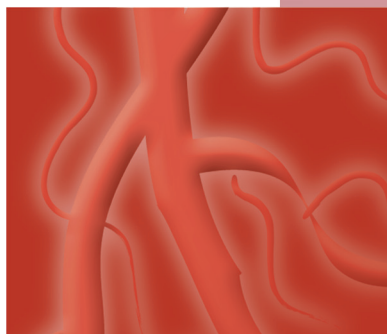


Практична ангіологія



ЗМІСТ

Актуально

Ошибки при лечении пациентов с острой кардиоваскулярной патологией и инсультом. Официальный отчет Американской ассоциации сердца (AHA)
A.D. Michaels, S.A. Spinler, B. Leeper et al. 5

Практика

Стратегия и тактика антигипертензивной терапии в остром периоде инсульта
З.А. Суслина, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин 16

Клінічні дослідження

Особенности артериальной гипертонии и сердечные аритмии у женщин при климаксе
В.В. Аникин, О.А. Изварина 22

Эффективность фондапаринукса в лечении острого коронарного синдрома: данные OASIS-5 и OASIS-6
G. Karthikeyan, S.R. Mehta, J.W. Eikelboom 25

Новые аспекты нейротекции в острый период ишемического инсульта
С.М. Виничук 31

Открытое сравнительное исследование эффективности/безопасности тромболитической терапии фармакиназой на госпитальном этапе
Е.А. Коваль, В.С. Адамский, В.А. Борошук и др. 39

Огляд

Выбор бета-блокатора для лечения пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями. 43

Сартаны в лечении артериальной гипертензии, роль олмесартана
В.К. Серкова 47

Зарубіжний досвід

Хронічна цереброспінальна венозна недостатність у пацієнтів з множинним склерозом
P. Zamboni, R. Galeotti, E. Menegatti et al. 52

Погляд на проблему

Транзиторна ішемічна атака та мозкові кризи
Т.Г. Височанська, Т.В. Костенко, Л.В. Вознюк, С.О. Бородій 59

Лекція

Задачи оптимизации базисной (патогенетической) и симптоматической терапии артериальной гипертензии
Е.Е. Гогин 60

Дайджест

Чи є зв'язок раку легенів із блокаторами ангіотензинових рецепторів? 66

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

- кардіологам
- неврологам
- ендокринологам
- 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»

Руководитель проекта
Татьяна Артюнина

Генеральный директор
Владимир Савченко
Savchenko@id-zu.com

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Шеф-редактор
Анатолий Якименко
Yakimenko@id-zu.com

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

Медицинский редактор
Константин Кремец

Литературный редактор/корректор
Маргарита Малашкевич

Дизайн/верстка
Вера Длужевская

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

Отдел распространения
(044) 391-5476
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 17. 06. 2010
Печать – ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим»
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3
Подписной индекс – 94976

Тираж 10000 экз.

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

Адрес редакции:
04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35 А, 2-й этаж
Тел./факс: (044) 585-61-21,
585-61-22

www.angio.health-ua.com

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 последипломного образования имени 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, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (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 имени Н.И. Пирогова (г. Винница)

Никульников Павел Иванович

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

Панькив Владимир Иванович

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

Пархоменко Александр Николаевич

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

Сиренко Юрий Николаевич

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

Тронько Николай Дмитриевич

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

Фонякин Андрей Викторович

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

Яворская Валентина Алексеевна

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

A.D. Michaels¹, S.A. Spinler¹, B. Leeper¹, E.M. Ohman¹, K.P. Alexander¹, L.K. Newby², H. Ay¹, W.B. Gibler¹

Ошибки при лечении пациентов с острой кардиоваскулярной патологией и инсультом

Официальный отчет Американской ассоциации сердца (АНА)

Врачебные ошибки (ВО) занимают восьмое место в списке основных причин смерти в США и, по оценочным данным, являются причиной 44-98 тыс. смертей ежегