом обусловлены и его способностью восстанавливать баланс между возбуждательными аминокислотами-нейромедиаторами (аспартатом, глутатионом, глутаминовой кислотой) и тормозными (гамма-аминомасляной кислотой, серином, глицином), что ингибирует механизмы формирования эксайтотоксичности в тканях мозга. Препарат также обладает антиоксидантными и выраженными антиапоптогенными эффектами.

Таким образом, цель данного исследования – изучение степени терапевтической эффективности препарата кортексин в комплексном лечении больных, страдающих ХПЦД.

Задачи исследования:

- детализированное неврологическое обследование больных, страдающих ХПЦД, с использованием количественных оценок основных неврологических критериев, в том числе шкалы Гольдבלата, шкалы Бартела, нейропсихологического исследования с использованием шкалы оценки психического статуса Mini-mental state examination (MMSE);
- проведение нейрофизиологического исследования – электроэнцефалографии с топоселективным картированием (ЭЭГ-ТСК) с целью определения электрогенеза ткани мозга при ХПЦД;
- анализ динамики течения ХПЦД при проведении терапевтических воздействий с использованием кортексина;
- сравнительная оценка регресса ведущих неврологических синдромов у лиц, которым проводилось лечение с использованием кортексина, с контрольной группой пациентов с ХПЦД, которым комплексное лечение проводилось без использования кортексина.

Материал и методы исследования

Эффективность кортексина изучена в комплексном лечении пациентов, страдающих ХПЦД и находившихся на лечении в городском ангионеврологическом центре на базе Городской клинической больницы № 6 и на амбулаторном

лечении на базе Городской клинической больницы № 10. Обследовано 57 больных, страдающих ХПЦД и перенесших мозговой супратенториальный инсульт. Всем пациентам в комплексном лечении был назначен кортексин в виде десяти внутримышечных инъекций, содержащих 10 мг препарата.

С целью подтверждения очаговых и диффузных изменений ткани мозга пациентам была проведена стандартная компьютерно-томографическая (КТ) нейровизуализация головного мозга.

ЭЭГ-ТСК была проведена 21 больному с целью уточнения характера изменений биоэлектрической активности ткани мозга. Использовали аппарат Quattuor лаборатории медицинских и диагностических систем Национального аэрокосмического университета им. Н.Е. Жуковского (г. Харьков). Монопольная запись ЭЭГ осуществлялась с применением схемы отведений «10-20». Регистрировали фоновую ЭЭГ, ЭЭГ при функциональных пробах с открытыми глазами, с применением свето- и звуко- стимуляции низкой (4 Гц) и высокой (20 Гц) частот, также проводилась гипервентиляция.

Результаты клинично-нейропсихологических исследований сравнивали с результатами исследований у больных контрольной группы (25 лиц, страдающих ХПЦД), а также проводили сравнение в динамике течения ХПЦД при лечении с использованием кортексина и без него. Статистическая обработка результатов исследования была проведена с определением степени достоверности при помощи критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Детализированное клинично-нейропсихологическое исследование проведено у 57 пациентов, страдающих ХПЦД и перенесших мозговой супратенториальный инсульт (МСИ). Давность МСИ до года была диагностирована у 36 пациентов (63,15%) и у 21 (36,85%) – имел место резидуальный период МСИ. Среди обследованных больных было 33 мужчины (57,89%) и 24 женщины (42,11%). Средний возраст пациентов составил $54,4 \pm 1,3$ года. Более 50% пациентов составили лица в возрасте 51-60 лет. Мозговой ишемический инсульт перенесли 39 больных (68,42%), мозговой геморрагический инсульт – 18 (31,58%). Левополушарная локализация МСИ имела место у 34 больных (59,6%), правополушарная – у 23 (40,36%).

Этиологические факторы представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, основной причиной ХПЦД явилось сочетание ЦА и АГ. Вместе с тем, у большинства больных имело место сочетание указанных причин

Таблица 1. Ведущие этиологические факторы у лиц с ХПЦД (основная группа)

Этиологические факторы у лиц с ХПЦД	Абсолютная величина, п	Относительная величина, %
Церебральный атеросклероз (ЦА), артериальная гипертензия (АГ)	11	19,29
ЦА, АГ, ишемическая болезнь сердца	30	52,63
ЦА, АГ, патология магистральных артерий головы (МАГ)	8	14,04
ЦА, АГ, сахарный диабет	4	7,02
ЦА, АГ, заболевания почек	4	7,02

Примечание: п – количество пациентов.

с ишемической болезнью сердца, у ряда больных – с патологией МАГ, подтвержденных ультразвуковой доплерографией, с сахарным диабетом и заболеваниями почек.

Неврологическая симптоматика у лиц с ХПЦД и пациентов, перенесших МСИ, была представлена нарушениями произвольной моторики – вариабельно выраженными гемипарезами (от 2,0 до 4-4,5 балла по шкале Гольдבלата), синдромом дисфазий (при левополушарной локализации очага инсульта), апрактико-агностическим синдромом, изменениями когнитивных функций, подтвержденными оценкой психического статуса по шкале MMSE.

Результаты клинично-нейропсихологического обследования лиц с ХПЦД (основная группа) представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у всех пациентов с ХПЦД, перенесших МСИ, имели место двигательные расстройства (наблюдались вариабельно выраженные гемипарезы; дисфункции экстрапирамидной системы [ЭПС], проявлявшиеся гипокинезией, пластической мышечной ригидностью и не резко выраженным гемитремором в паретических конечностях – у 16 больных [28,08%]). Речевые расстройства были диагностированы при левополушарной локализации и проявлялись преимущественно нарушениями экспрессивной речи. Апрактико-агностический синдром был представлен элементами астереогнозии при правополушарной локализации очага МСИ и элементами идеаторной апраксии (всего у 5 [8,77%] пациентов).

Психопатологический синдром, включавший понижение мотивационно-волевых установок, изменение фона настроения (преимущественно имела место депрессия), не критичность, реже неадекватность и апатико-абулические феномены, был диагностирован у 10 (22,72%) больных.

Данные исследований физической активности пациентов с ХПЦД по шкале Бартела представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы, суммарная физическая активность у пациентов с ХПЦД до проведения лечения с использованием кортексина составила 2 790 баллов (при среднем балле $93,02 \pm 2,01$).

Данные КТ-нейровизуализации, которая была проведена с целью определения плотности вещества мозга у лиц с ХПЦД и перенесенным МСИ, свидетельствовали о значительно выраженных ее изменениях. Субатрофический процесс имел место у 33 (97,6%) пациентов, степень его выраженности носила вариабельный характер, преобладала субатрофия фронтопаритетальных образований мозга. Внутренняя асимметричная гидроцефалия была выявлена у 6 (15,38%) больных; дислокационная гидроцефалия – у 14 (35,85%) пациентов и полифокальная лейкоэнцефалопатия, отражающая выраженное разрежение плотности белого вещества мозга субкортикальной локализации, была визуализирована у 6 пациентов (15,38%).

Очаговые изменения в виде постинсультных кист имели место у 33 (97,6%) пациентов. Их размеры были следующими: до 20 мм^3 – у 7 (17,94%) пациентов; от 20 до 40 мм^3 – у 12 (30,76%); более 40 мм^3 – у 7 (17,94%). Кисты были преимущественно локализованы супракапсулярно и субкортикально, наиболее часто в очаговое поражение вовлекались височно-теменные, теменно-лобные и реже – теменно-лобно-височные доли мозга. Следует отметить, что наблюдалась определенная корреляция между

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблица 2. Клинико-нейропсихологическая структура у пациентов с ХПЦД (основная группа)

Двигательный дефицит по шкале Гольдблата (n = 57)			ЭПС-дисфункции (n = 44)	Речевые расстройства (афазии) (n = 34)			Когнитивные расстройства по шкале MMSE (n = 44)			Психопатологический синдром (n = 44)
2,0-2,5 балла	2,5-3,5 балла	4,0-4,5 балла	мышечная пластическая ригидность, гипокинезия	моторная	сенсорная	комплексная	отсутствие когнитивных расстройств (28-30 баллов)	легкие пред-дементные расстройства (27-25 баллов)	умеренные когнитивные расстройства (24-21 балл)	депрессия, некритичность, неадекватность и др.
12 (21,05%)	20 (35,08%)	25 (43,8%)	16 (36,6%)	11 (21,05%)	3 (7,2%)	4 (7,01%)	3 (6,81%) 22-24 балла	16 (36,66%) 19-21 балл	25 (43,87%) 18-20 баллов	10 (22,7%)

величиной очага поражения (40 мм³ и более), значительно выраженным двигательным дефицитом (в пределах 2,5-3 баллов по шкале Гольдблата) и изменениями физической активности по шкале Бартела (у лиц с большими очагами поражения физическая активность в среднем соответствовала 65-70 баллам, что достоверно отличалось от минимально выраженных изменений физической активности [в пределах 100-105 баллов] у лиц с малыми размерами очагов поражения [менее 20 мм³], $p < 0,05$).

Анализ когнитивных нарушений у лиц с ХПЦД, исследованных по шкале MMSE, свидетельствовал об их наличии у 93,12%. Легкие (преддементные) расстройства (в пределах 27-25 баллов) имели место у 16 (36,4%) пациентов, умеренно выраженные нарушения когнитивных функций (в пределах 24-21 балла) были выявлены у 25 (56,81%) человек (табл. 2). Обнаруженные изменения когнитивных функций подтверждали наличие нарушений функциональной активности кортикально-субкортикальных образований, что могло быть обусловлено определенными морфологическими изменениями ткани мозга (вследствие гипоксии и увеличения скорости апоптоза, индуцированной экспрессией генов апоптоза), а также постинсультным морфологическим дефектом, инициирующим значительные изменения функциональной активности церебральных образований. Последнее обусловило нарушения познавательной деятельности мозга у обследованных больных.

ЭЭГ-ТСК, проведенная 21 пациенту с ХПЦД и перенесенным МСИ, подтверждала выраженные изменения ЭЭГ-паттерна у всех обследованных лиц. Наблюдалась асимметрично представленная дезорганизация биоэлектрической активности мозга с преобладанием волн средне- и высокоамплитудного диапазона (80-120 мкВ).

Была выражена медленноволновая активность преимущественно в дельта-диапазоне – у 16 (76,64%) больных и в тета-диапазоне – у 5 (23,36%), представленная в центральных отведениях. Определенные изменения претерпела альфа-активность, наблюдалось ее замещение машиноподобным ритмом – у 8 (38,32%) больных или полифазной активностью – у 4 (18,55%) пациентов преимущественно низкоамплитудного характера. Данные изменения ЭЭГ-паттерна подтверждали значительно выраженные нарушения электрогенеза ткани мозга, что могли быть обусловлены как описанными ранее морфологическими изменениями, так и, возможно, развились вследствие изменения функциональной активности неспецифических систем мозга, частично локализованных в зонах смежного кровообращения и более всего подверженных негативным воздействиям гипоксии. Последняя является ведущей причиной морфологических изменений ткани мозга у лиц с ХПЦД [9, 10].

Таблица 3. Оценка физической активности по шкале Бартела у лиц с ХПЦД (основная группа) до проведения терапии с использованием кортексина

Вид деятельности	Условия	Баллы	n	Сумма баллов
Все категории деятельности	Не может выполнить любое действие	0	0	0
Питание	Независимо	10	23	230
	С помощью	5	7	35
Ванная	Независимо	5	24	120
Личный туалет	Независимо	10	24	240
	С помощью	5	6	30
Одевание	Независимо	10	23	230
	С помощью	5	7	35
Контроль дефекации	Всегда	10	30	300
	Редкое недержание	5	0	0
Контроль мочеиспускания	Всегда	5	29	290
	Редкое недержание	10	1	5
Пользование туалетом	Независимо	10	30	300
	С помощью	5	0	0
Переход со стула на кровать	Независимо	15	15	225
	С минимальной помощью	10	14	140
	Может сидеть, но необходима помощь	5	1	5
Передвижение	Независимо на 45 м	15	16	240
	С помощью на 45 м	10	13	130
	В инвалидном кресле на 45 м	5	1	5
Подъем по лестнице	Независимо	10	16	160
	С помощью	5	14	70
Суммарная оценка физической активности 30 больных				2 790

Примечание: средний балл – 93,02 ± 2,01.

Всем пациентам основной группы была проведена комплексная терапия с использованием кортексина в дозе 10 мг вещества в форме десяти ежедневных внутримышечных инъекций.

Оценка динамики течения ХПЦД была проведена по предложенной нами градации:

1. Значительное улучшение (трактовалось при уменьшении когнитивных нарушений по шкале MMSE на 2 балла и более, увеличении объема активных движений в паретических конечностях на 1,5-2 балла).

2. Улучшение (трактовалось при уменьшении выраженности когнитивных расстройств на 1 балл, увеличении объема активных движений в паретических конечностях на 1-1,5 балла).

3. Отсутствие улучшения (трактовалось при отсутствии позитивной динамики когнитивных дисфункций и отсутствии или минимальном увеличении объема активных движений).

Анализ динамики течения ХПЦД при проведении комплексной терапии с использованием кортексина свидетельствовал о выраженном терапевтическом эффекте. Последний проявлялся значительным улучшением у 4 (7,02%) больных; улучшением у 39 (58,02%) и отсутствием улучшения или его минимальной выраженностью – у 11 (19,29%). В то же время анализ динамики речевых расстройств подтверждал улучшение у всех 11 больных.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблица 5. Динамика двигательных и когнитивных расстройств у пациентов с ХПЦД (основная группа) после проведения терапии с использованием кортексина

Двигательный дефицит по шкале Гольдблата (n = 57)			ЭПС-дисфункции (n = 44)	Когнитивные расстройства по шкале MMSE (n = 44)		Психопатологический синдром (n = 44)	
2,0-2,5 балла	2,5-3,5 балла	4-4,5 балла	мышечная пластическая ригидность, ипокинезия	отсутствие когнитивных расстройств (28-30 баллов)	легкие преддементные расстройства (27-25 баллов)	умеренные когнитивные расстройства (24-21 балл)	депрессия, некритичность, неадекватность и др.
2 (3,51%)	20 (35,08%)	35 (5,41%)	8 (18,18%)	6 (13,65%)	28 (63,63%)	10 (22,7%)	6 (13,65%)

Таблица 4. Оценка физической активности по шкале Бартела у лиц с ХПЦД (основная группа) после проведения терапии с использованием кортексина

Вид деятельности	Условия	Баллы	n	Сумма баллов
Все категории деятельности	Не может выполнить любое действие	0	0	0
Питание	Независимо	10	26	260
	С помощью	5	4	20
Ванная	Независимо	5	26	130
Личный туалет	Независимо	10	26	260
	С помощью	5	4	20
Одевание	Независимо	10	26	260
	С помощью	5	4	20
Контроль дефекации	Всегда	10	30	300
	Редкое недержание	5	0	0
Контроль мочеиспускания	Всегда	10	30	300
	Редкое недержание	5	0	0
Пользование туалетом	Независимо	10	30	300
	С помощью	5	0	0
Переход со стула на кровать	Независимо	15	21	315
	С минимальной помощью	10	9	90
	Может сидеть, но необходима помощь	5	0	0
Передвижение	Независимо на 45 м	15	22	330
	С помощью на 45 м	10	8	80
	В инвалидном кресле на 45 м	5	0	0
Подъем по лестнице	Независимо	10	26	260
	С помощью	5	4	20
Суммарная оценка физической активности 30 больных				2 965

Примечание: средний балл – 98,83 ± 1,96.

В связи с тем, что самую многочисленную группу (46 пациентов) составили лица, у которых наблюдалось улучшение и значительное улучшение, мы провели анализ клинико-компьютерно-томографических сопоставлений у пациентов данной группы. Последний свидетельствовал о том, что морфологические изменения в мозге у большинства больных были выражены очагами средних и малых размеров вследствие перенесенного МСИ. Субатрофический процесс был представлен конвекситально, не наблюдались признаки дислокационной гидроцефалии, не визуализировалась полифокальная лейкоэнцефалопатия.

В то же время такие изменения, как полифокальная лейкоэнцефалопатия, выявленная у 3 (7,14%) пациентов, и дислокационная гидроцефалия, обнаруженная у 4 (9,52%) человек, сочетавшиеся с субкортикальной субатрофией большого мозга, могли явиться одними из возможных причин отсутствия или слабо выраженной терапевтической эффективности у лиц с ХПЦД.

Данные представленного анализа позволяют высказать мнение о том, что степень выраженности морфологических изменений ткани мозга несомненно влияет на уровень и скорость репаративных процессов, способных инициировать позитивные изменения нарушенных церебральных функций у лиц с ХПЦД.

Проведено также изучение степени регресса двигательного дефицита у 30 пациентов основной группы при помощи шкалы Бартела (табл. 4).

Следовательно, проведение терапии лицам с ХПЦД с применением кортексина привело к выраженному увеличению физической активности – до 2 965 баллов при исходном суммарном количестве баллов – 2 790 ($p < 0,05$). Также наблюдалось увеличение среднего балла физической активности с 93,02 до 98,83 ($p < 0,001$).

Степень регресса когнитивных расстройств отражена в таблице 5.

Когнитивные расстройства, оцененные при помощи шкалы MMSE, регрессировали значительно больше у лиц, которым в комплексной терапии был назначен кортексин.

Проведена сравнительная оценка степени выраженности регресса неврологических синдромов у 57 лиц основной группы, страдающих ХПЦД, с контрольной группой (25 человек), которая была полностью репрезентативна по полу, возрасту и клинической структуре заболевания, но в комплексном лечении которой не был использован кортексин.

Подтвержден значительно более выраженный регресс неврологического дефицита, когнитивных расстройств, что коррелировало с результатами сравнительного анализа в динамике течения заболевания с использованием кортексина и без него. Средний балл степени выраженности когнитивных расстройств у лиц основной группы до проведения комплексной терапии с использованием кортексина составил $23,7 \pm 0,98$ и у лиц контрольной группы до проведения комплексной терапии – $23,2 \pm 1,01$ ($p > 0,05$). После проведения терапевтических воздействий в основной группе средний балл выраженности когнитивных нарушений был равен $28,2 \pm 1,01$ и у лиц контрольной группы – $25,6 \pm 1,4$ ($p < 0,05$). Обнаруженные показатели степени регресса когнитивных нарушений подтверждают более высокий терапевтический эффект у лиц основной группы, в комплексном лечении которых был использован кортексин.

Таким образом, проведенное научное исследование подтверждает терапевтическую эффективность кортексина в лечении сосудистых заболеваний головного мозга.

Выводы

Результаты исследований больных с ХПЦД в динамике их лечения с использованием кортексина и проведенным сравнительным анализом результатов лечения основной и контрольной групп пациентов свидетельствуют в пользу целесообразности применения данного препарата при лечении дисциркуляторных энцефалопатий, МСИ и ХПЦД.

Применение кортексина при указанных сосудистых заболеваниях несомненно будет способствовать выраженному регрессу таких неврологических расстройств, как двигательный дефицит и нарушения когнитивных функций, что будет обуславливать более высокое качество жизни пациентов.

Список литературы находится в редакции.



Кортексин®

Відновлення природних можливостей

достатньо
ЛИШЕ ПОШТОВХУ →

№ UA4470101/ст.19.04.2006 №234



www.geropharm.ru
info@geropharm.ru



ДОВЕДЕНО: МІКАРДИС® - СИЛА! МІКАРДИС® - ЗАХИСТ!

- доведена 24-годинна ефективність у зниженні артеріального тиску ^{1,2}
- доведене зниження рівня смерті, інфаркту міокарда та інсульту ³
- винятково добра переносимість ³
- висока прихильність для найкращого захисту від ускладнень ³

ЗАХИСТ

**ПЕРЕВАГА
24 ГОДИНИ**

ПЕРЕНΟΣИМІСТЬ



References:

1. Lacourcière Y et al. (A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension...) J. Hypertens 2006; 19:104-112.
2. White WB et al. (Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan...). AJH 2004; 17:347-353.
3. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547-1559.

Регистрационное свидетельство: МІС UA/2681/01/01 № 632 от 10.07, МІСР UA/0465/01/02 № 51 от 02.09

Представництво Boehringer Ingelheim Pharma в Україні: 01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

MIC1/02/09

Проект рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома Второй пересмотр, 2009

Определение метаболического синдрома

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ).

Критерии диагностики МС

Основной признак – центральный (абдоминальный) тип ожирения: окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии

АГ (артериальное давление [АД] > 130/85 мм рт. ст.).
Повышение уровня триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л.
Снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (< 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин).

Повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) > 3,0 ммоль/л – гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л).

Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах > 7,8 и < 11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС.

Диагностика МС на уровне первичного звена здравоохранения

МС развивается постепенно и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Наличие МС можно предположить уже при внешнем осмотре пациента и сборе анамнеза. Абдоминальный тип ожирения можно распознать по характерному перераспределению жировой ткани. Это андроидный тип ожирения с преимущественным отложением жира в области живота и верхнего плечевого пояса (тип «яблоко»), в отличие от гиноидного (тип «груша») с отложением жира в области бедер и ягодиц.

При наличии у пациента абдоминального типа ожирения необходимо подробно выяснить анамнез заболевания, жизни, наследственности и провести дополнительные исследования. Это может иметь значение

не только для диагностики МС, оценки прогноза, но и при определении тактики лечения.

Рекомендуемые исследования

Взвешивание пациента и измерение роста для вычисления индекса массы тела (ИМТ).

Наиболее простой метод косвенного определения абдоминального типа ожирения состоит в антропометрическом измерении ОТ.

Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение уровня глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы – пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ).

Определение в крови показателей липидного обмена (общего ХС и ТГ).

Определение уровня мочевого кислоты.

Измерение уровня АД методом Короткова.

Диагностика МС в условиях стационаров и специализированных клиник

Диагностические возможности специализированных стационаров и клиник позволяют расширить возможности выявления МС за счет определения более полного липидного спектра и мониторингирования уровня АД. В таких лечебных учреждениях существует возможность определения уровня инсулина в крови по показателям иммунореактивного инсулина и С-пептида, на основании изучения которых можно выявить гиперинсулинемию и оценить чувствительность периферических тканей к инсулину. Эти показатели позволят наиболее точно и корректно судить о наличии у больного МС и определить тактику лечения.

Рекомендуемые исследования

Определение степени ожирения путем вычисления ИМТ.

Измерение ОТ для установления типа ожирения.

Определение массы абдоминального жира методом компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) – только для научных исследований.

Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение уровня глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы – ПТТГ.

Выявление инсулинорезистентности (ИР)

Непрямые методы с оценкой эффектов эндогенного инсулина:

- ПТТГ с определением инсулина;
- внутривенный тест толерантности к глюкозе.

Прямые методы, оценивающие эффекты инсулина на метаболизм глюкозы (для научных исследований):

- инсулиновый тест толерантности;
- эугликемический гиперинсулинемический клэмп.

Выявление АГ

Офисное измерение АД.

Суточное мониторирование АД.

Определение необходимых лабораторных показателей:

- общего ХС в сыворотке крови;
- ТГ в сыворотке крови;
- ХС ЛПВП в сыворотке крови;
- ХС ЛПНП в сыворотке крови;
- мочевой кислоты в сыворотке крови;
- наличие микроальбуминурии.

Определение показателей гемостаза (ингибитор активатора плазминогена-1 [ИАП-1]), фибриноген, фактор VII, фактор Виллебранда и т. д.). При необходимости дифференциальной диагностики МС с болезнью Иценко-Кушинга, акромегалией, феохромоцитомой, гипотиреозом и другими эндокринными заболеваниями, сопровождающимися АГ, ожирением и ИР необходимо проведение дополнительных методов обследования: КТ или МРТ гипофиза и надпочечников, ультразвуковая диагностика (УЗИ) щитовидной железы, определение содержания в крови гормонов (кортизола, альдостерона, ренина, адренкортикотропного гормона), пролактина, гормона роста, тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина и т. д.).

Основные принципы лечения МС

Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС должны быть направлены на основные звенья патогенеза данного синдрома.

Главными целями лечения больных с МС следует считать:

- снижение массы тела;
- достижение хорошего метаболического контроля;
- достижение оптимального уровня АД;
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Основными звеньями патогенеза МС и его осложнений являются:

- ожирение;
- ИР;
- нарушение углеводного обмена;
- дислипидемия;
- АГ.

При этом данный симптомокомплекс может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в конечном итоге определяет приоритетные направления его терапии в том или ином случае.

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ

от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности, то есть формирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат. В то же время необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого больного, так как проведение данного вида лечения связано с затратами дополнительного времени. Эти мероприятия должны проводиться пожизненно, потому что ожирение относится к хроническим заболеваниям.

Немедикаментозное лечение МС включает диетические мероприятия и физические упражнения, результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения. Снижение веса и особенно массы висцерального жира способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению уровня АД, значительно уменьшая и отдалая риск осложнений. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии определенных показаний возникает необходимость медикаментозной или даже хирургической коррекции веса тела, но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных вмешательств. Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения, необходимо помнить о высокой степени сердечно-сосудистого риска у больных с МС и учитывать влияние на него лекарственных средств.

В случае преобладания изменений углеводного обмена, заключающихся в нарушении толерантности к углеводам, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития сахарного диабета (СД) или атеросклероза, показано добавление препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия.

Преобладание в клинической картине МС дислипидемии может служить основанием для назначения гиполипидемической терапии. Показания к назначению данного вида терапии определяются степенью сердечно-сосудистого риска и критическим уровнем основных показателей липидного обмена. Важным условием терапии, направленной на улучшение углеводного и липидного обмена, является достижение целевых уровней глюкозы и липидов, что снижает степень риска развития СД, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний и повышает продолжительность жизни больных с МС.

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку, как уже говорилось ранее, она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмен. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, по крайней мере, нейтрально действующие на обменные процессы. Еще лучше, если они будут снижать ИР и улучшать показатели углеводного и

липидного обмена. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Еще одно важное условие антигипертензивной терапии – достижение целевых уровней АД менее 140 /90 мм рт. ст. (и для больных СД – менее 130/80 мм рт. ст.), так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений.

Медикаментозное лечение ожирения

Гипокалорийная диета и повышение физической активности являются основой программы по снижению веса, однако часто только при их применении трудно достичь желаемого результата. Еще труднее, снизив вес, поддерживать его на достигнутом уровне. Поэтому в ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие вес.

Показанием к их применению является наличие:

- ИМТ > 30 кг/м² или
- ИМТ > 27 кг/м² в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2-го типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД 2-го типа).

В настоящее время разрешены к применению два лекарственных средства для лечения ожирения. Это препарат периферического действия – орлистат и центрального действия – сибутрамин.

Орлистат тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз – ключевых ферментов, участвующих в гидролизе ТГ пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Это приводит к тому, что около 30% ТГ пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты.

Сибутрамин является мощным ингибитором обратного захвата норадреналина и серотонина на уровне центральной нервной системы. Таким образом, он оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса – поступление и расход энергии. С одной стороны, это приводит к быстрому наступлению чувства насыщения, продлению чувства сытости и, таким образом, к снижению аппетита. С другой стороны, увеличивает расход энергии на термогенез, что также способствует снижению веса. Сибутрамин имеет дозозависимое действие. Значительный вклад в подтверждение того, что сибутрамин не только можно, но и нужно использовать у больных АГ с ожирением, внесло исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial). Опубликованные результаты 6-недельного вводного периода убедительно показали, что на терапии сибутрамином происходит не только снижение веса, но и уровня АД. Чем выше был исходный уровень АД, тем более выраженным антигипертензивным эффектом обладал сибутрамин. Анализ публикаций последних лет показывает, что сибутрамин все чаще рассматривается как один из препаратов, играющих важную роль в замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений.

Препарат благоприятно влияет на проявления МС, обменные показатели у больных СД 2-го типа, массу миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с АГ и функцию эндотелия при ишемической болезни сердца (ИБС).

Сибутрамин используется у пациентов с повышенным аппетитом, которым трудно постоянно ограничивать себя. Это те больные, которые предпринимали неоднократные попытки похудеть, но не могли длительно ограничивать себя в еде.

Орлистат применяется у тех, кто предпочитает жирную пищу, поскольку при переедании углеводов он неэффективен.

Преимуществом сибутрамина является отсутствие неприятных побочных эффектов со стороны ЖКТ, которые могут снижать качество жизни и приверженность к лечению.

Также необходимо учитывать тот факт, что многие больные АГ с ожирением имеют сниженный фон настроения, склонны к депрессии. Учитывая механизм действия сибутрамина, близкий к антидепрессантам, можно ожидать повышения настроения и жизненного тонуса в целом у этой группы пациентов.

Препараты, применяемые для коррекции гипергликемии

Одним из проявлений МС является гипергликемия натощак и/или НТГ. Результаты крупных международных исследований DECODE и UKPDS убедительно доказали важную роль гипергликемии, особенно постпрандиальной, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смертности у больных с НТГ. С другой стороны, адекватный контроль гликемии существенно снижал у этих больных сердечно-сосудистый риск.

В случае доминирования нарушений углеводного обмена в виде нарушения толерантности к углеводам или гипергликемии натощак, отсутствия достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза показано добавление препаратов, влияющих на углеводный обмен (бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидазы).

Лечение гипергликемии натощак

Бигуаниды. Основными их свойствами являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса – метформин, так как было доказано, что он обладает минимальным риском развития лактацидоза.

Метформин не оказывает влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. Это относится не только к больным СД, но и пациентам с нормогликемией. Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформином уменьшает гликемический индекс (ГИ), способствует снижению массы тела, уровня АД и улучшению функции эндотелия сосудов у больных с ожирением и АГ.

Наряду с действием метформина на углеводный обмен он также оказывает и благоприятное влияние на липидный обмен. Метформин восстанавливает чувствительность гепатоцитов к инсулину и приводит к снижению продукции в печени холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), следствием чего является снижение уровня ТГ. Благоприятное влияние на метаболизм липидов плазмы обусловлено гиполипидемическим и антиатерогенным действием метформина. Снижая концентрацию, окисление свободных жирных кислот (СЖК) (на 10-17% и 10-30% соответственно) и активизируя их реэстерификацию, метформин не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует профилактике прогрессирования нарушений секреции инсулина у больных с МС. В целом, нормализация концентрации СЖК приводит к устранению эффектов липотоксичности на всех уровнях, включая печень, жировую и мышечную ткань и островки Лангерганса. Лечение метформином ассоциируется с позитивными изменениями в липидном спектре: снижением концентрации ТГ на 10-20%, ХС ЛПНП – на 10% и повышением концентрации ХС ЛПВП на 10-20%. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к снижению продукции в печени ХС ЛПОНП, следствием чего является снижение уровня ТГ.

Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program) с участием 3 234 пациентов с высоким риском развития СД 2-го типа установили, что прием оригинального метформина снижал частоту развития СД 2-го типа на 31% по сравнению с плацебо.

Среди побочных эффектов метформина, таких как диарея и другие диспепсические расстройства, самым опасным является развитие лактацидоза, но при применении метформина риск его развития минимален – в 20 раз меньше по сравнению с другими бигуанидами, применяемыми ранее. Необходимо учитывать все противопоказания к назначению метформина. К ним относятся гипоксические состояния: сердечная, коронарная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем.

Лечение метформином инициируют с 500-850 мг, принимаемых вечером во время еды или на ночь. Поддерживающая дозировка по 500-850 мг 1-3 раза в день.

Лечение МС метформином в сочетании с нефармакологическими методами не только улучшает тканевую чувствительность к инсулину, но и положительно влияет на многочисленные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, замедляя развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса.

Тиазолидиндионы. Это относительно новый класс препаратов, действие которых направлено на снижение ИР в тканях, главным образом мышечной и жировой. Тиазолидиндионы являются высокоаффинными агонистами ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPAR) типа гамма. Ядерные рецепторы семейства PPAR стимулируют транскрипцию значительного числа генов. PPAR-гамма играют важную роль в липидном метаболизме, процессах утилизации глюкозы, формировании ИР, образовании пенных клеток и атерогенезе, а также в развитии СД и ожирения. Агонисты PPAR-гамма – тиазолидиндионы

– повышают чувствительность тканей к инсулину, что сопровождается снижением уровней глюкозы, липидов и инсулина в сыворотке крови. Клиническая эффективность препаратов этой группы в контроле гипергликемии как при монотерапии, так и в сочетании с инсулином и другими сахаропонижающими препаратами подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. В отличие от других пероральных сахаропонижающих препаратов, применение тиазолидиндионов не сопровождается повышением риска развития гипогликемии и побочных эффектов со стороны ЖКТ. Однако для тиазолидиндионов характерны некоторые специфические побочные эффекты: периферические отеки и увеличение массы тела. В связи с этим назначение тиазолидиндионов пациентам с сердечной недостаточностью (СН) должно быть крайне осторожным. Если у больного имеется СН III функционального класса (ФК) по NYHA, лечение тиазолидиндионами следует начинать с минимальных дозировок: для розиглитазона – 2 мг. Последующее увеличение дозировок должно проходить под контролем массы тела и симптомов СН. У больных с СН III-IV ФК по NYHA от терапии тиазолидиндионами следует воздержаться.

Нарушение толерантности к глюкозе

Акарбоза. Одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и ИР, является акарбоза – представитель класса ингибиторов альфа-глюкозидаз. Исследование STOP-NIDDM наглядно продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД 2-го типа у больных с НТГ. Главным итогом исследования STOP-NIDDM явилось то, что у больных, находившихся на активном лечении акарбозой, относительный риск развития СД 2-го типа был на 36% меньше, чем в группе плацебо. Относительный риск развития новых случаев АГ на фоне активного лечения снизился на 34%, инфаркта миокарда – на 91%, а любого зафиксированного сердечно-сосудистого события – на 49%. Результаты российского исследования «АПРЕЛЬ» продемонстрировали, что акарбоза позитивно воздействует на основные факторы сердечно-сосудистого риска – избыточную массу тела, постпрандиальную гипергликемию и АГ.

Механизм действия акарбозы – обратимая блокада альфа-глюкозидаз (глюкомилазы, сахаразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина.

Обычно первые 10-15 дней акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно до или во время еды, затем дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в день с учетом переносимости. Подобная тактика назначения акарбозы позволяет предотвратить или уменьшить желудочно-кишечные симптомы, такие как метеоризм и диарея. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо уменьшить его дозу и строго соблюдать диету с ограничением углеводов. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника,

сопровождаяющиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать лицам моложе 18 лет, во время беременности и лактации.

Гиполипидемическая терапия МС

Дислипидемия (ДЛП) является одним из основных признаков МС и факторов риска раннего развития атеросклероза. Она может быть как следствием, так и одной из причин развития ИР вследствие снижения инсулинозависимого транспорта глюкозы. К назначению гиполипидемической терапии пациентам с МС необходимо подходить индивидуально, с учетом не только уровней ХС и ТГ, но и наличия или отсутствия ИБС или других основных ее факторов риска. У пациентов с ИР предпочтительнее использовать все возможности для первичной профилактики атеросклероза, так как базируясь только на принципах вторичной профилактики, когда уже существует клинически значимое поражение мозговых и коронарных артерий, невозможно добиться значимого успеха в увеличении выживаемости таких больных. У больных с МС и гиперлипидемией необходимо проводить стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE. При риске более 5% рекомендовано более интенсивное вмешательство с назначением статинов, фибратов для достижения строгих целевых уровней показателей липидного обмена. Больным с МС в связи с высоким риском возникновения ИБС необходимо такое же снижение уровня ХС ЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС.

Статины. Широкое применение статинов при лечении ДЛП у больных с МС оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гипохолестеринемическим действием, имеют наименьшее число побочных эффектов и хорошо переносятся. Статины уменьшают заболеваемость и смертность, связанную с ИБС, и общую смертность у больных СД 2-го типа существенно больше, чем у больных без СД, как продемонстрировано результатами крупного многоцентрового исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Результаты крупного международного многоцентрового исследования Heart Protection Study (HPS) показали эффективность гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики. Достоверно снизилось число сердечно-сосудистых событий: острых инфарктов миокарда, инсультов, операций реваскуляризации сердца. Особенно выражено было это снижение в группе больных с наличием ИР.

Статины не влияют на показатели углеводного обмена и не взаимодействуют с гипогликемическими препаратами. Кроме того, согласно результатам ряда российских исследований, статины, в частности розувастатин, способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину. Розувастатин по сравнению с другими статинами оказывает значительно лучшее влияние на антиатерогенные фракции липопротеидов – в большей степени повышает уровень ХС ЛПВП. В исследовании COMETS продемонстрировано, что в эквивалентных дозах розувастатин эффективнее, чем аторвастатин, снижает ХС ЛПНП и при этом повышает ХС ЛПВП, нормализуя липидный

профиль у пациентов с МС. За 6 недель терапии розувастатином в дозе 10 мг достоверно лучше снижался ХС ЛПНП в сравнении с аторвастатином по 10 мг: на 41,7 и 35,7% ($p < 0,001$) соответственно. При более длительном применении, в течение 12 недель, розувастатин в дозе 20 мг также показал достоверно более выраженное снижение ХС ЛПНП по сравнению с аторвастатином в дозе 20 мг: на 48,9 и 42,5% ($p < 0,001$) соответственно.

Лечение статинами начинают с небольших доз, постепенно титруя дозу до достижения целевых уровней показателей липидного обмена. Статины переносятся хорошо, однако могут вызывать диспепсические расстройства в виде запоров, метеоризма, болей в животе. В 0,5-1,5% случаев отмечается повышение уровня печеночных ферментов в крови. Превышение уровня верхней границы нормы в 3 раза хотя бы одного из печеночных ферментов является основанием для прекращения лечения. Через некоторое время, когда ферменты снизятся до нормальных значений, лечение можно возобновить, применяя меньшие дозы, либо назначить другой статин. В 0,1-0,5% случаев на фоне терапии статинами наблюдаются миопатии и миалгии. Самым опасным осложнением при приеме статинов является рабдомиолиз или распад мышечной ткани, что сопровождается повышением уровня креатинфосфокиназы более чем в 10 раз и потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии. При подозрении на развитие рабдомиолиза применение статинов следует немедленно прекратить.

Фибраты. Способность фибратов снижать уровень ТГ, повышать уровень ХС ЛПВП и активность липопротеидлипазы, усиливать действие гипогликемических препаратов делает их ценными в лечении ДЛП при МС. Результаты многочисленных исследований показали, что применение фибратов снижает содержание общего ХС на 20-25%, ТГ – на 40-50% и повышает ХС ЛПВП на 10-15%, что значительно снижает риск развития инфарктов, инсультов и смерти, связанной с ИБС. В частности, фенофибрат повышает уровень ХС ЛПВП на 20%, снижает уровень ТГ на 44%, фракцию ЛПОНП – на 51%, уменьшая индекс атерогенности плазмы. В самом крупном контролируемом плацебо исследовании FIELD (9 795 больных СД 2-го типа) с использованием фенофибрата в течение 5 лет было продемонстрировано достоверное снижение не только макрососудистых (кардиоваскулярного риска на 27% у пациентов с ДЛП и на 19% в общей популяции; снижение количества нефатальных ИМ и операций реваскуляризации на 21%), а также и микрососудистых осложнений. В этом исследовании впервые были показаны положительные эффекты терапии фенофибратом на микроциркуляцию. При лечении фенофибратом было продемонстрировано достоверное снижение количества ампутаций на 47%, лазерного лечения диабетической ретинопатии на 30%, микроальбуминурии на 15%, случаев пролиферативной ретинопатии на 30%, макулопатии сетчатки на 31%, частоты прогрессирования существующей ретинопатии и необходимости первой лазерной терапии на 79%, а также частоты возникновения новых случаев ретинопатии.

Фибраты хорошо переносятся, однако в 5-10% случаев могут возникать диспепсические расстройства в виде запоров, диареи, метеоризма. Эти нежелательные явления, как правило, протекают в легкой форме и не требуют отмены лечения. Не рекомендуется принимать фибраты при желчнокаменной болезни. В исследовании FIELD количество нежелательных событий при приеме фенофибрата не отличалось от таковых в группе плацебо.

Никотиновая кислота. Никотиновая кислота оказывает сходное с фибратами действие на показатели липидного обмена, но ее длительное применение не может быть рекомендовано больным с ИР в связи с тем, что этот препарат может снижать толерантность к глюкозе, повышать уровень мочевой кислоты и усугублять ИР. Тем не менее, в некоторых случаях при неэффективности других комбинаций допускается использование никотиновой кислоты в дозе не более 2 г/сут при частом контроле глюкозы крови.

Секвестранты желчных кислот. Секвестранты желчных кислот не применяются в качестве препаратов первого выбора при лечении ДЛП у больных с МС, так как могут вызывать нежелательное повышение уровня ТГ у таких пациентов.

Антигипертензивная терапия

АГ при МС является не только симптомом заболевания, но и одним из важнейших звеньев его патогенеза. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике, профилактике и лечению АГ (2008), целевыми уровнями АД для всех категорий пациентов с АГ являются значения, не превышающие 140/90 мм рт. ст. у больных высокого и очень высокого риска, к которым относятся больные с МС и СД, – не выше 130/80 мм рт. ст.

Особенности патогенеза АГ при МС определяют показания и противопоказания к назначению тех или иных классов антигипертензивных препаратов или отдельных их представителей.

Мочегонные препараты. Одним из основных механизмов развития АГ при МС является гиперволемия, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии. Поэтому, безусловно, мочегонные препараты являются одним из основных классов антигипертензивных препаратов, применяющихся при данной патологии.

К сожалению, несомненные преимущества этих антигипертензивных препаратов уравновешиваются такими нежелательными побочными эффектами при их назначении, как гипокалиемия, нарушение углеводного, липидного и пуринового обмена, снижение потенции.

Согласно результатам клинических наблюдений, все тиазидные диуретики в той или иной мере ухудшают углеводный обмен, особенно в больших дозах, или у лиц с наследственной предрасположенностью к СД. Диабетогенное действие тиазидных диуретиков выражается в повышении глюкозы крови, взятой натощак, гликированного гемоглобина, ухудшении толерантности к глюкозе, появлении клинических симптомов СД и даже некетонемической гиперосмолярной комы.

Чем выше исходный уровень гликемии, тем в большей степени он повышается на фоне применения тиазидных диуретиков. На степень выраженности нарушения углеводного обмена при применении данного класса мочегонных препаратов влияют также длительность их применения и возраст больных. Начальные изменения показателей углеводного обмена проявляются при назначении гидрохлортиазида в дозе 25 мг/сут. У лиц молодого возраста нарушение толерантности к глюкозе выявляется, в среднем, после 5 лет непрерывного приема тиазидных мочегонных препаратов, а у больных старше 65 лет – в течение первых 1-2 лет приема препарата. У больных СД показатели гликемии ухудшаются в течение нескольких дней от начала приема тиазидных диуретиков, тогда как у пациентов с АГ без сопутствующего СД – через 2-6 лет непрерывного приема препарата. Тиазидные диуретики помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен могут оказывать и негативное действие на липидный обмен в виде повышения содержания в крови общего ХС и ТГ.

Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота и т. д.) также могут вызывать нарушение толерантности к глюкозе, глюкозурию и развитие некетонемической комы. Влияние калийсберегающих диуретиков на углеводный и липидный обмен недостаточно изучено и к настоящему времени нет убедительных сведений об их неблагоприятном метаболическом действии. Однако применение данного класса мочегонных препаратов ограничено для применения у больных СД из-за высокого риска развития гиперкалиемии.

Тиазидоподобный диуретик хлорталидон, как было показано в ряде исследований, может вызывать НТГ и развитие некетонемической гиперосмолярной комы у пациентов с СД и без него.

Индапамид-ретард в российской многоцентровой программе «МИНОТАВР» (с участием 619 больных с МС и АГ) проявил себя как препарат, способный не только эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена.

Для устранения негативных метаболических эффектов рекомендуется комбинировать их с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА).

Бета-блокаторы. Участие в патогенезе АГ при МС повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) диктует необходимость применения β -блокаторов в лечении АГ у данной категории пациентов.

Неселективные β -блокаторы неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. Кроме того, многие селективные β_1 -блокаторы утрачивают свою селективность в больших дозах, их антагонизм проявляется и в отношении β_2 -адренорецепторов. Такие β -блокаторы способны продлевать гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев они приводят к гипергликемии и даже к гипергликемической коме, блокируя β -адренорецепторы поджелудочной железы и, таким образом, тормозя высвобождение инсулина. Неблагоприятно влияя на липидный обмен, неселективные β -блокаторы приводят к повышенной атерогенности.

В последние годы были созданы высокоселективные β_1 -блокаторы, которые практически лишены тех неблагоприятных побочных эффектов, которые ограничивали широкое применение данного класса препаратов у пациентов с нарушением углеводного и липидного обмена. Такими препаратами в настоящее время являются небиволол, бисопролол, метопролола сукцинат в форме замедленного действия и некоторые другие препараты.

В целом ряде контролируемых плацебо исследований было установлено, что высокоселективный β -адреноблокатор оригинальный бисопролол не оказывает негативного влияния на углеводный обмен: не было отмечено пролонгирования гипогликемических состояний глюкозы плазмы, повышения уровня глюкозы, гликированного гемоглобина и глюкозурии. Не было выявлено ни одного случая гипогликемии. Содержание холестерина и ТГ также существенно не меняется на фоне приема бисопролола. Терапия бисопрололом одинаково эффективна у пациентов молодого и пожилого возраста. Результаты этих исследований с уверенностью позволяют сделать вывод, что бисопролол безопасен для лечения АГ у больных с нарушениями углеводного и липидного обмена любого возраста.

В двойном слепом контролируемом плацебо исследовании MERIT-HF 985 пациентов из 3 991 с хронической СН II-IV ФК (NYHA) и фракцией выброса ЛЖ менее 40% имели СД. Метопролола сукцинат хорошо переносился и снижал риск госпитализаций у пациентов с СД больше, чем у больных без СД: на 37% ($p = 0,026$) против 35% ($p = 0,002$). Побочные эффекты чаще встречались в группе плацебо, чем в группе метопролола сукцината. Кроме того, ряд исследований с применением клэмп-теста продемонстрировали отсутствие влияния метопролола сукцината на чувствительность к инсулину у больных СД. Также не было выявлено существенного изменения показателей липидного обмена, что подтверждает безопасность применения метопролола сукцината у больных с нарушениями углеводного и липидного обмена.

Особое место среди препаратов с β -блокирующим действием занимают препараты с вазодилатирующим эффектом. Важной особенностью небиволола является не только исключительно высокая β_1 -селективность, но и влияние на продукцию оксида азота — одного из основных эндогенных вазодилаторов, — выработка которого снижена у этой категории пациентов. Выраженный вазодилатирующий эффект небиволола вследствие повышения NO-зависимой вазодилатации приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и, таким образом, к улучшению чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину. Этим обусловлено улучшение показателей углеводного и липидного обмена в виде достоверного снижения уровней глюкозы, общего ХС и ТГ, что было продемонстрировано в многочисленных зарубежных и российских исследованиях с участием более чем 9 тыс. пациентов. В контролируемом плацебо исследовании SENIORS число новых случаев СД 2-го типа в группе пациентов, принимавших небиволол, было меньше по сравнению с группой плацебо. Кроме того,

небиволол обладает пролонгированным 24-часовым действием, что подтверждается высоким значением показателя Т/Р — 90% при однократном приеме. Его назначение не требует титрации дозы, так как 5 мг небиволола в сутки по данным ряда клинических исследований является наиболее оптимальной дозой. Исключение составляют пациенты в возрасте старше 65 лет с поражением почек. У этой категории пациентов стартовая доза препарата — 2,5 мг. В серии контролируемых исследований было показано, что частота побочных эффектов при назначении небиволола сопоставима с таковой в группе плацебо.

Карведилол, в отличие от β_1 -селективных блокаторов, помимо β_1 -адренорецепторов, блокирует также β_2 - и α -адренорецепторы. Эффекты комбинированной β - и α -блокады проявляются в снижении общего и периферического сосудистого сопротивления. Это приводит к усилению периферического кровотока, улучшению почечной перфузии и повышению скорости клубочковой фильтрации, повышению чувствительности периферических тканей к инсулину. Типичные для β -блокаторов неблагоприятные эффекты на обмен глюкозы и липидов уменьшаются с помощью α_1 -блокады.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК). Для лечения АГ у больных с МС предпочтением пользуются недигидропиридиновые БКК (верапамил, дилтиазем) и дигидропиридиновые, не оказывающие влияние на активность СНС и автоматизм синусового узла (нифедипин ГИТС). С гипотензивной целью широко используются БКК с пролонгированным действием. В большом числе рандомизированных исследованиях подтверждена не только высокая антигипертензивная эффективность, но и безопасность БКК пролонгированного действия. В исследованиях INVEST, INSIGHT, NORDIL и HOT продемонстрировано положительное влияние БКК на уровень смертности, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а в исследовании INVEST наблюдалось уменьшение числа новых случаев развития СД при терапии БКК. В результате исследования INSIGHT многолетняя терапия нифедипином ГИТС снизила риск развития СД и поагры. БКК обладают способностью уменьшать гипертрофию ЛЖ (ТОНМС), а также оказывают антисклеротический эффект (VHAS).

ИАПФ. Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются иАПФ с доказанным метаболически нейтральным и органопротективным действием. Преимуществом иАПФ является их нейтральное действие на углеводный и липидный обмен. Результаты крупных многоцентровых исследований ASCOT и HOPE установили снижение заболеваемости СД у больных, получавших данные препараты.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II. Механизм антигипертензивного действия блокаторов рецепторов ангиотензина II первого типа (БРА) заключается в селективной блокаде рецепторов ангиотензина II первого типа. Считается, что именно такое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) позволяет достигнуть наиболее специфичной и поэтому полной блокады этой системы.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Одно из отличий БРА от иАПФ состоит в том, что они не влияют на брадикининую систему, поэтому для них нехарактерны такие побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек, возникновение которых связывают с повышенным уровнем брадикинина.

Поскольку действие данного класса препаратов связано с подавлением активности РААС, так же как и у иАПФ, показания и противопоказания к их назначению одинаковы.

БРА обладают выраженным нефропротективным эффектом. У больных СД 2-го типа БРА улучшают функцию почек, снижая протеинурию и улучшая почечную гемодинамику. В отношении липидного обмена БРА нейтральны.

Некоторые липофильные БРА обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен за счет агонизма к PPAR-гамма рецепторам. Самой высокой активностью взаимодействия с PPAR-гамма рецепторами обладает телмисартан, в результате применения которого достоверно повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшаются показатели углеводного и липидного обмена, а также снижается масса тела. Кроме того, крупное многоцентровое исследование ONTARGET показало, что телмисартан так же эффективен по всем параметрам и степени снижения сердечно-сосудистого риска, как иАПФ, но лучше переносится. В исследовании ALPIN назначение кандесартана больным с АГ в сравнении с терапией β -блокатором атенололом было метаболически нейтральным и достоверно реже приводило к возникновению МС и СД. В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании HJ-CREATE с участием 2 049 пациентов в 14 центрах по всей Японии с острым коронарным синдромом (35,3%) и первичным инфарктом миокарда (38,0%) соответственно слепым методом оценивали конечные точки, включавшие коронарную реваскуляризацию и впервые возникший СД. В группе кандесартана частота возникновения впервые возникшего СД была ниже на 63% ($p = 0,027$) по сравнению с группой, получающей стандартную терапию.

В исследованиях LIFE, VALUE, SHARM и других назначение БРА достоверно уменьшало риск развития СД 2-го типа.

Агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР). Больным с метаболическими нарушениями эта группа препаратов показана в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. Кроме того, они обладают выраженным кардиопротективным действием, способностью уменьшать гипертрофию ЛЖ, уступающей только иАПФ. В многоцентровом исследовании «АЛМАЗ» у больных с МС и СД, получавших монотерапию моксонидином, наряду с достаточным гипотензивным эффектом значительно повышалась чувствительность периферических тканей к инсулину. Причем эти результаты были сопоставимы с эффектом сахаропонижающего препарата метформина. Повышение чувствительности к инсулину сопровождалось уменьшением гиперинсулинемии и гипергликемии как натощак, так и постпрандиального

уровня. Вследствие этих изменений отмечалось снижение массы тела. Аналогичные результаты в отношении снижения веса и лептина были получены в исследовании SAMUS, в котором принимали участие более 4 тыс. пациентов с МС и СД. Моксонидин можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, включая сердечные гликозиды, другие антигипертензивные средства, например диуретики, сахаропонижающие препараты, принимаемые перорально. В исследовании, проводившемся с использованием препаратов, представляющих каждую из указанных выше групп (дигоксин, гидрохлортиазид, глибенкламид), не выявлено значительного фармакокинетического взаимодействия с моксонидином.

Альфа-адреноблокаторы. Альфа-адреноблокаторы имеют целый ряд преимуществ для лечения АГ у больных с МС. Они обладают способностью снижать ИР, улучшать углеводный и липидный обмен. Однако применение α -адреноблокаторов может вызывать постуральную гипотензию, в связи с чем целесообразно их комбинировать с приемом β -адреноблокаторов.

Комбинированная антигипертензивная терапия у больных с МС

Преимущества комбинированной терапии у больных с МС. Одной из групп пациентов с АГ, которым можно назначить комбинированную антигипертензивную терапию сразу после установления повышенного уровня АД, являются пациенты с МС и СД 2-го типа. Известно, что течение АГ у этой группы больных отличается большей «рефрактерностью» к проводимой антигипертензивной терапии и более ранним поражением органов-мишеней. Назначение только одного антигипертензивного средства у этих пациентов редко позволяет достичь желаемого результата.

Таким образом, рациональная комбинированная терапия позволяет достигать хорошего гипотензивного эффекта, который сочетается с отличной переносимостью и абсолютной безопасностью лечения.

Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов для больных с МС:

- иАПФ + БКК;
- иАПФ + АИР;
- иАПФ + диуретик;
- БРА + БКК;
- БРА + диуретик;
- β - + α -блокаторы.

Антиагрегантная терапия

У пациентов с МС снижается активность фибринолитической системы, что связано с повышением концентрации и активности ИАП-1. Как показали результаты ряда исследований, к повышению продукции ИАП-1 приводят ИР, ГИ, гипергликемия, ожирение, гипертриглицеридемия, фактор некроза опухоли- α и трансформирующий фактор роста- β , вырабатываемые адипоцитами висцеральной жировой ткани. Эти изменения определяют необходимость назначения антиагрегантной терапии больным с МС. Согласно рекомендациям ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ (2008), пациентам с МС и контролируемой АГ необходимо назначать аспирин.

50 лет

Избыточный вес

АД – 150/95 мм рт. ст.

Уровень глюкозы
в плазме крови – 7,3 ммоль/л



ФИЗИОТЕНС®

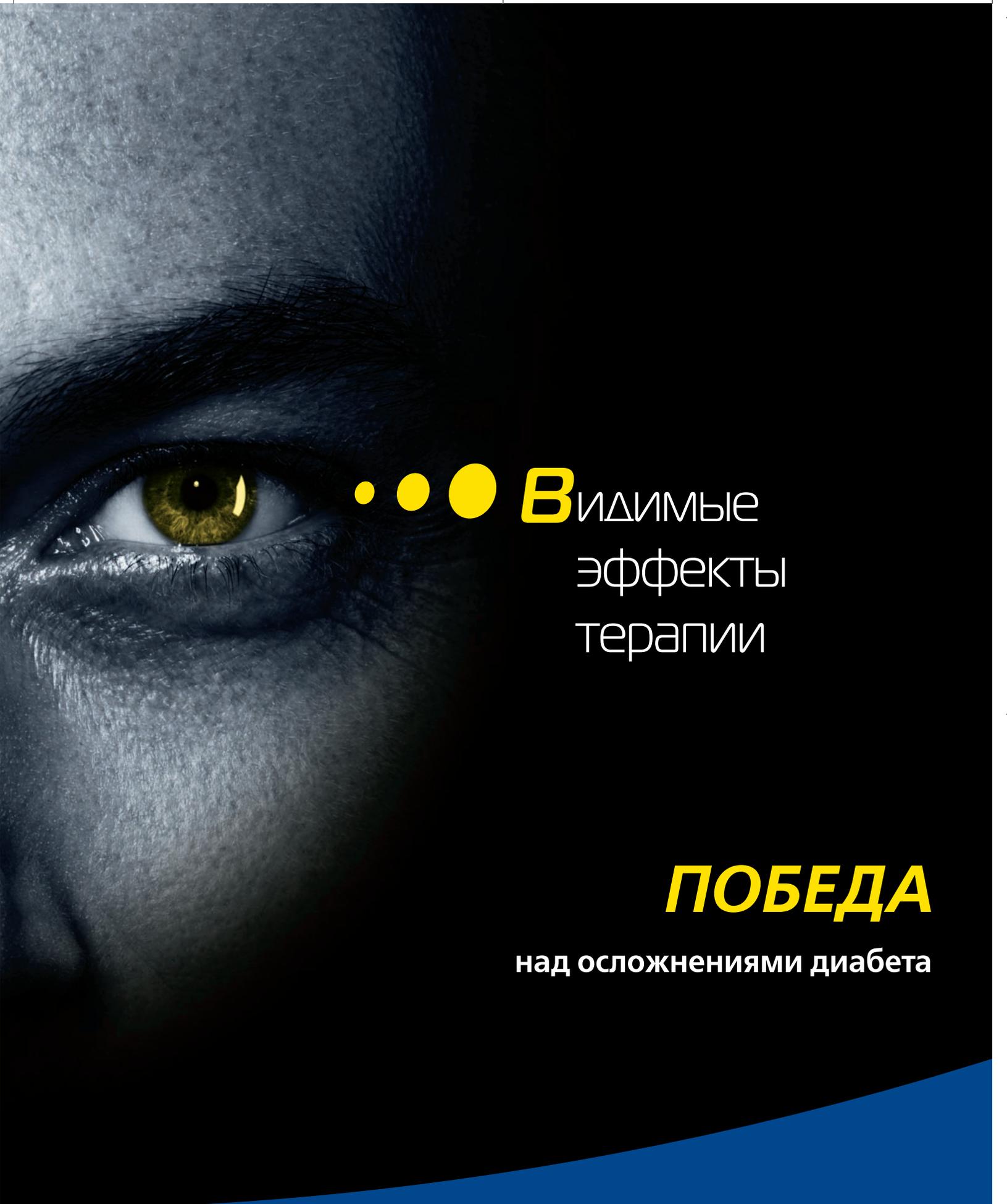
МОКСОНИДИН 0,4 мг

**Больше, чем контроль
артериального давления**



**SOLVAY
PHARMA**

Реклама: лекарственный препарат. Отпускается по рецепту. Перед употреблением внимательно ознакомиться с инструкцией. Хранить в недоступном для детей месте. За более подробной информацией обращайтесь в представительство. Регистрационное свидетельство № UA/0315/01/01, UA/0315/01/02, UA/0315/01/03
Адрес представительства в Украине: 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 63,
тел.: (044) 224-53-00, 224-53-02, факс: (044) 224-53-01
www.solvay-pharma.com.ua, www.cardioppractice.com.ua
Таможенно-лицензионный склад ООО «Фирма «ЮЛГ»
тел./факс: (044) 238-65-56, 238-65-57,
julg@i.ua; www.yulg.kiev.ua



ВИДИМЫЕ
ЭФФЕКТЫ
ТЕРАПИИ

ПОБЕДА

над осложнениями диабета

1. FIELD Study Investigators. Lancet. 2005; 366(9500): 1849-61.
2. FIELD Study Investigators. EASD 2008. A-08-2498-EASD.
3. FIELD Study Investigators. Lancet. 2007; 370(9600): 1687-97.

PC № UA/7921/01/01 от 13.03.08

Реклама: лекарственный препарат. Отпускается по рецепту.

Перед употреблением внимательно ознакомиться с инструкцией.

Хранить в недоступном для детей месте.

За более подробной информацией обращайтесь в представительство.

ТРАЙКОР 145 мг
ФЕНОФИБРАТ



**SOLVAY
PHARMA**

Адрес представительства в Украине:
04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 63,
тел.: (044) 224-53-00, факс: (044) 224-53-01,
www.solvay-pharma.com.ua

Таможенно-лицензионный склад
ООО "Фирма "ЮЛГ"
тел./факс: (044) 238-65-56, 238-65-57,
julg@i.ua; www.yulg.kiev.ua

Алгоритм лечения больных с МС

Учитывая все вышеописанное, можно предложить следующую схему лечения больных с МС. Выбор тактики ведения больных с МС должен быть индивидуальным в зависимости от степени ожирения, наличия или отсутствия АГ и других проявлений МС. У больных с АГ необходимо оценить степень сердечно-сосудистого риска, которая будет служить основанием для выбора тактики лечения. Согласно рекомендациям ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ (2008), для оценки сердечно-сосудистого риска следует определить степень АГ и наличие факторов риска, ассоциированных клинических состояний и поражения «органов-мишеней». В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ (2007), а также в рекомендациях ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ (2008) МС внесен в систему стратификации сердечно-сосудистого риска наряду с СД. У больных с АГ и МС сердечно-сосудистый риск оценивается как высокий или очень высокий.

У больных с МС и нормальным уровнем АД лечение должно включать немедикаментозные мероприятия, а при наличии показаний – медикаментозное лечение ожирения и коррекцию метаболических нарушений. Кроме того, необходимо регулярно контролировать уровень АД.

В случаях, когда риск оценивается как высокий или очень высокий, необходимо незамедлительное назначение комбинации антигипертензивных препаратов на фоне терапии, направленной на устранение таких

симптомов, как абдоминальное ожирение, ИР, гипергликемия, ДЛП, которые являются и самостоятельными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациентам с МС, выраженной ДЛП и при наличии показаний необходимо присоединение гиполлипидемической терапии наряду с гипотензивной.

Заключение

Использование предложенных алгоритмов позволит оптимизировать лечение больных с МС. Влияя только на один из компонентов МС, можно добиться заметного улучшения за счет компенсации изменений в других звеньях его патогенеза. Например, снижение веса вызовет снижение уровня АД и нормализацию метаболических нарушений, а гипогликемическая терапия наряду с компенсацией углеводного обмена приведет к снижению уровня АД и улучшению показателей липидного обмена. Гиполипидемическая терапия может способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению показателей углеводного обмена. Грамотно подобранная гипотензивная терапия помимо основного действия нередко улучшает показатели углеводного, липидного обмена и повышает чувствительность тканей к инсулину. Эффективность лечения во многом зависит от глубокого понимания врачом природы МС и знания основных и дополнительных механизмов действия лекарственных препаратов, применяемых для его лечения.

*Статья печатается в сокращении.
С полным текстом можно ознакомиться
на сайте www.cardiosite.ru*

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Высокие дозы клопидогреля более эффективны, чем обычные, при чрескожных вмешательствах

На конгрессе Европейского общества кардиологов в Барселоне в сентябре 2009 г. были представлены результаты исследования CURRENT-OASIS 7. За последние годы накопилось много данных, указывающих на более выраженный антитромбоцитарный эффект высоких доз клопидогреля, как нагрузочной (600-900 мг), так и поддерживающей (150 мг). На практике многие кардиологи уже стали использовать эти дозы в связи с проведением чрескожных инвазивных вмешательств (ЧКВ). Однако доказательства их клинического преимущества по сравнению с дозами 300 и 75 мг соответственно до последнего времени отсутствовали. Ученые представили доказательства достоверного уменьшения показателя по первичной конечной точке испытания (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт), а также снижения частоты развития тромбозов стентов при применении нагрузочной дозы клопидогреля 600 мг и последующего краткосрочного приема 150 мг по сравнению со схемой, считавшейся до этого стандартной. Причем этот эффект не сопровождался увеличением частоты развития крупных кровотечений по классификации группы TIMI, внутричерепных, фатальных кровотечений и кровотечений, связанных с операциями коронарного шунтирования.

Данные, которые были получены в исследовании CURRENT-OASIS 7, вполне могут стать основой для широкого использования на практике удвоенных нагрузочной и поддерживающей доз клопидогреля. Причем речь идет о краткосрочном применении поддерживающей

дозы (1 неделя), которое не может существенно сказаться на общей стоимости лечения.

Однако в этом исследовании были обозначены и некоторые предостережения, на которые следует обратить внимание при использовании высоких доз клопидогреля (например, увеличение числа крупных кровотечений по классификации, созданной специально для CURRENT-OASIS 7). Эти факты показывают, что применение удвоенных, по сравнению со стандартными, доз клопидогреля, очевидно, требует тщательной оценки риска развития кровотечений. Последнюю задачу, вероятно, облегчат внедряемые в настоящее время в практику соответствующие алгоритмы и шкалы.

Кроме обоснования целесообразности практического применения удвоенных доз клопидогреля в связи с ЧКВ, данные CURRENT-OASIS 7 важны и с точки зрения оценки значимости результатов сравнительных испытаний этого препарата с новыми антитромбоцитарными агентами – прасугрелем, тикагрелором. До подтверждения клинических преимуществ более высоких доз клопидогреля высказывалось мнение, что именно с ними следовало бы сравнивать новые антитромбоцитарные агенты. Теперь же, когда эти преимущества достаточно убедительно продемонстрированы, необходимо выяснить, проявится ли превосходство новых средств при их сравнении с удвоенной дозой клопидогреля у больных, подвергаемых ЧКВ.

www.medscape.com

Национальный конгресс



Неотложные состояния в неврологии

2-3 декабря 2009 года

Здание Правительства г. Москвы, ул. Новый Арбат, д.36

Основные направления научной программы:

Внутричерепная гипертензия. Отек мозга. Гидроцефалия

Эпилептический статус

Комы и другие состояния измененного сознания. Смерть мозга

Кровоизлияния в мозг. Инфаркты мозга. Субарахноидальные кровоизлияния

Церебральный венозный тромбоз

Нервно-мышечные заболевания

Энцефалиты. Менингиты

Черепно-мозговая травма

Боль и мигрень

Нейромониторинг

Неотложные состояния в детской неврологии

В Конгрессе принимают участие ведущие научные и клинические центры России. Программа Конгресса включает пленарные и научные сессии, круглые столы и симпозиумы. Постерные сессии завершатся Конкурсом на лучший стендовый доклад.

В рамках Конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, приборов для функциональной и лабораторной диагностики и другого медицинского оборудования.

Подробная информация размещена на интернет-сайте Научного центра неврологии РАМН:
www.neurology.ru

Технический организатор:

ООО «ДИАЛОГ»

Тел./факс: (495) 631-73-83

e-mail: tv_press@inbox.ru

Оргкомитет Конгресса:

Тел./факс: (499) 740-80-79

e-mail: nko@neurology.ru

Научно-координационный отдел НЦН РАМН
ст.н.с. Байдина Екатерина Вадимовна
ст.н.с. Гнедовская Елена Владимировна

Министерство здравоохранения Украины
Академия медицинских наук Украины
Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины

I НАЦИОНАЛЬНАЯ ПСИХО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

2–3 декабря 2009 года, Киев

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

Актуальные вопросы диагностики и лечения невропатической боли

Алгоритмический подход к лечению депрессий в психиатрии

Шизофрения: методология терапевтического лечения

Медико-социальная реабилитация в психиатрии

Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения

Пароксизмальные состояния в неврологии

Неотложные состояния в неврологии

Травмы центральной и периферической нервной системы

Научные мероприятия проводятся ежедневно с 10:00 до 17:00 в аудиториях Дома Кино

Официальные языки форума: украинский и русский

Организационный комитет I Национальной психо-неврологической недели подготовил для Вас замечательный подарок - полный систематический курс общей неврологии и психиатрии, который будет представлен в наборе учебных лазерных дисков.

Научный форум рассчитан на:

- врачей-неврологов, психиатров, нейрохирургов, реабилитологов, сосудистых хирургов
- врачей-терапевтов поликлиник, МСЧ, больниц, клиник; семейных врачей
- преподавателей медицинских ВУЗов - ассистентов, доцентов, профессоров, заведующих кафедрами

Место проведения: Дом Кино (ул. Саксаганского, 6)

ОТКРЫТИЕ ФОРУМА состоится 2 декабря в 11:00 в Красном зале «Дома Кино»

По организационным вопросам обращайтесь 8(044)200-17-73, 8(067)240-34-93, i.samotuga@advivo.net

Гострий коронарний синдром, ускладнений ішемічним пошкодженням головного мозку

В останні десятиліття в структурі захворюваності і смертності населення хвороби системи кровообігу (ХСК) займають одне з перших місць. Актуальність цієї проблеми для охорони здоров'я зумовлена їх значною поширеністю, високими показниками смертності та інвалідизації, значними соціально-економічними витратами, які впливають на трудовий потенціал країни.

Епідеміологічні аспекти серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань

У наш час серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смерті населення більшості розвинених країн Європи, складаючи майже 40% всіх випадків. Практично все доросле населення страждає на атеросклероз, найнебезпечнішими проявами якого є ішемічна хвороба серця (ІХС) та цереброваскулярна хвороба (ЦВХ) [23, 24]. В Україні 2007 року ХСК зумовили 63% всіх смертей. На цю патологію доводиться понад 60% смертей осіб літнього і похилого віку. Для працездатного населення хвороби серця і судин – перша за значимістю причина смерті [4, 9, 10].

Смертність від ХСК в Україні перевищує середньоєвропейський показник удвічі, а порівняно з окремими країнами – в 3,5 рази. У 2/3 випадків ХСК є причиною смерті, тоді як у більшості розвинених країн не перевищують 50%. У структурі смертності від ХСК провідними причинами є ІХС (66,6%) і цереброваскулярна патологія (21,5%) [4, 9, 10].

ІХС займає друге місце (після цереброваскулярної патології) серед причин, що призводять до передчасної смертності, в структурі інвалідності від ХСК як серед всього дорослого, так і населення працездатного віку. За поширеністю і соціальною значущістю перше місце займають цереброваскулярні хвороби [9, 10]. Серед пацієнтів з цереброваскулярною патологією (гострі та хронічні порушення мозкового кровообігу) 80% складають особи пенсійного віку [4]. За останні 10 років кількість таких пацієнтів збільшилася в 1,6 рази. Зростання цієї патології відбувається за рахунок хворих з церебральним атеросклерозом [4]. Особливу стурбованість викликає значна частка первинної інвалідності при цереброваскулярній патології серед працездатного населення. У цій віковій групі населення смертність від судинних уражень мозку займає друге місце (19%); частка смертності працездатного населення по відношенню

до всіх померлих від цереброваскулярної патології становить 16,8% [9, 10].

Найбільш тяжкою формою судинних захворювань головного мозку є інсульт. Щороку в 100-120 тис. мешканців України його діагностують вперше. Слід зазначити, що третину інсультів реєструють в осіб працездатного віку. В Європі цей показник становить в середньому 200 на 100 тис. населення [9, 10].

Як позитивний факт слід зазначити, що кількість інсультів у нашій країні з 2000 р. дещо зменшилася і стабілізувалася. Це пов'язано з виконанням Національної програми лікування і профілактики артеріальної гіпертензії (АГ) і більш зваженим відношенням до встановлення діагнозу [9, 10]. Інсульт є другою причиною смерті в світі і третьою – в розвинених країнах після ХСК. У Європі летальність при інсультах коливається від 63,5 (чоловіки, Швейцарія) до 273,4 (жінки, Росія) на 100 тис. населення [14]. Слід відмітити, що в Україні показник смертності від інсультів вищий, ніж у розвинених європейських країнах: серед чоловіків в 1,5 рази, а серед жінок – у 2 рази. Показник 30-денної летальності становить близько 35%, а протягом року помирає кожен другий хворий, при цьому з числа тих, хто вижив, 25-30% залишаються інвалідами, до трудової діяльності повертаються не більше 10-12%, 50% – потребують сторонньої допомоги, що є загальнодержавною проблемою [9, 10].

Таким чином, проблема судинних захворювань і, в першу чергу, ішемічних інсультів та ІХС залишається пріоритетною для медицини у зв'язку зі значною поширеністю, високими показниками інвалідизації та смертності.

Серцево-судинні захворювання (гострий коронарний синдром, фібриляція та тріпотіння передсердь, декомпенсована застійна серцева недостатність) можуть як передувати, так і ускладнювати перебіг інфаркту мозку. Серцево-судинні події, що призводять до розвитку ішемічних порушень мозку (ІПМ), складають близько 30-40% в структурі всіх патогенетичних варіантів і включають кардіоемболічний, гемодинамічний інсульт, а також гостру гіпертонічну енцефалопатію [4, 17]. Закордонні дослідники наводять невисокі ризики розвитку ІПМ на фоні ГКС (0,7-0,9%), але всі ці випадки були асоційовані з високою смертністю [19, 26, 32, 33]. Крім того, в гострому періоді інфаркту мозку ризик гострих серцево-судинних ускладнень максимальний в перші 14 діб і може досягати 62,2%, в подальшому спостерігається тенденція до його зниження [20, 29].

Для вирішення завдань, пов'язаних з первинною та вторинною профілактикою гострих станів у неврології і кардіології, необхідна тісна інтеграція двох медичних дисциплін. У рамках вивчення кардіocereбральних захворювань вирішуються наступні актуальні клінічні завдання [11, 15, 17]:

- вивчається патогенез кардіоемболічного і гемодинамічного інфаркту мозку;
- вивчається вплив хронічної серцевої недостатності на перебіг гострої і відновної стадії постінсультного періоду та прогресування хронічної цереброваскулярної недостатності;
- проводиться розробка профілактичних заходів щодо гострих серцево-судинних станів у гострому періоді інсульту;
- вивчається корекція антигіпертензивної терапії з урахуванням можливих церебральних гіперперфузійних ускладнень.

При порівнянні захворюваності різними формами інсульту виявлено значне переважання інфаркту мозку (від 65 до 80% за даними різних авторів) [2, 3, 15]. Враховуючи те, що ІХС в Україні охоплює значну частку населення і лідирує в структурі смертності, все більшої актуальності продовжує набувати розуміння гемодинамічних причин виникнення ІПМ при ГКС як найбільш прогностично несприятливих ускладнень.

ГКС – це проміжний діагноз в ранні терміни захворювання, що включає нестабільну стенокардію, гострий не-Q інфаркт міокарда і гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST [28]. Синдром введено в клінічну практику для вибору тактики лікування хворого з гострою коронарною патологією до встановлення остаточного діагнозу. Ускладнити перебіг ГКС можуть наступні ішемічні події в головному мозку: гемодинамічний інфаркт мозку, транзиторна ішемічна атака, синкопальний стан, гостра гіпоксична енцефалопатія [11].

Гемодинамічний інсульт складає, на думку різних авторів, 8-53% всіх ішемічних інсультів [1-3, 15]. Механізм гіперперфузії головного мозку, що становить основу гемодинамічного інсульту, в найбільш узагальненій формі може бути визначений як диспропорція між потребою і можливістю забезпечення повноцінного кровопостачання головного мозку в результаті зниження хвилиного об'єму кровообігу, внаслідок ГКС, кардіоміопатії, постінфарктного кардіосклерозу тощо. Серед чинників ризику розвитку раннього (госпітального) гемодинамічного інсульту у хворих на ГКС виділяють: інсульт в анамнезі, початкове підвищення кардіоспецифічних ферментів, літній вік, проведене аортокоронарне шунтування, порушення ритму [11, 19, 33].

Для кращого розуміння механізму розвитку ІПМ в момент гіперперфузії необхідно зазначити такі особливості церебральної гемодинаміки, як наявність церебрального перфузійного тиску і аутономність мозкового кровообігу. Церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) розраховується як різниця між середнім артеріальним тиском (СрАТ) і внутрішньочерепним тиском (ВЧТ):

$$\text{ЦПТ} = \text{СрАТ} - \text{ВЧТ}$$

СрАТ вираховується за формулою:

$$\text{СрАТ} = \text{АТпульсове} / 3 + \text{АТдіаст.},$$

де АТпульсове = АТсист. - АТдіаст. Нормальна величина ВЧТ = 10 мм рт. ст. У хворого, що знаходиться

в церебральній комі, ВЧТ становить не менше 25-30 мм рт. ст. Нормальним вважається ЦПТ 70-100 мм рт. ст. При ЦПТ 25-50 мм рт. ст. виникають метаболічні розлади, що призводять до ішемії та зниження електричної активності мозку, а падіння ЦПТ нижче 25 мм рт. ст. характеризується відсутністю біоелектричної активності мозку на електроенцефалограмі та супроводжується незворотнім пошкодженням мозку [7, 11].

Головний мозок не має запасів кисню, витрата всього його резерву відбувається протягом 10-12 секунд. Некроз нейронів кори головного мозку настає при ішемії більше 5 хв, нейронів середнього мозку – 10 хв, довгастого мозку – 20-25 хв [8]. Важливою особливістю мозкової гемодинаміки є наявність спеціального складного механізму підтримки церебральної перфузії, що полягає в ауторегуляції мозкового кровотоку. Він є локальною саморегульованою судинною системою, робота якої направлена на забезпечення інтракраніального кровотоку шляхом зміни реактивності судин мозку (РСМ). РСМ вказує на здатність внутрішньомозкових артерій/артеріол адекватно змінювати свій тонус і, як результат, пікову швидкість систоли кровотоку, забезпечуючи тим самим стабільність мозкової гемодинаміки незалежно від коливань системного АТ [3, 11].

Саморегуляція мозкового кровообігу здійснюється інтрацеребральними (міогенний, невrogenний, нейрогуморальний і метаболічний) і екстрацеребральними (пов'язані з діяльністю синокаротидного вузла, депресорним нервом, скоротливою функцією серця) регуляторними механізмами. Порушення в регуляторних механізмах настають при зміні тиску систоли нижче 80 або вище 180 мм рт. ст. чи середнього АТ нижче 60 або вище 160 мм рт. ст. Мінімальним критичним рівнем тиску систоли прийнято вважати 60 мм рт. ст., при подальшому зниженні механізми ауторегуляції мозкового кровотоку відключаються, відбувається так званий «зрив ауторегуляції», в результаті виникає лінійна залежність між системною та церебральною гемодинамікою, кровотік сповільнюється, розвивається ішемія мозкової тканини і при недостатності коллатерального кровообігу – ІПМ [7, 8, 11].

Вищеперелічені гемодинамічні інтервали відносяться лише до здорового населення. Розвиток ішемічного пошкодження нейронів внаслідок зниження перфузії головного мозку відбувається, як правило, у літніх пацієнтів, що страждають постійною, тривало існуючою неповноцінністю кровопостачання мозку, зумовленою змінами в його судинній системі внаслідок атеросклеротичного пошкодження і гіпертонічної і/або амілоїдної ангіопатії. Численні клінічні спостереження і спеціальні дослідження останніх років переконливо свідчать, що атеросклеротичні зміни артеріальної системи мозку, артеріальна гіпертензія (АГ), метаболічні розлади, супутні старінню, значною мірою знижують і обмежують аутономію мозкового кровообігу [11, 30]. Як правило, тривалість і тяжкість перебігу АГ в основному і визначають ступінь порушення РСМ. В осіб, що страждають на АГ більше 10 років, РСМ знижена в 3 рази порівняно з пацієнтами в групі з нормальним АТ [5].

Пацієнти, в яких розвивається ІПМ на фоні ГКС, в своїй більшості належать до групи підвищеного ризику

розвитку ХСК і, як правило, мають патологічно змінену систему ауторегуляції церебральної гемодинаміки. У результаті цього звужуються гемодинамічні інтервали спрацьовування механізмів ауторегуляції, також знижується її ефективність, порушується РСМ [6, 8, 11, 15]. Цей механізм складає основу пошкоджень мозку, з одного боку, при гіпертонічному кризі, з іншого – при кардіальному гіподинамічному синдромі (при ГКС), ятрогенній гіпотензії, серцевих аритміях тощо [3]. Доведено, що внаслідок локального пошкодження системи ауторегуляції мозкового кровотоку в гострому періоді гострого порушення мозкового кровообігу тканина мозку в зоні так званої півтіні залишається беззахисною проти потенційно пошкоджувальної дії лабільної центральної гемодинаміки [11, 30].

До маркерів вірогідного вираженого виснаження цереброваскулярного резерву можна віднести літній вік, наявність екстрапірамідного і псевдобульбарного синдромів, оклюзуюче ураження екстра-і інтракраніальних артерій, деформацію магістральних артерій голови, вогнищеві (лакунарні) і/або дифузні (лейкоареоз [leukoarosis]) зміни речовини головного мозку, гіпертрофію лівого шлуночка, наявність коронарної патології [5, 15].

За повідомленнями деяких авторів, у пацієнтів з гемодинамічним інсультом в 70% випадків вдається діагностувати кардіальну патологію. До найбільш частих причин гемодинамічного інсульту належить безбольова ішемія міокарда і постійна форма фібриляції передсердь. Потім – синдром слабкості синусового вузла, пароксизмальна форма фібриляції передсердь і ГКС [11, 15, 16].

На даний час не існує спеціальних маркерів, що достовірно підтверджують гемодинамічну природу ІПМ. Лише ретроспективний аналіз порушень роботи серцево-судинної системи, які могли впливати на рівень системного АТ, дозволяє передбачити можливий патогенетичний зв'язок кардіальної патології з гемодинамічним інсультом [15]. Особливо слід підкреслити, що за церебральне гемодинамічне пошкодження в більшості випадків відповідальні транзиторні асимптомні кардіальні порушення [16]. Гемодинамічний характер пошкодження головного мозку підтверджується методом виключення інших етіологічних чинників на підставі клінічних даних, даних анамнезу (ангінозні напади, ознаки серцевої недостатності, серцеві аритмії тощо) і лабораторно-інструментальних методів дослідження.

Багатогранний патогенез серцево-судинної катастрофи, що характеризується поєднанням ГКС і гострого ІПМ, визначає особливості лікування цієї складної категорії хворих. Так, наприклад, положення про зниження підвищеного АТ при інфаркті мозку досі залишається суперечливим. На даний час існують рекомендації, згідно з якими його необхідно знижувати у пацієнтів, якщо систолічний АТ перевищує 220 мм рт. ст., а середній – 120 мм рт. ст. [18, 22, 31]. Водночас існує думка про те, що хворим, яким необхідне зниження АТ за іншими медичними показаннями, він має бути знижений [21]. Наприклад, до цієї групи входять пацієнти, які отримують тромболітичну або антикоагулянтну терапію (систолічний АТ має бути менше 180 мм рт. ст., а діастолічний АТ – менше 110 мм рт. ст.), а також хворі, в яких маніфестує ГКС [22, 31]. У разі, коли

ускладнений гострою ішемією мозку ГКС виникає на тлі високих цифр АТ, необхідно пам'ятати про те, що надмірне зниження АТ призведе до гіперперфузії ішемізованих ділянок мозку в результаті локального пошкодження механізмів ауторегуляції мозкового кровотоку і виникнення його повної залежності від центральної гемодинаміки [11, 12, 18, 22].

Лікування та профілактика

Оскільки в основі патогенезу судинних захворювань мозку та міокарда лежать схожі механізми розвитку ішемії, підходи до терапії цих патологій мають загальні напрямки, що включають реперфузію і вторинну профілактику рестенозу. Якщо в основі більшості випадків ГКС лежить артеріальний тромбоз, то неврологічна складова ішемії при поєднаній гострій кардіocereбральній патології характеризується дещо іншим механізмом виникнення. Виходячи з того, що гемодинамічне ішемічне ураження мозку відбувається в результаті падіння фракції викиду міокарда, відновлення кровотоку в системі мозкових артерій знаходитиметься в прямій залежності від результатів усунення лівошлункової недостатності. У свою чергу успіх відновлення скоротливої здатності міокарда безпосередньо залежить від термінів відновлення кровотоку в зоні коронарного тромбозу. Тому очевидно, що в терапії поєданого кардіocereбрального пошкодження першочерговим завданням є реваскуляризація в зоні ішемічного пошкодження міокарда.

Сучасні варіанти реперфузії в кардіології поділяються на інвазивні і неінвазивні (консервативні). Консервативна стратегія передбачає використання тромболітиків як препаратів першого ряду, найбільш поширеними серед яких є стрептокіназа і альтеплаза (рекомбінантний тканинний активатор плазміногена) [18]. Якщо порівнювати ці препарати в рамках кардіологічної практики, то перевага альтеплази полягає у відсутності широкого спектру побічних ефектів, властивих стрептокіназі [27], на відміну від ситуації з порушенням мозкового кровообігу, для яких стрептокіназа виключена як препарат вибору внаслідок високого ризику геморагічних ускладнень [22]. Таким чином, для проведення тромболітичної терапії у хворих з поєднанням ГКС та ішемії головного мозку доцільне використання лише препаратів, активуючих фібринзв'язаний плазміноген [22]. При цьому не можна забувати про те, що ГКС та ІПМ одночасно є взаємним відносним протипоказанням у разі тромболітизму, а верифікований на КТ обширний інфаркт мозку (> 1/3 гемісфери) – абсолютним протипоказанням для введення тромболітиків [18, 22].

Пацієнтам з ГКС, ускладненим гострим ІПМ, можна рекомендувати інвазивну стратегію, але дослідження показали – рання коронарна інтервенція значно підвищує ризик цереброваскулярних ускладнень [21, 25], тому кожен подібний випадок повинен розглядатися індивідуально.

Усі пацієнти з ГКС якомога раніше повинні почати отримувати аспірин, клопидогрель (можливо в комбінації з інгібіторами глікопротеїнових ІІb/ІІІa рецепторів) і антикоагулянтну терапію [21]. Якщо проводилася тромболітична терапія з використанням

альтеплази або стрептокінази, антикоагулянтна терапія нефракціонованим гепарином призначається протягом 2-3 діб [18, 27].

Пацієнтам з інфарктом мозку аспірин призначається протягом 24 годин з моменту госпіталізації або лише через 24 години після тромболізу. Вважають, що призначення гепарину в гострому періоді інфаркту мозку виправдане лише в разі кардіоемболічного інфаркту з високим ризиком реемболізації, при прогресуючому каротидному стенозі, високому ризику тромбозу глибоких вен кінцівок, тромбозу церебральних вен тощо. [13, 22, 31]. За наявності у пацієнта інсульту середньої тяжкості або тяжкого (більше третини гемісфери) антикоагулянти протипоказані. На даний час недостатньо доказових даних, в яких клопідогрель та інгібітори глікопротеїнових ІІb/ІІІа рецепторів продемонстрували б перевагу перед аспірином в якості моно- або комбінованої терапії у цієї категорії хворих [22].

Використання нітрогліцерину вважається можливим для пацієнтів з інфарктом мозку, особливо при високому діастолічному АТ [31]. Терапія β-блокаторами, інгібіторами АПФ також можлива, а в переважній більшості випадків і повинна призначатися або продовжуватися у пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу на фоні ГКС [31]. Досить важливим компонентом терапії у хворих з ГКС, ускладненим ІПМ, є використання церебропротекторів (цитіколін, церебралізін тощо).

Висновки

Поєднання цереброваскулярної і серцево-судинної патології асоціюється з високою смертністю, тому вимагає від клініциста кропіткого і диференційованого підходу у визначенні етіопатогенетичних і терапевтичних алгоритмів ведення даної категорії пацієнтів.

Література

1. Варлоу Ч.П., Денис М.С., Гейн ван Ж. и др. Инсульт: практическое руководство для ведения больных / Пер. с англ. — СПб., 1998. — 629 с.
2. Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям / Пер. с англ. — М., 1999. — 672 с.
3. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — М., 2002. — 397 с.
4. Гайдаев Ю.О., Корнацкий В.М. Державні цільові програми покращення здоров'я народу. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. — 208 с.
5. Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фоякин А.В. Реактивность сосудов головного мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии и риска развития гипоперфузии мозга // Терапевтический архив. — 2001. — № 2. — С. 43-48.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Современные представления о лечении острого церебрального инсульта // Consilium Medicum. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 14-22.
7. Дж. Эдвард Морган-мл., Мэвид С. Клиническая Анестезиология. Книга вторая. — СПб., 2000. — 360 с.
8. Измайлов И.А. Этиология, патогенез, клиническая диагностика, дифференциальная диагностика и лечение острых нарушений мозгового кровообращения // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 10. — С. 17-21.
9. Коваленко В.М., Криштопа Б.П., Корнацкий В.М. Проблема здоров'я та оптимізації медичної допомоги населенню України. — К.: Морион, 2002. — 202 с.
10. Корнацкий В.М. Проблемы здоров'я населения та продолжения жизни. — К.: Ферзь-ТА, 2006. — 136 с.
11. Митьковская Н.П., Дукор Д.М., Герасименко Д.С. Острый коронарный синдром, осложненный ишемическим повреждением головного мозга // Медицинский журнал БГМУ. — 2008. — № 3. — С. 13-18.
12. Суслина З.А. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2000. — № 10. — С. 34-38.
13. Суслина З.А. Ишемический инсульт: принципы лечения в остром периоде // Атмосфера. Нервные болезни. — 2004. — № 1. — С. 14-18.
14. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. — 2005. — № 2. — С. 5-18.
15. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Современные задачи кардионеврологии // Атмосфера. Нервные болезни. — 2005. — № 2. — С. 18-25.
16. Фоякин А.В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. — СПб., 2005. — 224 с.
17. Широков Е.А., Симоненко В.Б. Современные представления о роли гемодинамических кризов в этиологии и патогенезе инсульта // Научно-практический журнал «Клиническая медицина». — 2001. — № 8. — С. 33-37.
18. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: руководство для врачей. — М., 2001. — Т. 1. — 744 с.
19. Budaj A. et al. Magnitude of and Risk Factors for In-Hospital and Postdischarge Stroke in Patients with Acute Coronary Syndromes: Findings from a Global Registry of Acute Coronary Events // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 3242-3247.
20. Jane Prosser et al. Predictors of Early Cardiac Morbidity and Mortality After Ischemic Stroke // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 2295-2305.
21. Jeffrey L. Anderson et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina / Non ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 803-877.
22. Harold P. Adams, Jr. et al. Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke: A Guideline from the American Heart Association / American Stroke Association // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 1655-1711.
23. Health for all Data Base. Copenhagen: WHO Regional Office Europe Update. — 2003. — 315 p.
24. Health for all Statistical Data Base, Vers. D.1&2. Copenhagen. — 2004. — Vol. 1&2. — 453 p.
25. Lisa Cronin et al. Stroke in Relation to Cardiac Procedures in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 269-274.
26. Loh E., Sutton M.S. et al. Ventricular Dysfunction and the Risk of Stroke after Myocardial Infarction // The New England journal of medicine. — 1997. — № 4. — P. 251-257.
27. Magnus E., Ohman et al. Intravenous Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction // Chest. — 2001. — Vol. 119. — P. 253-277.
28. Maynard S.J. et al. Management of acute coronary syndromes // BMJ. — 2000. — Vol. 321. — P. 220-223.
29. Mandip S., Dhamoon. Risk of Myocardial Infarction or Vascular Death After First Ischemic Stroke // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 1752-1758.
30. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral autoregulation // Cerebrovasc. Brain. Metab. Rev. — 1990. — № 2. — P. 161-192.
31. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management — Update 2003 // Cerebrovascular Diseases. — 2003. — Vol. 16. — P. 311-337.
32. Thomas Moore et al. Ischemic Stroke: Impact of a Recent Myocardial Infarction // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 997-1001.
33. Westerhout C.M. et al. Predictors of stroke within 30 days in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 2956-2961.

Сердечно-сосудистые проявления ВИЧ-инфекции

По состоянию на 2003 г. приблизительно 1 млн человек в США жили с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или страдали синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). В 1996 г. после введения в практику высокоактивной антиретровирусной терапии («highly active antiretroviral therapy», HAART) смертность, обусловленная ВИЧ-инфекцией, существенно уменьшилась. Вместе с тем, на фоне увеличившейся продолжительности жизни этой группы пациентов все большее значение приобретают хронические расстройства, в частности сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Этиология ССЗ у ВИЧ-инфицированных лиц не вполне понятна — причиной может быть как сам вирус, так и HAART или нарушенный иммунный ответ. В этом обзоре описаны сердечно-сосудистые проявления ВИЧ-инфекции и уделено особое внимание проблеме коронарной болезни сердца (ишемической болезни сердца [ИБС]) и сердечно-сосудистым факторам риска.

ВИЧ и коронарная болезнь сердца

Эпидемиология

Первые случаи инфаркта миокарда (ИМ) у лиц, получавших HAART, были описаны в 1998 г. С тех пор стало ясно, что лица с ВИЧ имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС). Тем не менее, остается невыясненным вопрос: какова роль самой инфекции по сравнению с HAART при повышенном риске развития ССС у лиц с ВИЧ? Несмотря на то что данные многих исследований, изучавших ССС у лиц с ВИЧ, противоречивы, большинство из них наводят на мысль о том, что антиретровирусная терапия повышает риск развития ИБС.

Самым крупным исследованием, в ходе которого было показано, что ни ВИЧ-инфекция, ни HAART не влияют на риск развития ССС, является Veterans Affairs: частота развития ССС и цереброваскулярных событий у лиц, получавших HAART или ингибиторы протеаз (ИП), существенно не отличалась от таковой в общей популяции американцев. В противовес этому, информация Французской госпитальной базы данных (French Hospital Database) свидетельствует в пользу того, что частота развития ИМ была существенно выше у лиц, принимавших ИП. Аналогичные данные были получены в ходе DAD (Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs).

При этом такой связи не было выявлено у лиц, принимавших ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Недавно предметом обсуждения стал абакавир — нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, при приеме которого, по результатам DAD, увеличивается риск развития ИМ. Эти данные были подкреплены информацией, полученной в ходе исследования SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy), где показано, что абакавир обуславливал большую частоту развития ССС по сравнению с диданозином.

В целом, эти обсервационные исследования указывают на то, что риск развития ИБС у лиц с ВИЧ в 1,5-2 раза выше, чем у неинфицированных лиц группы контроля. При этом абсолютный риск остается невысоким. Противоречивые результаты упомянутых исследований, видимо, обусловлены отличиями в их дизайне, коротким временем наблюдения, недостаточным количеством контрольных групп неинфицированных лиц и неуточненной длительностью HAART. Данные обсервационных исследований, указывающие на повышение риска при длительном использовании ИП, не соответствуют данным SMART. В этом трайле 5 472 пациента были случайно распределены на две группы для того, чтобы получать HAART постоянно (вирусная супрессия) или по интермиттирующей схеме. Средний период наблюдения составил 16 месяцев. Хотя ССС не рассматривались как первичные конечные точки, риск смертельных и несмертельных ССС был меньше в группе пациентов, постоянно получавших HAART. Более того, инициация лечения HAART приводила к значительному регрессу эндотелиальной дисфункции, а это значит, что краткосрочные эффекты терапии, в сущности, уменьшают кардиоваскулярный риск. Таким образом, несмотря на то, что длительное применение HAART может иметь пагубное влияние на сердечно-сосудистую систему, краткосрочные эффекты лечения благоприятны. Это наводит на мысль о прямой, «механистической» роли ВИЧ в повышении риска ИБС.

Клинические особенности ИБС у ВИЧ-инфицированных лиц

Клинические проявления ИБС у ВИЧ-инфицированных лиц отличаются от таковых у людей, которые имеют

¹ Cardiology Division, San Francisco General Hospital, University of California, San Francisco, California, USA.

традиционные факторы риска. С демографической точки зрения пациенты с ВИЧ и острым коронарным синдромом (ОКС) в среднем более чем на 10 лет моложе, чем неинфицированные лица группы контроля. Чаще всего это курящие мужчины, которые имеют низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Принимая во внимание указанные особенности, пациенты с ВИЧ обычно имеют невысокую оценку по шкале риска TIMI. Также имеется тенденция к поражению одного сосуда, а не нескольких или всех сразу. В целом, в случае удачно проведенной перкутанной коронарной интервенции (ПКИ) пациенты с ВИЧ и ОКС имеют хорошие краткосрочные исходы. Тем не менее, по сравнению с неинфицированными пациентами контрольной группы у лиц с ВИЧ чаще развиваются осложнения, связанные с установкой стента. Данные проведенных исследований, в которых сравнивались исходы ПКИ у ВИЧ-инфицированных лиц и неинфицированных пациентов группы контроля, указывают на большую частоту рестеноза до появления покрытых стентов (52 и 14% соответственно) и развития стент-обусловленных осложнений, требующих реваскуляризации (43 и 11% соответственно). Применение же покрытых стентов влечет за собой развитие нежелательных ССС в 30% случаев. Нет данных о крупных исследованиях пациентов с ВИЧ, которым проводили бы шунтирование. Однако в серии из 37 пациентов с ВИЧ, которым проводились кардиохирургические вмешательства (29 – шунтирование), 81% лиц через три года не имели осложнений. В серии Kaiser et al., которые описали 19 пациентов с ВИЧ после кардиоторакальных операций, частота развития осложнений в группе контроля оказалась выше, чем в группе инфицированных больных (26,3 и 5,3% соответственно).

Патогенез ИБС при ВИЧ-инфекции

Атеросклероз у лиц с ВИЧ-инфекцией, по всей видимости, отличается от аналогичного патологического процесса у лиц общей популяции. Так, по данным аутопсий пациентов молодого возраста, умерших от ВИЧ-инфекции (HIV-1), оказалось, что атеросклеротический процесс развивался ускоренно, а патологические очаги имели морфологическую структуру, промежуточную между таковыми при «обычной» ИБС и трансплантационной васкулопатии. Согласно данным других исследований, ВИЧ-ассоциированный атеросклероз характеризовался диффузным и циркумферентным поражением сосудов с необычной пролиферацией гладкомышечных клеток на фоне большого количества эластических волокон, которые образовывали эндолуминальные протрузии (выпячивания в просвет сосуда). Любопытно, что при аутопсии пациентов молодого и среднего возраста, умерших от СПИДа, выраженный стеноз коронарных артерий встречался в три раза чаще, чем у неинфицированных лиц даже при учете возраста и пола.

Считается, что ключевую роль в развитии атеросклероза при отсутствии ВИЧ-инфекции играют хроническое воспаление и активация Т-клеток. Механизм развития раннего атеросклероза при ВИЧ-инфекции не вполне понятен, но аналогичным образом может быть связан с более выраженной сосудистой воспалительной реакцией. Возможные предполагаемые причины этого

таковы: действие самого вируса, использование HAART и связанные с ней метаболические изменения или иммунный ответ самого организма. Любопытно, что некоторые протеины ВИЧ непосредственно активируют эндотелиальные клетки. Например, мембранный протеин ВИЧ gp120 обуславливает повышение концентрации эндотелина-1. Потенциальная роль ВИЧ-инфекции в патогенезе раннего атеросклероза поддерживается тем, что как число CD4⁺-лимфоцитов, так и вирусная нагрузка влияют на течение ССЗ. Пиковое уменьшение числа CD4⁺-лимфоцитов является предиктором субклинического каротидного атеросклероза, а низкое их количество на фоне HAART ассоциировано с повышенным риском развития ССЗ. В недавнем исследовании показано, что низкий показатель числа CD4⁺ независимым образом связано с большей распространенностью патологии каротидных артерий. До этого было установлено, что величина вирусной нагрузки коррелирует с выраженностью эндотелиальной дисфункции.

Выявлены некоторые специфические пути воспаления, позволяющие объяснить повышенный кардиоваскулярный риск при ВИЧ-инфекции. Видимо, эндотелиальные клетки наряду с прокоагулянтными изменениями, фибринолитическими эффектами и повышенной активацией тромбоцитов играют ключевую роль в патогенезе ВИЧ-ассоциированного атеросклероза. Сообщалось о выявлении повышенных концентраций маркеров эндотелиального происхождения, таких как фактор Виллебранда и др., у ВИЧ-инфицированных лиц, в частности при высокой вирусной нагрузке и на поздних стадиях заболевания. Концентрации циркулирующих молекул адгезии, таких как VCAM-1 и ICAM-1, также оказались повышенными у пациентов с ВИЧ (по сравнению с неинфицированными лицами) и прямо зависели от выраженности воспаления, что оценивалось путем определения концентрации растворимых рецепторов 2-го типа для TNF- α (s-TNFR2). Большую выраженность воспаления, оцениваемую специфическим Т-клеточным ответом на цитомегаловирус, связывают с большей толщиной комплекса интимы-медиа (КИМ). В более свежем исследовании SMART выявили высокие уровни IL-6 и D-димера у лиц с нелеченой ВИЧ-инфекцией. Эти биомаркеры были ассоциированы со смертностью от всех причин, в меньшей мере – с ССЗ. Уровень IL-6 повышается при инфекционных заболеваниях и воспалении. Было показано, что этот маркер является независимым предиктором летального исхода при нестабильной стенокардии. Кроме того, концентрация высокочувствительного С-реактивного протеина и степень Т-клеточной активации у ВИЧ-инфицированных лиц выше, чем у неинфицированных пациентов группы контроля.

ВИЧ и кардиоваскулярные факторы риска

Кроме непосредственных вирусных эффектов, ВИЧ-инфекция и лечение HAART могут увеличивать сердечно-сосудистый риск путем влияния на другие «традиционные» факторы риска. В недавнем исследовании была показана большая распространенность «традиционных» факторов риска у ВИЧ-инфицированных мужчин без известной ИБС, что обусловило высокий расчетный 10-летний риск развития ССС (17 и 11% по Фремингемской шкале).

Патология липидного обмена

Изменения липидного профиля при ВИЧ-инфекции двойки: на ранних стадиях заболевания до начала терапии основными изменениями являются гипертриглицеридемия, низкие уровни ЛПВП и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с преобладанием мелких плотных частиц низкой плотности. После инициации HAART уровни ЛПНП и холестерина повышаются, а ЛПВП существенно не меняются. Эти находки особенно характерны при использовании ИП. По данным исследования Swiss HIV Cohort, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия в 1,7-2,3 раза чаще встречались среди пациентов, получавших HAART с ИП, чем у аналогичных пациентов, не получавших ИП. Таким образом, липидный профиль при ВИЧ-инфекции атерогенный, со значимым уменьшением уровня ЛПВП, повышением уровней триглицеридов, окисленных ЛПНП и маленьких плотных ЛПНП. Распространенность гиперлипидемии среди пациентов с ВИЧ, по данным разных исследований, варьирует в пределах 28-80%, при этом в большинстве случаев (40-80%) имеет место гипертриглицеридемия.

Очень важно понять специфические эффекты HAART. В целом, применение большинства вариантов HAART приводит к повышению концентрации ЛПНП. Препарат ритонавир (ИП) наиболее сильно повышает уровень триглицеридов и в некоторых случаях приводит к экстремальной гипертриглицеридемии, превышающей 1000 мг/дл (11,3 ммоль/л). Однако сегодня высокие дозы препарата используются редко. Повышенные концентрации триглицеридов также наблюдаются при использовании комбинаций ритонавир-саквинавир или ритонавир-лопинавир. Атазанавир – относительно недавно синтезированный ИП, который, вероятно, имеет наименьшее влияние на уровень триглицеридов.

Не вполне понятен патогенез липидных нарушений при ВИЧ-инфекции и на фоне приема HAART. Предполагаемые механизмы включают повышенный печеночный липогенез, нарушение клиренса жиров из крови и эффекты измененного иммунного статуса.

Липодистрофия и метаболический синдром

ВИЧ-ассоциированная липодистрофия характеризуется равномерной потерей подкожного и периферического жира на фоне относительной сохранности или даже увеличения количества висцерального жира. Это приводит к относительному «центральному» ожирению, к накоплению жировой ткани в области шеи и ее перехода в верхние отделы спины (дорсоцервикальная область). По данным проспективных исследований, эти изменения клинически выявляются у 20-35% пациентов на 12-24-м месяце после начала HAART. Некоторые комбинации HAART четко ассоциированы с развитием липоатрофии, в частности применение ИП и одновременный прием двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы – ставудина и диданозина. Вероятно, что ИП индуцируют липоатрофию путем ингибирования SREBP-1 (sterol regulatory enhancer protein-1), который активирует транскрипцию таких факторов, как PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor). Что касается нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, то их эффекты могут быть обусловлены повреждением митохондрий адипоцитов. Важно отметить, что согласно данным недавнего

исследования, применение нового ИП атазанавира в течение 48 недель не приводило к патологическому перераспределению жира или метаболическим расстройствам, часто наблюдаемым при ВИЧ-ассоциированной липодистрофии.

Липодистрофия у пациентов с ВИЧ, как правило, сочетается с рядом признаков, характерных для метаболического синдрома (МС): инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе натощак, гипертриглицеридемия, уменьшение уровня ЛПВП, артериальная гипертензия. Распространенность МС среди пациентов с ВИЧ, по всей видимости, высока. Так, согласно данным исследования, в котором приняли участие 710 пациентов с ВИЧ, 17% имели МС – состояние, которое независимым образом было связано с применением ставудина и комбинации лопинавир/ритонавир. Таким образом, весьма реальным является развитие МС в течение первых трех лет после инициации HAART. Кроме того, МС связывают с повышенным риском развития ИБС у лиц, получающих HAART.

Другие факторы риска

Помимо упомянутых выше метаболических изменений, другие традиционные кардиоваскулярные факторы риска имеют довольно высокую распространенность в популяции пациентов с ВИЧ. Так, по мнению исследовательской группы DAD, курение является наиболее достоверным предиктором ИБС у пациентов с ВИЧ (не считая анамнестических данных об имеющейся ИБС). Распространенность сахарного диабета и гипертензии у пациентов с ВИЧ выше, чем в общей популяции.

Способы оценки атеросклеротического процесса

Толщина КИМ

Известно, что КИМ сильно коррелирует со степенью коронарного атеросклероза. Толщина КИМ прямо связана с повышенным риском развития ИМ и инсульта у взрослых и людей пожилого возраста без кардиоваскулярного заболевания. Проводились многочисленные исследования, в которых путем оценки толщины КИМ сонных артерий пытались выявить субклинический атеросклероз у пациентов с ВИЧ.

Изучение КИМ сонных артерий у лиц с ВИЧ позволило выявить специфические для этих пациентов факторы, которые неблагоприятно влияют на сердечно-сосудистый риск. Например, в группе ВИЧ-инфицированных пациентов базовый КИМ был выше, а при повторной оценке через год оказалось, что он прогрессивно ухудшался в большей степени по сравнению с контрольной группой. Следующие факторы были определены как предикторы прогрессии: возраст, принадлежность к латиноамериканской расе и низкий показатель CD⁴⁺-клеток (200/мл). По данным другого исследования, ответы CMV-специфических Т-клеток коррелируют с толщиной КИМ. Это означает, что ускорение атеросклеротического процесса может быть обусловлено усиленным CMV-индуцированным ответом у ВИЧ-инфицированных пациентов. Kaplan et al. показали, что низкое число CD⁴⁺-клеток связано с большей частотой поражений сонных артерий, предположив, что помимо традиционных факторов риска количество CD⁴⁺-клеток является наиболее сильным фактором риска

развития субклинического атеросклероза у пациентов с ВИЧ. В целом, влияние ВИЧ и HAART на развитие субклинического атеросклероза еще недостаточно изучено. На фоне этого данные большинства исследований указывают, что преждевременный атеросклероз часто встречается у пациентов с ВИЧ.

В настоящее время одним из недостатков определения толщины КИМ является отсутствие единой методологии. Так, в некоторых исследованиях оценивают общую сонную артерию, в других — зону бифуркации, а ряд авторов до сих пор сообщают о наличии бляшки в изучаемом сегменте, не оценивая при этом толщину КИМ в каком-либо специфическом участке.

Потокзависимая вазодилатация плечевой артерии (ПЗВ)

Считается, что ключевую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза играет эндотелиальная дисфункция (ЭД), выраженность которой у лиц, не инфицированных ВИЧ, является предиктором будущих кардиоваскулярных событий. Патологическая основа ЭД — нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, которую можно неинвазивно оценить с помощью ПЗВ. Считается, что толщина КИМ сонных артерий отражает долгосрочное влияние атерогенных факторов, а ПЗВ позволяет оценить сосудистую функцию в данный момент и различные краткосрочные эффекты.

Известно, что ВИЧ-инфицированные лица имеют нарушенную эндотелиальную функцию (по данным ПЗВ) по сравнению с пациентами группы контроля. Однако механизм ЭД при ВИЧ-инфекции неясен. Проведенные observational исследования показали, что выраженность ЭД прямым образом связана с вирусной нагрузкой, а применение HAART улучшает эндотелиальную функцию.

Тем не менее, относительный вклад HAART в развитие ЭД у ВИЧ-инфицированных лиц комплексный. Данные многочисленных исследований, в которых изучался этот вопрос, противоречивы. Так, некоторые авторы указывают на большую выраженность ЭД на фоне приема ИП, другие не поддерживают эту точку зрения. Потенциальные эффекты ИП могут быть специфичны для конкретных препаратов: например, при оценке неинфицированных лиц, принимавших лопинавир-ритонавир, с помощью ПЗВ не выявлено каких-либо нарушений, в то время как на фоне приема индинавира ПЗВ значительно снижался. Побочные эффекты ИП могут реализовываться через атерогенные липидные изменения (на животных моделях применение AZT и комбинации AZT + индинавир значительно снижало эндотелийзависимую вазодилатацию без изменений холестерина). Недавно было показано, что инициация HAART приводит к поразительному улучшению эндотелиальной функции как на 4-й неделе терапии, так и на 24-й независимо от того, применяется ли ИП или нет.

Оценка степени коронарного кальциноза (СКК)

Степень СКК у неинфицированных лиц оценивают при помощи компьютерной томографии. Получаемые

таким образом данные позволяют предсказать риск коронарной смерти и несмертельных ИМ. Существует мало исследований, в которых анализируется СКК у ВИЧ-инфицированных лиц. Так, в одном из них выраженный коронарный кальциноз имел место у 8,6% относительно молодых мужчин и 6,0% женщин (по оценочной шкале — СКК > 100). При этом не проводилось прямое сравнение полученных результатов с таковыми у неинфицированных лиц контрольной группы. По данным исследования Multicentre AIDS Cohort Study, распространенность коронарного кальциноза среди пациентов, длительно получавших HAART, несколько выше. Тем не менее, область поражения оказалась меньше, чем у неинфицированных лиц группы контроля.

Лечение

В настоящее время по причине ограниченных данных клинических исследований тактика лечения лиц с ИБС и ВИЧ должна основываться на существующих рекомендациях для неинфицированных пациентов. Тем не менее, существуют два аспекта терапии у ВИЧ-инфицированных лиц, которые стоит упомянуть: потенциальное влияние HAART в свете существующей кардиоваскулярной патологии и лечение гиперлипидемии при ВИЧ-инфекции. Касательно этих моментов были разработаны отдельные рекомендации.

HAART

Известно, что длительная HAART может иметь побочные эффекты. Кроме того, все более очевидным становится то, что неконтролируемая репликация вируса приводит не только к повышению кардиоваскулярного риска, но и другим не связанным с инфекцией осложнениям (данные исследования SMART). В современных рекомендациях Международного общества СПИДа (США) говорится, что терапию следует инициировать у асимптомных лиц при уровне CD⁴⁺-лимфоцитов < 350 клеток/мл, а если данный показатель ≥ 350 клеток/мл, то назначают индивидуализированную терапию. Неизвестно, уменьшает ли кардиоваскулярный риск более ранняя инициация HAART. Тем не менее, упомянутые рекомендации поддерживают идею о раннем начале терапии у лиц с высоким кардиоваскулярным риском и при наличии других факторов высокого риска (вирусная нагрузка более 100 тыс. копий на 1 мл, быстро снижающееся число CD⁴⁺-клеток > 100/мл в год, гепатит В или С в активной фазе или наличие ВИЧ-ассоциированной нефропатии).

Основной целью инициальной HAART является вирусная супрессия. Тем не менее, следует учитывать метаболические профили назначаемых препаратов у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Ограничениями традиционной HAART могут быть вирусная резистентность и непереносимость. В будущем новые антиретровирусные препараты, такие как ингибиторы интегразы и ингибиторы слияния («вирусного входа»)¹ могут обеспечить лучшие терапевтические опции касательно профилей сердечно-сосудистого риска.

¹ Ингибиторы слияния или входа (fusion or viral entry inhibitors) представляют собой класс антиретровирусных препаратов, которые влияют на процесс связи, слияния и входа вириона в клетку. Ключевые протеины, которые вовлечены в эти процессы, таковы: лимфоцитарный рецептор CD⁴⁺, лимфоцитарный гемокиновый корецептор CCR5 и CXCR4, вирусный протеин gp120 и тесно связанный с ним gp41, обеспечивающий проникновение вирусной частицы через мембрану.

ОГЛЯД



Рисунок. Алгоритм лечения гиперлипидемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Гиперлипидемия

Американское общество инфекционных болезней (The Infectious Disease Society of America, IDSA) и AACTG (Adult AIDS Clinical Trials Group) разработали рекомендации по диагностике и ведению пациентов с обусловленной HAART гиперлипидемией. Во многом они базируются на NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III). Общий алгоритм лечения показан на рисунке. На сегодня нет данных, которые наводили бы на мысль о том, что целевые показатели липидного обмена как-либо отличаются для ВИЧ-инфицированных лиц по сравнению с неинфицированными. Тем не менее, при инициации гиполлипидемической терапии необходимо помнить о возможных лекарственных взаимодействиях. Как ИП, так и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут влиять на изоформы цитохрома P450. В целом, все ИП оказывают ингибирующий эффект на CYP 3A4, при этом наиболее выраженный эффект имеют (по мере убывания) ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир и саквинавир. Делабирдин также является ингибитором CYP 3A4, а невирапин и эфавиренз напротив – индуцируют фермент. На фоне терапии ИП концентрации симвастатина и ловастатина существенно увеличиваются, что приводит к рабдомиолизу, потому эти препараты не применяются у ВИЧ-инфицированных лиц. В меньшей степени увеличиваются концентрации аторвастатина, поэтому препарат может использоваться, но в меньших дозах. Правастатин является препаратом первой линии в терапии гиперлипидемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, потому что он не метаболизируется CYP 3A4. Аналогичным образом

флувастатин расщепляется CYP 2C9 и используется как средство второй линии. Розувастатин минимально метаболизируется P450, но его концентрации, тем не менее, повышаются, если препарат применяется на фоне терапии комбинациями атазанавир + ритонавир и лопинавир + ритонавир. В этой связи его доза ограничена 10 мг.

Современные рекомендации по лечению гиперлипидемии у ВИЧ-инфицированных лиц включают модификацию образа жизни, диету и повышение физической активности – все это позволяет снизить холестеринемии на 11-25% в этой группе пациентов. Если показана гиполлипидемическая терапия, то средствами первой линии у пациентов, принимающих ИП или делабирдин, являются правастатин или аторвастатин. Дозы и терапевтические режимы показаны на рисунке. Ниацин может вызывать инсулинорезистентность, поэтому его не рекомендуют как средство первой линии на фоне сопутствующей терапии ИП или при наличии липодистрофии. В целом, у пациентов с ВИЧ-инфекцией не рекомендуют применять секвестранты желчных кислот. Безопасным и эффективным препаратом считается эзетимиб, который добавляют к максимально переносимым дозам гиполлипидемической терапии, хотя его гиполлипидемический эффект при монотерапии является умеренным.

Непонятным остается вопрос о том, следует ли считать ВИЧ-инфекцию отдельным фактором сердечно-сосудистого риска и по этой причине пересматривать пороговые значения липопротеидов при инициации терапии? Более того, принимая во внимание противовоспалительные и другие плеiotропные эффекты статинов, неясно, оказывают ли эти препараты какое-либо дополнительное благоприятное влияние у пациентов с ВИЧ-инфекцией?

Влияние на другие факторы риска

Ясно, что среди ВИЧ-инфицированных лиц широко распространены и «традиционные» кардиоваскулярные факторы риска, поэтому их обязательно следует учитывать при ведении таких пациентов. Отказ от курения, изменение образа жизни, диета, упражнения, адекватная терапия гипертензии и диабета – меры, которые выполняются в обязательном порядке.

Скрининг

Для примерного определения риска развития ИБС в общей популяции были разработаны оценочные шкалы, но ни одна из них не была проверена в популяции ВИЧ-инфицированных лиц. Наиболее часто применяют Фремингемскую шкалу, но при такой оценке уменьшается риск развития ИБС у ВИЧ-инфицированных курильщиков. Были предложены специфические оценочные модели, в частности модель исследовательской группы DAD, в которой инкорпорируется терапия ИП и «традиционные» факторы риска. По данным предварительных исследований, такие шкалы дают достаточно точную оценку.

Были предложены рекомендации в отношении скрининга у ВИЧ-инфицированных пациентов, например IDSA/HIVMA (The Infectious Diseases Society of America HIV Medicine Association). Согласно документу, липидный

профиль следует определять до начала HAART и через 4-6 недель после инициации, гликемию натощак – до начала и во время терапии; кроме того, необходим динамический контроль массы и формы тела.

Не определялась чувствительность и специфичность фармакологического или физического стрессового тестирования у пациентов с ВИЧ-инфекцией, поэтому рекомендации по применению этих методов совпадают с таковыми для общей популяции. Аналогичным образом дело обстоит с суррогатными маркерами ИБС, диагностическая и прогностическая ценность которых при ВИЧ-инфекции не вполне понятна (толщина КИМ, hsCRP, адипонектин и аполипопротеин В100). Таким образом, требуются дальнейшие исследования, чтобы уточнить роль упомянутых факторов при ВИЧ-инфекции.

Другие патологические состояния, связанные с сердечно-сосудистой системой **ВИЧ-ассоциированная легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)**

Распространенность ЛАГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией во много раз выше таковой в общей популяции. По данным ранних исследований, заболеваемость составляла 0,5% и, видимо, эта цифра существенно не изменилась после введения в практику HAART. Тем не менее, недавно было показано, что распространенность асимптомного повышения легочного артериального систолического давления (ЛАСД) у пациентов с ВИЧ-инфекцией существенно выше (> 30 мм рт. ст. у 35,2% по сравнению с 7,7% у неинфицированных пациентов группы контроля). Такая связь ЛАГ и ВИЧ-инфекции во многом независима от вторичных причин, при этом у 82% инфицированных лиц ВИЧ-инфекция являлась единственным фактором риска развития ЛАГ. Кроме того, у лиц, страдающих ВИЧ-инфекцией и ЛАГ, болезнь прогрессирует быстрее, а смертность выше, чем у неинфицированных людей. При этом средняя продолжительность жизни составляет 6 месяцев.

Патогенез ВИЧ-ассоциированной ЛАГ не вполне ясен. Было показано, что некоторые протеины ВИЧ могут напрямую образом активировать эндотелий. Например, оболочечный протеин gp120, приводящий к повышению концентрации эндотелина-1. Последний представляет собой мощный вазоконстриктор и может играть ключевую роль в патогенезе ЛАГ при ВИЧ-инфекции. Сообщается о выявлении повышенных концентраций воспалительных маркеров (сосудистый эндотелиальный фактор роста А, тромбоцитарный фактор роста, IL-1, IL-6) при ВИЧ-ассоциированной ЛАГ. Более того, предполагают, что аутоиммунные реакции и генетические факторы также имеют значение. С другой стороны, коинфекцию герпесвирусом-8 не связывают с повышенным ЛАСД.

Терапия ВИЧ-ассоциированной ЛАГ и роль HAART остается невыясненной. Лишь в нескольких исследованиях анализировалась роль легочных вазодилататоров. В одном неконтролируемом трайле препарат босentan приводил к улучшению гемодинамических показателей, что наводит на мысль о роли эндотелина в патогенезе. Значение аналогов простаглицлина в терапии ограничено данными нескольких небольших проспективных исследований, в которых на фоне лечения отмечалось улучшение гемодинамических показателей.

ВИЧ-ассоциированная дисфункция левого желудочка и миокардит

Заболеваемость ВИЧ-ассоциированной дилатационной кардиомиопатией составляла 15,9 на 1 тыс. человек-лет до введения HAART и сейчас существенно снизилась. ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия имеет мультифакториальную этиологию. Ее вероятные причины следующие: прямое воздействие вирионов ВИЧ-1, иммунная активация или коинфекция другими вирусами (Сохсакские В3, CMV), дефицит нутриентов, аутоиммунные факторы (повышение титра анти-А-миозиновых антител), токсичность некоторых компонентов HAART (зидовудин). По результатам оценки миокардиальных биоптатов, которые брали у ВИЧ-инфицированных лиц до инициации HAART, было отмечено, что патологическая картина более чем у половины пациентов сопоставима с таковой при миокардите.

Терапия ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии не совсем ясна. Обоснованным считается лечение, аналогичное таковому при сердечной недостаточности, с уменьшением постнагрузки. Что остается непонятным, так это роль воспаления и аутоиммунных ответов при данном заболевании. В одном исследовании было показано улучшение сократительной функции у детей с ВИЧ-инфекцией и дилатацией левого желудочка после внутривенного введения иммуноглобулина, причем в большей мере у тех, у кого имели место более высокие концентрации эндогенного IgG. На основании этого предполагается, что нарушение функции миокарда иммунологически обусловлено. Прогноз ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии хуже, чем при других неишемических кардиомиопатиях. Даже при незначительной дисфункции левого желудочка общая смертность выше. Новые данные будут получены в ходе исследования HIV-Heart, которое прольет свет на распространенность и естественное течение миокардиальной дисфункции у ВИЧ-инфицированных взрослых людей.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ)

Примерно 40% пациентов, страдающих СПИДом, имеют неврологические осложнения, большинство из которых обусловлены энцефалопатией или инфекционными причинами. Инсульты (как ишемические, так и геморрагические) также встречаются у ВИЧ-инфицированных пациентов. Сообщается, что распространенность ЦВЗ в одной когорте составила 1,9% (транзиторная ишемическая атака – 0,8% и инсульт – 1,2%). При этом годовая заболеваемость составила 216 на 100 тыс. человек. ЦВЗ встречаются тем чаще, чем более поздняя стадия болезни имеет место и чем хуже иммунологический статус. Тем не менее, по данным двух исследований, применение HAART не влияло на риск развития цереброваскулярных событий. С другой стороны, согласно данным DAD, заболеваемость составила 5,7 событий на 1 тыс. человек-лет для комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистые + цереброваскулярные события), при этом риск увеличился на фоне длительного применения HAART.

Кардиальные проявления ВИЧ-инфекции

Наиболее частым сердечным проявлением ВИЧ-инфекции, встречающимся в 20% случаев, является перикардиальный выпот. Несмотря на то что большинство пациентов с данной патологией асимптомны, а выпот

обычно невелик по объему, его наличие является независимым предиктором смерти и неблагоприятного прогноза. Риск бактериального эндокардита у ВИЧ-инфицированных лиц аналогичен таковому для когорт с подобным поведением. Опухоли сердца (саркома Кароси и злокачественная лимфома) довольно редко встречаются у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Выявлено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией часто удлинен интервал Q-T — признак, который может быть связан с миокардитом, кардиомиопатией и автономной невропатией.

Выводы

Согласно данным CDC, пациенты с ВИЧ-инфекцией старше 50 лет будут составлять половину всех случаев ВИЧ/СПИД в США к 2015 г. Хотя в отношении европейских стран подобная информация недоступна, известно, что в западной и центральной Европе, Великобритании, Франции, Италии и Испании распространенность ВИЧ-инфекции быстро растет. Помимо типичных осложнений, связанных с ВИЧ, эта популяция испытывает на себе последствия других хронических заболеваний, таких как атеросклероз. ВИЧ-инфекция и HAART могут ускорить типичные патологические процессы, связанные со старением, по причине хронического персистирующего воспаления. Известно, что кардиоваскулярные заболевания широко распространены

Сердечно-сосудистые проявления ВИЧ-инфекции

Распространенность ВИЧ-инфекции среди взрослого населения растет.

Риск развития ИБС у ВИЧ-инфицированных лиц в 1,5–2 раза выше, чем у неинфицированных.

Несмотря на то что длительное применение HAART может иметь пагубное влияние на сердечно-сосудистую систему, ее краткосрочные эффекты благоприятны. Это наводит на мысль о прямой, «механистической» роли ВИЧ в повышении риска развития ИБС.

Следует выявлять и корректировать сердечно-сосудистые факторы риска, в частности курение и гиперлипидемию.

у стареющих людей и поэтому любой процесс, потенцирующий их развитие, приведет к существенным клиническим и общественным проблемам. Поэтому в будущем большое значение будут иметь стратегии, направленные на уменьшение сердечно-сосудистого риска в популяции ВИЧ-инфицированных лиц.

*Перевод подготовил К. Кремец.
Статья печатается в сокращении.*

Впервые опубликована в журнале Heart, 2009, 95: 1193–1202.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Новые принципы Европейского общества кардиологов по ведению больных с инфекционным эндокардитом

На конгрессе в Барселоне 10 сентября 2009 г. Европейское общество кардиологов (ESC) представило общие принципы профилактики, диагностики и лечения инфекционных эндокардитов (ИЭ). Ключевым вопросом было назначение антибиотикопрофилактики только тем, у кого самый высокий риск возникновения ИЭ совпадает с проведением стоматологических процедур.

G. Habib (La Timone Hospital, Marseille, France) заявил, что нет особой разницы между американскими и европейскими рекомендациями. Кроме того, американцы все еще назначают профилактику ИЭ пациентам после трансплантации, а «мы этого не делаем, так как не считаем данный метод значимым и полезным».

G. Habib начал с того, что сейчас появились новые предрасполагающие факторы ИЭ, такие как внутривенное введение препаратов, пожилой возраст пациентов и нозокомиальная инфекция.

Новые принципы ESC впервые после изменений 2004 г. предусматривают проведение антибиотикопрофилактики во время стоматологических манипуляций только у пациентов с ИЭ, у лиц, имеющих протезы клапанов сердца, у больных с врожденным пороком сердца и у тех, кто ранее болел ИЭ.

Пациентам с умеренным риском ИЭ профилактика не рекомендуется, например больным с приобретенными дисфункциями клапана или гипертрофической кардиомиопатией, с низким уровнем риска (при наличии

кардиостимуляторов и/или дефибрилляторов) или тем, которым было ранее произведено аортокоронарное шунтирование.

Эти изменения были сделаны в связи с тем, что нет реальных научных доказательств эффективности антибиотикопрофилактики ИЭ. Она является потенциально опасной, поскольку может развиться резистентность к антибиотикам. По словам G. Habib, суть в предотвращении заболевания, а не в профилактике. Хорошая гигиена полости рта и регулярные стоматологические осмотры более важны для снижения риска ИЭ, чем антибиотикопрофилактика.

В новых руководящих принципах также подчеркивают важную роль эхокардиографии, считая ее ключом к диагностике, прогнозу и лечению пациентов с эндокардитом.

Одним из основных вопросов, впервые освещенных в новом руководстве ESC и разработанных в сотрудничестве с кардиохирургами, является систематическая рекомендация по оптимальным срокам проведения хирургического лечения ИЭ, которая является дискуссионным вопросом в клинической практике.

В настоящее время, согласно результатам исследований, ESC рекомендует раннее хирургическое лечение как более эффективную стратегию.

www.medscape.com

Н.С. Гончарова, О.М. Моисеева, ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург

Терапия рамиприлом в свете доказательной медицины

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) признана наиболее значимым фактором риска развития целого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, а также патологических состояний, таких как сахарный диабет (СД), хроническая почечная недостаточность (ХПН) и ожирение, которые ассоциированы с увеличением сердечно-сосудистого риска [1-3]. Именно поэтому в отчете Всемирной организации здравоохранения АГ названа наиболее частой причиной смертности во всем мире [4].

Несмотря на несомненный успех, достигнутый в последние годы в лечении больных с АГ, остается целый ряд нерешенных проблем, среди которых особого внимания заслуживает вопрос о выборе антигипертензивного препарата. Однако при сопоставлении эффективности различных антигипертензивных средств существенных различий по частоте развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности выявлено не было [5]. В итоге авторы метаанализов сделали вывод, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой летальности напрямую зависит от уровня артериального давления (АД).

Тем не менее, хорошо известно, что при уже имеющемся поражении органов-мишеней у больных с АГ большое значение имеют тканевые факторы, регулирующие процесс структурных изменений. Так, процесс гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) тесно связан с апоптозом кардиомиоцитов и развитием сердечного фиброза. Наряду с этим, нарушение функционального состояния эндотелия при АГ сопровождается воспалительными изменениями в сосудистой стенке, активацией системы гемостаза и нарушением синтеза естественных антикоагулянтов. Поэтому дополнительные, не связанные с гипотензивным эффектом свойства лекарственных препаратов имеют важное значение при выборе антигипертензивного средства для пациента группы высокого риска. И в этом отношении наиболее перспективными препаратами считаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Одним из наиболее известных представителей этой группы является рамиприл.

Рамиприл действует как и все препараты класса иАПФ. Будучи пролекарством, рамиприл метаболизируется в печени с образованием активного метаболита рамиприлата. Высокая активность и большая продолжительность действия рамиприла обусловлены

длительным периодом полувыведения, составляющим 8-14 часов. Гипотензивный эффект рамиприла развивается примерно через 1-2 часа, достигает максимума в пределах 3-6 часов и продолжается не менее 24 часов. Максимальная суточная доза рамиприла – 10 мг. Препарат преимущественно выводится почками (60%). Поэтому время полувыведения увеличивается при ХПН пропорционально снижению клиренса креатинина. При нарушении функции печени замедляется образование активного метаболита рамиприлата. У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) надо учитывать, что концентрация рамиприлата может повышаться в 1,5-1,8 раза.

Эффективность и безопасность применения рамиприла у пациентов группы высокого риска подтверждены в многочисленных клинических исследованиях. Его антигипертензивная эффективность продемонстрирована в исследовании CARE, в котором принимали участие 11 100 больных с мягкой и умеренной АГ. На фоне терапии рамиприлом снижения систолического АД (САД) не менее чем на 20 мм рт. ст. или до 140 мм рт. ст. удалось достичь у 70% больных, а диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. или до 90 мм рт. ст. – у 86% пациентов. При этом наибольший антигипертензивный эффект наблюдался у пациентов пожилого возраста (достижение целевых значений АД у 82,7%) [2]. Наряду с отчетливым антигипертензивным эффектом, частота развития побочных эффектов, среди которых чаще всего встречался кашель, была невысокой (3%).

В проспективном рандомизированном открытом исследовании PRISMA I была поставлена задача оценить продолжительность гипотензивного эффекта рамиприла при приеме 5-10 мг/сут у пациентов с мягкой и умеренной АГ. Показано, что однократный прием препарата обеспечивает эффективное снижение АД на протяжении суток, в том числе и в утренние часы, что чрезвычайно важно для профилактики развития инсультов и инфарктов миокарда (ИМ), часто возникающих именно в это время суток [6].

В целом, терапия рамиприлом в дозе 2,5-5,0 мг/сут наиболее эффективна у пациентов с мягкой и умеренной АГ, при которой целевых значений АД достигают около 85% пациентов [7]. У больных с тяжелой АГ монотерапия рамиприлом позволяет добиться коррекции АД только в 40% случаев. Поэтому применяется комбинированная антигипертензивная терапия, в том числе с использованием тиазидных диуретиков.

Наряду с антигипертензивным эффектом, рамиприл убедительно продемонстрировал свою эффективность в снижении заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий. В частности, в хорошо известном исследовании HOPE на примере больных группы высокого риска с исходным уровнем АД 139/79 мм рт. ст. было выявлено снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий на 22% (отношение рисков [ОР] 0,70-0,86; $p < 0,001$) на фоне терапии рамиприлом: нефатального инсульта – на 32%, ИМ – на 20%, ХСН – на 23%, потребности в реваскуляризации миокарда – на 15% и сердечно-сосудистой летальности – на 26% [8]. Следует отметить, что полученный эффект нельзя объяснить только степенью снижения АД: САД на 3-4 мм рт. ст. и 1-2 мм рт. ст. для ДАД. Столь очевидные преимущества терапии рамиприлом предполагают наличие плеiotропных, не связанных со снижением АД эффектов препарата. В этой связи крайне интересны данные рандомизированного контролируемого плацебо исследования AIRE с участием 2 009 пациентов (средний возраст – 65 лет) с ХСН и перенесенным ИМ, получавших рамиприл в дозе 5-10 мг/сут. На фоне терапии рамиприлом отмечалось снижение риска летальности от всех причин на 27% у пациентов как с АГ, так и без нее (ОР 0,63; доверительный интервал [ДИ] 0,44-0,89; $p = 0,009$ и ОР 0,78; ДИ 0,61-0,99; $p = 0,041$ соответственно) [9]. Положительный эффект рамиприла регистрировался уже через месяц от начала терапии и был наиболее выраженным у пациентов с наиболее тяжелым поражением после перенесенного ИМ [7].

Оптимистичные результаты исследования HOPE положили начало расширению показаний к применению иАПФ. В исследовании MITRA PLUS на основании анализа данных 14 608 больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST (из которых 4,7% – получали рамиприл; 56,3% – вообще не получали иАПФ; 39% – получали другие иАПФ) показано снижение госпитальной летальности, частоты нефатальных коронарных и цереброваскулярных событий на фоне терапии рамиприлом по сравнению с плацебо [10].

Ежегодное увеличение объема кардиохирургической помощи пациентам с ишемической болезнью сердца диктует необходимость совершенствования методов послеоперационного ведения больных. В частности, в исследовании APRES продемонстрировано снижение сердечно-сосудистой летальности и госпитализации вследствие прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [11].

СД является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ХПН. Известно, что иАПФ обладают рядом метаболических эффектов, в том числе способностью увеличивать чувствительность тканей к инсулину [12]. В крупных контролируемых исследованиях показано, что у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, а также у больных с сердечно-сосудистой патологией прием рамиприла вызывает умеренное снижение содержания глюкозы в крови натощак, уменьшение концентрации гликозилированного гемоглобина и повышение толерантности к глюкозе [8, 13, 14]. Кроме того, длительная терапия рамиприлом значительно уменьшает вероятность развития новых случаев СД 2-го типа. Наблюдение в течение 2,5 лет

за пациентами, участвовавшими в исследовании HOPE, показало, что профилактический эффект в отношении развития СД не только сохраняется, но и становится более выраженным (снижение риска на 34%) [8, 12, 15]. Дальнейшее изучение эффективности иАПФ у больных СД в исследовании MICRO-HOPE продемонстрировало снижение риска развития ИМ на 22%, инсульта – на 33% и сердечно-сосудистой летальности – на 37%. Важно отметить, что снижение риска развития сердечно-сосудистых событий было ассоциировано с уменьшением частоты развития диабетической нефропатии на 24%, по показателям микроальбуминурии, а также потребности в лазерном лечении ретинопатии – на 22%. Более скромные результаты получены в исследовании DIABHYCAR, в котором оценивалась эффективность применения рамиприла в дозе 1,25 мг/сут у больных СД старше 50 лет с нормальной функцией почек, персистирующей микроальбуминурией или протеинурией на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами [16]. Несмотря на отсутствие снижения сердечно-сосудистой летальности на фоне приема малых доз рамиприла у больных СД, выявлено достоверное уменьшение протеинурии и исчезновение микроальбуминурии. Сходные результаты, подтверждающие нефропротективный эффект малых доз рамиприла, получены в исследовании ATLANTIS у пациентов с СД 1-го типа без АГ [17]. Нефропротективный эффект рамиприла подтвержден и в рандомизированном контролируемом плацебо исследовании REIN на примере пациентов с недиабетической нефропатией и суточной протеинурией 3 г и более [18]. Рамиприл эффективно сдерживал снижение скорости гломерулярной фильтрации и развитие тяжелой почечной недостаточности, требующей проведения диализа. Нефропротективное действие рамиприла основано на вазодилатирующем эффекте в отношении выносящих артериол клубочков, снижении внутриклубочкового давления, проницаемости стенки капилляров и уменьшении фиброзных изменений. Следует отметить, что нефропротективный эффект рамиприла не имеет дозозависимого характера.

Крайне интересными представляются данные о влиянии рамиприла на возникновение рецидива изолированной фибрилляции предсердий (ФП) у нормотензивных пациентов без структурной патологии сердца или состояний, ассоциированных с риском развития ФП [19]. В исследование были включены 62 пациента, госпитализированные в отделение интенсивной терапии в связи с впервые возникшим пароксизмом ФП. Синусовый ритм был восстановлен медикаментозно (внутривенно пропafenон), в дальнейшем пятидесяти процентам пациентов был назначен рамиприл в дозе 5 мг/сут. В течение трех лет каждые три месяца проводилось клиническое обследование пациентов, включая суточное мониторирование электрокардиограммы. Через три года исследования рецидив ФП был зарегистрирован у троих пациентов группы рамиприла ($n = 31$) по сравнению с 10 больными группы плацебо ($n = 31$) ($p = 0,03$). За все время наблюдения ни у кого из пациентов не были зарегистрированы повышение АД или состояния, ассоциированные с высоким риском развития ФП. Обсуждая механизмы профилактического эффекта рамиприла в отношении профилактики рецидива ФП, следует отметить, что при изолированной ФП морфология

предсердий (даже при нормальном объеме предсердий) может существенно отличаться от нормы. Описаны изменения, сходные с воспалительной кардиомиопатией и очагами фиброза. Кроме того, ангиотензин II изменяет электрические свойства кардиомиоцитов легочных вен, которые являются аритмогенным субстратом ФП. В генезе изолированной ФП обсуждается роль генетической предрасположенности, а именно наличия D-аллели ангиотензинпревращающего фермента. Таким образом, эффект иАПФ и рамиприла, в частности на электрическое и структурное ремоделирование предсердий, вероятно, обусловлен действием препарата на растяжимость предсердий, тонус симпатической нервной и местной ренин-ангиотензиновой систем, концентрацию электролитов, уровень АД, приводящий к уменьшению нагрузки на миокард [19].

Традиционными факторами риска развития атеросклероза являются гиперлипидемия, СД, АГ и курение. Нарушение функционального состояния эндотелия является первой и, возможно, главной ступенью атерогенеза. В основе эндотелиальной дисфункции лежит нарушение синтеза оксида азота и/или конкурентное его связывание в условиях повышенного образования свободных радикалов. На клеточном уровне активные формы кислорода служат вторичными посредниками большинства вазоконстрикторных субстанций и провоспалительных цитокинов, но, в первую очередь, их источником является ангиотензин. Ангиотензин II принимает участие в формировании атеросклеротической бляшки через экспрессию сосудистых адгезионных молекул [20]. Эффект иАПФ на процессы атерогенеза обусловлен не только гипотензивным действием, но и влиянием на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, активацию и миграцию лейкоцитов, окислительный стресс и окисление липопротеидов низкой плотности [21, 22]. Терапия иАПФ сопровождается «стабилизацией» атеросклеротической бляшки за счет уменьшения процессов воспаления путем блокады провоспалительных цитокинов в результате снижения концентрации ангиотензина II [23]. Антиатеросклеротический эффект рамиприла доказан в клиническом исследовании SECURE на основании уменьшения толщины комплекса интимы-медиа общих сонных артерий. Антиатеросклеротический эффект рамиприла носил дозозависимый характер и был максимальным при приеме препарата в дозе 10 мг/сут [24].

Наряду с гемодинамическими факторами, ангиотензин II принимает активное участие в развитии гипертрофии миокарда. Гипертрофия миокарда тесно связана с апоптотической гибелью кардиомиоцитов, а также с формированием интерстициального и периваскулярного фиброза, что является основной причиной развития сердечной недостаточности и электрической нестабильности миокарда. Несмотря на выраженный антигипертензивный эффект, убедительных доказательств в пользу антиапоптотического действия диуретиков и бета-адреноблокаторов в настоящее время не получено, тогда как иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II в экспериментальных исследованиях и по данным прижизненной биопсии миокарда наглядно демонстрируют снижение апоптотической гибели кардиомиоцитов [6]. Для оценки перспектив регресса ГЛЖ

на фоне антигипертензивной терапии в настоящее время проведено более 500 клинических исследований. Но, как показывают результаты метаанализа, ни один из современных антигипертензивных препаратов не продемонстрировал преимуществ в отношении профилактики и регресса ГЛЖ в условиях достижения целевого уровня АД. Однако максимальная эффективность выявлена у иАПФ, что подтверждает важность блокады тканевой ренин-ангиотензиновой системы для обратного ремоделирования левого желудочка. И в этом отношении наиболее перспективными препаратами являются иАПФ с высокой тканевой афинностью, такие как рамиприл, что подтверждено в исследовании RACE [25]. Терапия рамиприлом была сопоставима по своему антигипертензивному эффекту с терапией атенололом. Однако только на фоне терапии рамиприлом достоверно уменьшался индекс массы миокарда левого желудочка. Сравнение различных доз рамиприла, используемых в терапии больных с АГ и ГЛЖ, в исследовании HUSAR продемонстрировало наибольшую эффективность терапии рамиприлом в дозе 5 мг/сут в отношении регресса ГЛЖ [26]. По данным множественного регрессионного анализа, наиболее важными факторами, влияющими на регресс гипертрофии миокарда, оказались исходный индекс массы миокарда ($p = 0,005$) и терапия рамиприлом как в дозе 5 мг/сут ($p = 0,01$), так и в дозе 1,25 мг/сут ($p = 0,03$). Не выявлено существенного влияния изменений уровня АД на регресс ГЛЖ.

Таким образом, в свете доказательной медицины рамиприл наглядно демонстрирует наряду с хорошими антигипертензивными свойствами эффективность в отношении профилактики коронарных и цереброваскулярных событий, в предупреждении поражения органов-мишеней и прогрессии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, в возникновении новых случаев СД и его осложнений. Особый интерес представляют новые данные об антиаритмической активности рамиприла у пациентов с ФП. Высокая эффективность рамиприла сочетается с низкой частотой развития побочных эффектов, что делает его крайне привлекательным лекарственным средством для врачебной практики.

Литература

1. Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment // JAMA. — 1996. — Vol. 275. — P. 1571-1576.
2. Kaplan N., Sproul L., Mulcahy W. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. Care investigators // Clin ther. — 1993. — Vol. 15 (5). — P. 810-818.
3. Macmahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part i prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 765-774.
4. Ezzati M., Lopez A., Rodgers A. et al. Comparative Risk Assessment Collaboration Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 1347-1360.
5. ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. — 2007. — Vol. 28. — P. 1462-1536.
6. Williams B., Gosse P., Lowe L., Harper R. PRISMA I study group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I) // J Hypertension. — 2006. — Vol. 24 (1). — P. 193-200.

Полный список литературы, включающий 26 пунктов, находится в редакции.

Церебролизин: обзор клинических и экспериментальных исследований

Церебролизин представляет собой комплекс пептидов, полученных из мозга свиньи. Это — нейротрофическое, пептидергическое соединение, получаемое путем стандартизированного ферментативного расщепления белков свиного мозга, очищенных от липидов. Церебролизин состоит на 25% из низкомолекулярных пептидов, весом менее 10 кДа, и на 75% — из свободных аминокислот [1], имеет относительно высокие концентрации магния, калия, фосфора, селена [2], а также другие элементы и витамины [3, 4]. Препарат обладает антиоксидантными свойствами, однако они выражены в меньшей степени, чем у тролокса или витамина Е [5]. Действующее вещество в составе препарата неизвестно. В настоящее время две различные составляющие белковой фракции церебролизина проходят испытания, одна под названием EO21, другая — N-PEP-12 [6].

Церебролизин изучался с начала 1970-х гг. Многочисленные экспериментальные и клинические испытания показали его положительное воздействие при болезни Альцгеймера (БА), инсульте и других неврологических заболеваниях. Двойные слепые контролируемые плацебо исследования указывают на стойкое улучшение состояния больных и замедление у них прогрессирующей потери памяти, когнитивных нарушений, перемен настроения, а также моторных и сенсорных симптомов инсульта и нейродегенеративных заболеваний. Церебролизин был одобрен для лечения БА в США. Данный препарат производит компания Ebewe Pharmaceutical. С 1973 г. было опубликовано более 176 статей, посвященных вопросу лечения церебролизином различных неврологических расстройств. Ниже представлен обзор имеющейся литературы.

Клинические исследования

Хроническая ишемия мозга

В 1990 г. Ischenko и Ostrovskaia [26] сравнили воздействие церебролизина и различных препаратов, влияющих на вязкость крови, у 128 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Они установили, что прием церебролизина вызывает незначительное влияние на вязкость крови. В Австрии Kofler et al. [27] с помощью электроэнцефалографического метода (ЭЭГ) изучали активность головного мозга у 41 больного пожилого возраста с умеренным «органическим мозговым синдромом». Было показано, что

после 10 инфузий церебролизина в сочетании с мультивитаминными препаратами амплитуда ЭЭГ увеличилась в отличие от группы сравнения, пациенты которой получали только мультивитамины. Авторы также изучали влияние применения десятидневного курса церебролизина на психометрические показатели 27 пациентов с органическим поражением мозга по сравнению с 14 больными, которые не получали этот препарат. Результаты показали достоверное улучшение в группе приема церебролизина. В 1991 г. Vereschchagin et al. [28] пролечили 30 пациентов с мультиинфарктной деменцией церебролизином и сравнили результаты с 30 больными, получавшими плацебо. Церебролизин улучшал память, абстрактное мышление и время реакции пациентов, оцениваемых по тестам, что также подтверждалось изменениями на ЭЭГ. Pruszewicz et al. [29] назначали церебролизин при тяжелой степени потери слуха центрального генеза, улучшение наблюдалось в 36% случаев терапии. В 1996 г. Iakno et al. [30] применяли церебролизин у 20 больных сосудистой деменцией. Наибольшее улучшение наблюдалось у пациентов с минимальным когнитивным дефицитом, что подтверждалось результатами ЭЭГ. В 2004 г. Gafurov, Alikulova [31] курировали две группы больных с ишемическим инсультом полушарий мозга и сообщили, что церебролизин улучшил состояние пациентов обеих групп.

Болезнь Альцгеймера

В 1994 г. Ruther et al. [42] в двойном слепом контролируемом плацебо исследовании изучали эффективность церебролизина у 120 пациентов с БА средней степени тяжести. В данном исследовании была продемонстрирована умеренная эффективность терапии церебролизином. В работе Rainer et al. (1997) [43] лечение 645 пациентов с деменцией церебролизином по 30 мл на протяжении 17,8 дней способствовало улучшению состояния у 80% из них при оценке по шкале общего клинического впечатления (GCI). Уровень достоверности был достигнут у больных более молодого возраста и пациентов с менее тяжелым состоянием. В нескольких обзорах в 1998 г. [44, 45] лечение церебролизином отмечено как потенциально эффективная терапия БА. Windisch et al. [46] в нескольких клинических исследованиях установили возможность церебролизина стимулировать процессы восстановления при хроническом

¹ W.M. Keck, Center for Collaborative Neuroscience Rutgers University, Piscataway, New Jersey.

повреждении мозга, при этом достигнутый положительный эффект сохранялся длительно. Roshchina et al. [47] показали, что дополнительный прием церебролизина по 30 мл один раз в сутки в дополнение к терапии амиридином (80 мг ежедневно на протяжении 10 недель) способствовал лучшему клиническому эффекту у 20 пациентов по сравнению с 23 больными, принимающими только амиридин. Многоцентровое двойное слепое контролируемое плацебо исследование применения церебролизина у 53 пациентов с БА (Bae et al., 2000) продемонстрировало достоверное улучшение когнитивных функций и общего состояния больных деменцией легкой и средней степени тяжести на фоне приема препарата. Основываясь на этих результатах, Molloy и Standish [49] предположили необходимость назначения церебролизина пациентам с БА. Длительное сохранение положительного эффекта терапии было показано в работе Ruther et al. [50], где состояние 101 пациента оценивалось через 6 месяцев после завершения 4-недельной терапии церебролизинем в дозе 30 мл по сравнению с приемом плацебо. Лечение церебролизинем приводило к лучшим результатам по сравнению с плацебо, которые сохранялись на протяжении нескольких месяцев после окончания курса.

Windisch [51] на основании анализа литературных данных заключил, что в трех двойных слепых контролируемых плацебо исследованиях терапия церебролизинем больных БА приводила к достоверному улучшению когнитивных функций, общему функционированию пациентов и улучшению их активности в повседневной жизни, что может рассматриваться как «терапия, модифицирующая течение заболевания».

В 2001 г. Ruether et al. [52] провели 28-недельное двойное слепое контролируемое плацебо исследование 4-недельного курса лечения церебролизинем у 149 пациентов с БА. Результатом терапии явилось улучшение у 64,5% пациентов группы приема церебролизина по сравнению с 41,4% — группы приема плацебо по шкале GCI. Также наблюдалось отличие в 3,2 балла по шкале ADAS-cog в пользу группы приема церебролизина. Положительный эффект сохранялся на протяжении двух месяцев после окончания терапии, после чего был назначен повторный курс лечения. Оценка терапии, проведенная через два месяца после окончания второго курса лечения, подтвердила сохранение долговременного положительного эффекта.

Благотворное влияние церебролизина на активность пациентов в повседневной жизни при БА показана в работе Muresanu et al. (2000) [54]. Хорошая переносимость препарата и достоверное улучшение по шкале GCI, сохранившееся через 2 месяца после окончания активной терапии, были продемонстрированы Panisset et al. [55] в рандомизированном двойном слепом исследовании применения церебролизина по 30 мл 5 дней в неделю на протяжении 4 недель у 192 больных БА. Gavrilova et al. [56] сравнивали эффективность терапии церебролизинем и холинергическим препаратом экселон у пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести БА, отдельно проводилась оценка у пациентов положительных и отрицательных по ApoE4 генотипу. Уровень положительного ответа был выше в 1,7 раза в группе приема церебролизина по сравнению с группой пациентов, принимающих экселон. Однако

в результате проведенного дальнейшего анализа выявлено, что терапия церебролизинем была более эффективной в подгруппе пациентов с ApoE4(-) генотипом, где отмечена трехкратная разница по сравнению с подгруппой пациентов с ApoE4(+) генотипом. Целесообразность использования более высоких доз церебролизина показана в работе Roshchina et al. [57] при сравнении двух доз препарата (10 и 30 мл) на протяжении 19 месяцев, когда высшая доза способствовала в большей степени сохранению когнитивных функций и замедлению прогрессирования болезни. Alvarez et al. (2006) [58] провели 24-недельное двойное слепое контролируемое плацебо исследование сравнения трех доз церебролизина (10, 30 и 60 мл), вводимого 5 дней в неделю на протяжении первых четырех недель терапии с последующим переводом на инфузии два раза в неделю еще 8 недель. Был отмечен U-образный дозозависимый эффект лечения. Так, доза 10 мл в равной степени способствовала улучшению когнитивных функций по сравнению с 30 и 60 мл препарата, однако доза 60 мл была достоверно более эффективной у больных с наличием психической симптоматики. Тем самым имеющиеся клинические исследования церебролизина подтверждают его долговременный положительный эффект у пациентов с БА.

Острый инсульт

В исследовании Gusev et al. (1994) [59] продемонстрировано, что ежедневное внутривенное введение церебролизина в дозах 10, 20 и 30 мл на протяжении 10 дней способствует более быстрому восстановлению пациентов с острым ишемическим инсультом средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой больных, принимающих только базовую терапию. В 1995 г. Domzai и Zaleska [60] показали равнозначный эффект от назначения 15 мл церебролизина в сутки в течение 21 дня по сравнению с другими препаратами. Sidorenko et al. [61] отмечали положительные результаты от ретроульбарного введения церебролизина пациентам с частичной атрофией зрительного нерва в 50% случаев по сравнению с 25% в контрольной группе, где больные не получали лечения. В исследовании Корпи и Barolin (1995) [62, 63] было доказано положительное влияние введения церебролизина в сочетании со стандартным лечением на уровень восстановления у 318 пациентов, перенесших инсульт, по сравнению со 100 больными, которые получали только стандартную терапию.

В 1998 г. Funke et al. [64] доказали нейропротекторный эффект церебролизина в двойном слепом контролируемом плацебо исследовании, определив, что данный препарат нормализовывал показатели количественной ЭЭГ у 48 здоровых добровольцев, которые подверглись временной ишемии мозга. Благотворное влияние на электроэнцефалографические показатели и объем ишемического очага повреждения было также доказано в работе Skvortsova et al. (2004) [65] у пациентов с ишемическим инсультом в области сонной артерии при приеме церебролизина в дозах 10 или 50 мл один раз в сутки. Авторы отмечали улучшение электроэнцефалографических показателей у 72,7% больных, пролеченных церебролизинем, и достоверное уменьшение прироста объема очага повреждения. В рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании 146 пациентов были

разделены на две группы: группа стандартной терапии плюс плацебо и группа стандартной терапии плюс церебролизин в дозе 50 мл/сут на протяжении 21 дня. Все пациенты включались в исследование в течение 24 часов с момента развития симптомов, длительность наблюдения составила 90 дней (Ladurner et al., 2005) [66]. Лучшие результаты в группе приема церебролизина по сравнению с группой приема плацебо отмечались по канадской двигательной шкале, индексу Barthel, шкале GCI, при этом уровень достоверности достигнут не был. Достоверное отличие зафиксировано по результатам оценки когнитивных функций, оцениваемых по шкалам MMSE и короткому синдромальному тесту (SST).

Другие состояния

Церебролизин может быть эффективным при лечении ряда других неврологических заболеваний, например диабетической невропатии, глаукомы, при нейрохирургических вмешательствах, синдроме Ретта, сосудистой деменции, а также черепно-мозговой травме. В 1997 г. Bisenbach et al. [67] пролечили 20 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, диабетической невропатией, назначая инфузии по 20 мл церебролизина ежедневно в течение 10 дней (результаты сравнивали с соответствующей возрастной группой, принимающей плацебо). Терапия церебролизином привела к значительному субъективному улучшению пациентов, уменьшив у них болевую симптоматику на 6 недель. В 2000 г. Lunusova [68] использовала церебролизин для лечения пациентов с хронической глаукомой. Выявлено, что такая терапия наряду с применением основных препаратов приостанавливала глаукомный процесс, улучшала остроту и расширяла поля зрения. В 2000 г. Matula и Schoeegl [69] предположили, что использование церебролизина может быть полезно для предотвращения когнитивных нарушений после нейрохирургических вмешательств или таких неврологических нарушений, как спутанность сознания, дезориентация.

Deigner et al. [70] выдвинули гипотезу о том, что церебролизин может действовать при нейродегенеративных заболеваниях путем предотвращения нейронального апоптоза. В 2001 г. Gorbachevskaya et al. [71] назначали церебролизин девяти девочкам (2-7 лет) с синдромом Ретта. В результате лечения наблюдалось усиление поведенческой активности, внимания, моторных функций и невербального социального общения и улучшение электроэнцефалографических показателей. В 2001 г. Vereshchagin et al. [72] в течение двух лет проводили двойное слепое контролируемое плацебо исследование, ежегодно назначая церебролизин курсом 28 дней по 15 мл один раз в день 42 больным сосудистой деменцией. В результате были отмечены стабилизация когнитивных нарушений и предотвращение прогрессирования сосудистой деменции. Alvarez et al. [73] использовали церебролизин для лечения больных с черепно-мозговой травмой. При этом наблюдалось значительное улучшение клинических исходов на протяжении года исследования без развития каких-либо побочных эффектов. В 2005 г. Wong et al. [74] сообщили о благоприятном влиянии церебролизина на исходы лечения умеренных и тяжелых черепно-мозговых травм.

В группе приема церебролизина через 6 месяцев после окончания терапии у 67% пациентов были отмечены хорошие результаты (GOS 3-5) по сравнению с больными, не получавшими подобное лечение. Сообщается, что церебролизин эффективен в лечении широкого спектра нейродегенеративных [75, 76] и органических психических расстройств [77], рассеянного склероза [78], ишемической энцефалопатии [80].

Экспериментальные исследования

Ранние исследования на животных не ответили на вопросы о возможных механизмах действия церебролизина. В 1975 г. Lindner et al. [81] внесли гидролизат, содержащий церебролизин, в культуры куриных периферических и центральных нейронов и обнаружили стимулирующее влияние препарата на миграцию клеток-предшественников нейронов. Zommer и Kvandt [82] применяли церебролизин в дозе 0,005-0,025 мл у крыс неонатального возраста и выявили более раннюю дифференциацию клеток в цитоархитектонической зоне коры головного мозга, а также увеличение клеток-предшественников в субгранулярной зоне гиппокампа животных. В 1976 г. Trojanova et al. [83] сообщили, что однократные инъекции церебролизина, вводимые молодым крысам 35-дневного возраста внутривентриально, не изменяли их устойчивости к гипоксии, однако повторные введения (до 5 раз) повышали толерантность к гипоксии. Также было выяснено, что более высокие дозы церебролизина способствовали в большей степени повышению устойчивости к гипоксии у взрослых крыс, чем использование с этой целью других аминокислот, олигопептидов или нуклеотидов.

Влияние на развитие нервной системы и церебральный метаболизм

В 1980 г. установлено, что церебролизин влияет на развитие нервной системы и церебральный метаболизм у животных. В 1981 г. Wenzel et al. [84] заявили, что церебролизин увеличивает число дендритных шипиков в зубчатой извилине гиппокампа у неонатальных крыс. В 1985 г. Windish и Poiswanger [85] производили эксперименты на крысах, вводя церебролизин на протяжении 3, 5, 7 и 14 дней и изучая его влияние на церебральные белки, уровень молочной кислоты и потребление кислорода мозгом, обнаружив дозозависимое повышение активности окислительно-восстановительных процессов. Такой результат был наиболее выражен у молодых четырехнедельных, 12- и 18-месячных крыс [86].

Экспериментальная демиелинизация и иммуномодуляция

В 1991 г. Vespalova et al. [87] показали положительное влияние церебролизина на уровень церебральных цереброзидов, сульфocereброзидов и ганглиозидов в тканях крыс, которые подверглись экспериментальной демиелинизации. Zuber et al. [88] оценивали воздействие церебролизина на концентрацию мозговых фосфолипидов у крыс при демиелинизации. В 1992 г. Belokrylov и Malchanova [89] установили, что при введении церебролизина увеличивается число Thy-1 положительных клеток и уровень иммунного ответа *in vivo*.

В 1998 г. Grechko [90] сравнил церебролизин с рядом других пептидных иммуномодуляторов и обнаружил, что данный препарат имеет большее положительное влияние на поведение животных.

Повреждение гиппокампа

В начале 1990 г. было изучено влияние церебролизина на процессы восстановления при поражении отдельных структур гиппокампа. В 1992 г. Akai et al. [91] из японского Университета Кинки в Осаке изучили воздействие церебролизина (FPF 1070) на перегородки холинергических нейронов после искусственного повреждения головного мозга крыс. Обнаружено, что внутрибрюшинные инъекции (FPF 1070), содержащие 85% свободных аминокислот и 15% нейропептидов с низкой молекулярной массой, стимулируют рост задних корешков ганглиев. Безусловно, смесь FPF 1070 предотвращает перерождение и атрофию холинергических нейронов. В 1996 г. Francis-Turner и Valouskova [92, 93] сравнили внутрибрюшинное введение церебролизина с внутрижелудочковым введением различных доз фактора роста нервов (NGF) и фактора роста фибробластов (bFGF) и их сочетание при амнезии, вызванной перерезкой бахромок свода мозга. Выяснилось, что церебролизин в комбинации с bFGF устраняет ретроградную амнезию у крыс. В 1998 г. Cruz et al. [94] доказали, что церебролизин (2,5 мг/кг на протяжении 7 дней) оказывает умеренное влияние на глутатионзависимые ферменты при перерезке бахромок свода мозга. Несмотря на это, Gonzalez et al. [95] обнаружили, что церебролизин обладает выраженным действием на активность супероксиддисмутазы (SOD) в условиях септогиппокампального повреждения головного мозга.

Гематоэнцефалический барьер

В 1995 г. Boado [96] из Калифорнийского университета сообщил, что церебролизин в течение двух часов после введения увеличивает содержание переносчика глюкозы GLUT-1 в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) с последующим уменьшением эффекта в течение 20-48 часов, тем самым предположив, что препарат модулирует экспрессию фермента GLUT-1 в ГЭБ. В следующей работе Boado [97] использовал люциферин-люциферазу гена-репортера, для того чтобы показать, насколько церебролизин увеличивает экспрессию GLUT-1 в ГЭБ и что этот механизм не связан с активацией фосфокиназы С. В 1998 г. исследователь доказал, что церебролизин увеличивает концентрацию GLUT-1 в ГЭБ путем стабилизации активности матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) [98, 99]. В 1999 г. Boado et al. [100] доказали, что длительное применение церебролизина приводит к увеличению проницаемости ГЭБ для глюкозы и более легкому ее прохождению из крови в мозг. А в 2000 г. установлено, что церебролизин стабилизирует GLUT-1 в мРНК путем увеличения р88 TAF [101]. В 2000 г. Gschanes et al. [102] показали, как церебролизин и его пептид EO21 увеличивают GLUT-1 в ГЭБ в мозге старых и молодых крыс. В 2001 г. Boado [103] продемонстрировал, что церебролизин заметно увеличивает проницаемость ГЭБ для глюкозы

путем воздействия на GLUT-1 в ГЭБ за счет экспрессии гена-переносчика, что в конечном итоге приводит к двукратному повышению концентрации глюкозы в мозговой ткани.

Срезы гиппокампа

В Торонто Baskys et al. [104] изучали воздействие церебролизина на срезах гиппокампа и обнаружили, что препарат подавляет синаптические ответы в CA1-нейронах, а не в нейронах зубчатой извилины.

Xiong et al. [105, 106] установили, что церебролизин вызывает пресинаптическое торможение, которое может быть остановлено при использовании блокаторов аденозиновых A1-рецепторов и, поскольку церебролизин не содержит аденозин, предположили, что его действие, возможно, связано с высвобождением эндогенного аденозина. Как оказалось, церебролизин также ингибирует реакцию гиппокампа, осуществляя активацию ГАМК-В рецепторов [107]. Между тем, в 1995 г. чешские исследователи Zemkova et al. [108] показали, что церебролизин потенцирует ГАМК-А рецепторы в культуре срезов гиппокампа мышей. Этот процесс может быть заблокирован бикикуллином (блокатор ГАМК-А рецепторов).

Ишемия

В 1993 г. Sugita et al. [109] оценили последствия влияния FPF 1070 (церебролизина) на отсроченную гибель нейронов у мышей. Они измерили образование свободных гидроксильных радикалов в мозге и обнаружили, что препараты диметилсульфоксид (DMSO) и FPF 1070 достоверно снижали отсроченную гибель нейронов и уровень гидроксильных радикалов в мозге. Sugita et al. также предположили, что одним из механизмов действия церебролизина может быть воздействие на гидроксильные радикалы.

В 1996 г. Schwab et al. [110] доказали стабилизирующее действие церебролизина на белки цитоскелета после очаговой ишемии у крыс. Препарат также улучшал показатели при ЭЭГ-исследовании и двигательную активность крыс после ишемии переднего мозга [112]. Gschanes et al. [113] обнаружили, что назначение церебролизина улучшает пространственную память и двигательную активность у крыс после ишемического, гипоксического повреждения. В 1998 г. Schwab et al. [114] показали, что введение церебролизина уменьшает размер церебрального инфаркта и потерю микротубулярного белка после окклюзии средней мозговой артерии. В 2005 г. Makarenko et al. [115] изучали воздействие различных фракций церебролизина на модели двустороннего геморрагического инсульта у крыс и обнаружили, что наиболее выраженный эффект отмечается при использовании первой церебральной фракции.

Депрессия, гипоксия и гипогликемия

В 1998 г. Bures et al. [116] показали, что церебролизин (2,5 мг/кг в день на протяжении 10 дней) защищает гиппокамп от повреждений при повторных эпизодах депрессии. Koreleva et al. [117] провели сравнение результатов применения МК-801 и церебролизина по очаговой

ишемии. Установлено, что церебролизин повышает порог для развития спровоцированной депрессии. В том же 1998 г. Gannushkina et al. [118] исследовали влияние церебролизина на 389 крысах после двусторонней окклюзии общей сонной артерии. Было показано, что лечение не влияет на мозговой кровоток, но изменяет электроэнцефалографическую активность мозга, что может усилить повреждающее действие ишемии.

В 1999 г. Buresh et al. [119] сообщили, что церебролизин полностью предотвращает индуцируемую гипоксией потерю CA1-нейронов в гиппокампе. Kogoleva et al. [120] обнаружили, что лечение церебролизином защищает гиппокамп от токсического повреждения угарным газом. В 2000 г. Veinbergs et al. [121] назначали церебролизин с нейропротекторной целью перед инъекциями каиновой кислоты. В 2003 г. Patockova et al. [122] показали, что церебролизин значительно уменьшил реакцию перекисного окисления липидов, вызванную инсулиновой гипогликемией в сердце и мозге мышей.

Память

В 1996 г. Hutter-Paier et al. [127-130] сообщили, что однократное введение церебролизина крысам перед транзиторной ишемией мозга улучшает у них пассивную реакцию отклонения. Gschanes, Windisch [131] также обнаружили, что предварительное введение церебролизина до проведения транзиторной ишемии мозга у крыс улучшает их пространственную ориентацию. Эта же группа авторов в 1998 г. [132], оценивая воздействие церебролизина на пространственную ориентацию старых крыс (24 месяца), обнаружила, что церебролизин и EO21 (концентрированная пептидная фракция церебролизина) улучшали память крыс и их ориентацию в пространстве. Эти выводы получили подтверждение в поздних работах Gschanes, Windisch, 1999 г. [133], а также было показано сохранение положительных эффектов на память и ориентацию крыс в течение трех месяцев после окончания лечения.

В 1998 г. Valouskova, Francis-Turner [134] сообщили, что церебролизин восстановил способность крыс к познанию окружающей среды через 4 месяца после поражения мозга. В 1999 г. Reinprecht et al. [135] давали церебролизин или EO21 24-месячным крысам и обнаружили накопление синаптофизин-иммунных клеток в гиппокампе и улучшение когнитивных функций крыс. В 1999 г. Valouskova, Gschanes [136] сравнили эффективность терапии NGF, bFGF и церебролизином на крысах с вызванным двусторонним повреждением лобно-теменной области коры. Уровень ответа на лечение определялся по результатам прохождения водного лабиринта Морриса. В результате показано, что церебролизин оказал достоверное положительное влияние, которое сохранялось на протяжении восьми месяцев. Windolz et al. [137] обнаружили, что церебролизин или EO21 увеличивает накопление синаптофизина в мозге 6-недельных крыс, что говорит о его нейропротекторном эффекте. Eder et al. [138] сообщили о повышении уровня экспрессии глутаматных рецепторов (GluR1) первого подтипа.

Культивирование клеток

В 1998 г. Hutter-Paier et al. [142] показали, что церебролизин противодействовал эксайтотоксическим эффектам глутамата и гипоксии [143] в культуре корковых нейронов цыплят. В 1999 г. Lombardi et al. [144], применяя церебролизин в культуре астроцитарных клеток и клеток микроглии крыс, обнаружили, что он предотвращает микроглиальную активацию, вызванную действием липополисахаридов (LPS), и сокращает экспрессию интерлейкина-1b. Mallory et al. [145] сообщили об использовании церебролизина при тератокарциноме у людей (NT2), и это заметно увеличивало экспрессию синаптически-ассоциированных белков. Предполагается, что этот синаптотрофический эффект опосредован через регуляцию экспрессии белка-предшественника амилоида (APP-экспрессия). Alvarez et al. [146] также показали, что церебролизин снижает микроглиальную активацию как *in vitro*, так и *in vivo*. Wronski et al. [148] продемонстрировали, что церебролизин предотвращает потерю белков, ассоциированных с микротрубочками (MAP2), в нейрональных культурах после кратковременной гипоксии. Препарат также ингибирует активность кальцийзависимой протеазы кальпаина [149].

В 2001 г. Hartbauer et al. [1] показали, что церебролизин снижает апоптоз в культурах корковых нейронов куриных эмбрионов, стимулирует рост и защищает клетки от процессов воспаления [150]. В 2002 г. Gutmann et al. [151] показали, что церебролизин защищает культивируемые корковые нейроны курицы от гибели по самым разным причинам, в том числе от глутамата, йодацетата и повреждения иономицином. Исследователи предполагают, что церебролизин стабилизирует гомеостаз ионов кальция. Safarova et al. [152] показали, что церебролизин улучшает выживаемость клеток PC12 в бессывороточной среде, снижая уровень апоптоза с 32 до 10%.

В 2005 г. Schauer et al. [153] обнаружили, что однократное добавление церебролизина в клеточную среду привело к значительной защите тканей от ишемического и гипоксического повреждения на протяжении двух недель. Лечение церебролизином может быть начато как до, так и через несколько часов после повреждения, оставаясь при этом эффективным. Так, в работе Riley et al. (2006) [154] исследовали органотипические срезы мозга и было показано, что выраженное нейропротекторное действие церебролизина отмечалось при введении препарата как до повреждения, так и через 96 часов после момента повреждения, вызванного глутаматом.

Обсуждение

На первый взгляд может показаться, что церебролизин не лучший препарат для проведения исследований. Во-первых, не ясен фактический состав церебролизина. Во-вторых, трудно представить пользу от внутривенных инъекций экстракта белков свиного мозга, очищенных от липидов после ферментативной обработки (экстракт на 25% состоит из низкомолекулярных пептидов и на 75% — из свободных аминокислот). Хотя известно, что многие белки и аминокислоты действуют подобно факторам роста и как нейромедиаторы, а ГЭБ препятствует проникновению белков и аминокислот из крови в мозг. В-третьих, если

бы белки и аминокислоты так легко проникали через ГЭБ, то наш мозг постоянно подвергался опасности при каждом приеме пищи. Наконец, церебролизин — это белки свиного мозга, полученные ферментативным путем, а внутривенное введение инородных белков может спровоцировать аллергическую реакцию. Такие реакции являются сложными и не до конца изученными. Таким образом, в теории и с точки зрения безопасности использование церебролизина может быть малоэффективным и представлять определенный риск. И казуистические клинические отчеты, полученные в России в начале 1970-х гг., не способствовали авторитету церебролизина. Они составлялись на основании исследований с участием пациентов, страдающих церебральным атеросклерозом, детским церебральным параличом и деменцией. Ни одно из исследований не было надлежащим образом проконтролировано, стандартизировано, результаты были неясными и слишком хорошими, чтобы быть правдой. Кроме того, ранние исследования на животных и в клеточных культурах также не являются достаточно информативными. Однако в России церебролизин широко используется и назначается многим пациентам (зачастую безнадежным), при этом результаты не имеют надлежащей документации и не подлежат статистической обработке. Конечно, это естественная тенденция. Если существует безопасная и эффективная терапия, то, разумеется, она и будет первым выбором врачей. Состояния, которые еще не имеют эффективной терапии, наиболее вероятно, будут лечиться церебролизин, который с экспериментальной точки зрения достаточно интересен.

Исследования на животных не остановили скептиков. В начале 1980-х гг. Wenzel et al. [84] указали на изменения нейрональной пластичности, а Windisch и Poiswanger [85] показали воздействие разных доз церебролизина на церебральный метаболизм. Авторы выдвинули гипотезу, что гидроксилаты, входящие в состав церебролизина, влияют на мозг. Также предполагалось, что церебролизин влияет на фосфолипиды мозга [88] и воздействует на иммунную систему [89]. В 1990 г. несколько исследовательских групп сообщили о положительных эффектах церебролизина при поражениях гиппокампа. Согласно этим исследованиям, церебролизин предотвращает дегенерацию и атрофию холинергических нейронов [91] и развивающуюся вслед за этим амнезию [92, 93]. В 1995 г. Voado [96] показал, что церебролизин в два раза увеличивает концентрацию глюкозы в головном мозге, активируя переносчик глюкозы GLUT-1 в результате стабилизации мРНК [100].

Заключение

Результаты многих клинических исследований уже показали, что применение церебролизина является эффективной и безопасной терапией при многих неврологических расстройствах, начиная от инсульта и заканчивая болезнью Альцгеймера. Первичный эффект препарата, как представляется, связан с влиянием церебролизина на определенные зоны гиппокампа и его функцию. Некоторые исследования доказывают

наличие нейропротекторного эффекта у церебролизина, что имеет значение в острый период инсульта и при черепно-мозговой травме. Побочные эффекты препарата кажутся незначительными. Предпринимаются меры по развитию перорального способа применения препарата, однако в большинстве исследований использовались ежедневные внутривенные инъекции.

Нейропротекторные свойства церебролизина и способность стимулировать нейрорепаративные процессы определяют эффективность его использования как при острой, так и при хронической патологии нервной системы. В некоторых исследованиях предполагается, что препарат стабилизирует возбудимость мозга и способствует снижению гиперкинетических синдромов, связанных с приемом нейролептиков для лечения болезни Паркинсона. Теоретически церебролизин может быть полезным для замедления прогрессирования болезни Паркинсона, хотя клинических исследований, доказавших эту теорию, пока нет.

Большое количество клинических исследований подтверждают положительный эффект от применения церебролизина у пациентов с БА, начиная с исследований Ruther et al. (1994) [42] (с участием 120 пациентов) и Rainer et al. (1997) [43] (с участием 645 пациентов). В 1999 г. Roshchina et al. [47], Bae et al. [48] и Ruther et al. [50] подтвердили эти результаты. Эффективность терапии церебролизин, достоверно значима по сравнению с плацебо [54]. Так, уровень пациентов, ответивших на лечение церебролизин, согласно шкале GCI, составил 64,5% по сравнению с 41,4% в группе плацебо [52]. Люди с генетическими предрасположенностями к определенным заболеваниям более восприимчивы к терапии препаратом [56]. Интересен пролонгированный эффект церебролизина, который сохраняется на протяжении нескольких месяцев после отмены терапии [52, 53, 55]. Это долгосрочное воздействие церебролизина предположительно связано не только с улучшением баланса нейромедиаторов или увеличением возбудимости нейронов. Таким образом, представляется, что церебролизин может стимулировать восстановительные процессы или даже оказывает влияние на процессы нейрогенеза и появления новых нейронов в мозге. Интересной возможностью церебролизина может быть стимуляция стволовых клеток в головном мозге и влияние на процессы, которые мы пока не до конца понимаем.

Клинические данные позволяют предположить, что церебролизин может быть полезен при лечении других неврологических заболеваний, в том числе диабетической нейропатии [67], синдрома Ретта [71], сосудистой деменции [72], черепно-мозговой травмы [73, 74], органических психических расстройств [77], рассеянного склероза [78], при старении [79], ишемической энцефалопатии [80] и другой неврологической патологии [75, 76]. Необходимы дополнительные исследования для выяснения преимуществ использования церебролизина как при острой, так и при хронической патологии нервной системы.

*Статья печатается в сокращении.
С полным текстом можно ознакомиться
на сайте www.wiseyoung.wordpress.com*

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Первичная ангиопластика или тромболитическая терапия у пациентов пожилого возраста с острым инфарктом миокарда

В Барселоне 31 августа 2009 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов были представлены данные исследования TRIANA о том, что у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) старше 75 лет метод первичной ангиопластики лучше, чем тромболитическая.

Доктор Э. Буэно (Hospital General Universitario Gregorio Marañon, Madrid, Spain) заявил, что первичная ангиопластика уменьшает необходимость проведения реваскуляризации в будущем с тенденцией в пользу сокращения смертности и возникновения инфаркта миокарда. Однако уверенности в полной достоверности результатов не было.

В исследовании рандомизировали больных с ОИМ с подъемом сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса на две группы: группу тромболитической с тенектеплавой в пределах 6 часов и группу пациентов после первичной ангиопластики. Средний возраст пациентов составил 81 год (76-85 лет), 56% из них – мужчины.

По словам Э. Буэно, тромболитическая проводилась стандартизированной по весу тенектеплавой с нефракционированным гепарином (НФГ). Клопидогрель назначался 28 дней по 75 мг в сутки. Первичную ангиопластику проводили совместно с антикоагуляцией НФГ. Абциксимаб назначали по усмотрению оперирующего хирурга, а клопидогрель – в дозе 300 мг.

Первичный контроль осуществлялся по таким показателям, как смерть, инфаркт миокарда и инвалидизирующий инсульт через 30 дней и на протяжении 12 месяцев. Вторичный контроль включал повторяющуюся ишемию, смертность по любой причине, массивные кровотечения, инвалидизирующий инсульт через 30 дней (табл. 1) и на протяжении 12 месяцев (табл. 2).

У пациентов группы тромболитической отмечены плохие результаты по всем показателям первичного контроля. Э. Буэно подчеркнул, что большинство инсультов были ишемическими, а не геморрагическими.

Таблица 1. Тридцатидневные результаты

Показатели	Тромболитическая, %	Первичная ангиопластика, %	Относительный риск (доверительный интервал 95%)	P
Смерть, ИМ, инвалидизирующий инсульт	25,4	18,9	1,46 (0,81-2,61)	0,21

Таблица 2. Последствия через 12 месяцев

Последствия	Тромболитическая, %	Первичная ангиопластика, %	Относительный риск (доверительный интервал 95%)
Смерть	23,1	21,2	1,12 (0,63-1,99)
Повторный ИМ	10,4	8,3	1,28 (0,56-2,9)
Инвалидизирующий инсульт	3,0	0,8	4,03 (0,44-36,5)
Смерть/ИМ/инвалидизирующий инсульт	32,1	27,3	1,26 (0,74-2,14)

Периодическая ишемия, требующая проведения коронарографии, наблюдалась намного чаще у пациентов после тромболитической по сравнению с больными после ангиопластики.

Массивные кровотечения развивались реже у пациентов группы тромболитической.

Доктор Д. Дудек отметил, что первичная ангиопластика должна быть методом выбора для пациентов пожилого возраста, при том, что она, по сути, не имеет возрастных ограничений. Этот факт очень важен, поскольку врачи постоянно сомневаются, какой метод лечения необходимо выбрать для этой категории больных. Первичная ангиопластика является преобладающим методом реперфузии, однако когда пациенту 80 лет, они избегают хирургических вмешательств. Сейчас стало абсолютно ясно, что применение ангиопластики у пациентов любого возраста является необходимым и жизненно важным.

www.medscape.com

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора в ранние сроки после инфаркта миокарда

В исследовании IRIS (Immediate Risk Stratification Improves Survival) проверяли гипотезу о том, что раннее применение кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) высокого риска внезапной сердечной смерти (ВСС) может привести к улучшению их выживаемости в сравнении с большими, получающими только оптимальную консервативную терапию (ОКТ).

В группу ИКД были рандомизированы 445 пациентов, в группу ОКТ – 453. Больные с ОИМ и подъемом сегмента ST составляли 77%; с передней локализацией ОИМ – около 65%; реперфузионная терапия проводилась у 90% случаев. Подавляющее большинство пациентов в обеих группах получали бета-блокаторы (95-97%), антитромботические препараты (95-96%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (90-91%) и статины (91-92%). Антиаритмические средства (в основном амиодарон) чаще использовались в группе ОКТ: 17,4 против 13,4% в группе ИКД (p = 0,11).

За время наблюдения общая смертность в группах не различалась. Кумулятивная смертность за 1, 2 и 3 года в группах ИКД и ОКТ также была сопоставимой (10,6, 15,4

и 22,4% против 12,5, 18,2 и 22,9% соответственно). Более того, смертность в течение первого месяца после рандомизации в группах также не различалась. Тем не менее, в группе ИКД отмечено меньше случаев ВСС, чем в группе контроля: 27 против 60. Однако этот эффект нивелировался другими факторами в группе ИКД. В результате анализа трех подгрупп были продемонстрированы практически идентичные результаты.

Профилактическое использование ИКД в ранние сроки ОИМ не улучшает выживаемости больных, имеющих признаки риска ВСС (высокую частоту сердечных сокращений, низкую ФВ ЛЖ или быструю неустойчивую желудочковую тахикардию). Хотя применение ИКД на 45% уменьшало риск ВСС, однако общий показатель сердечно-сосудистой смертности возрастал. Данные исследования еще анализируются и теоретического объяснения полученным результатам пока нет.

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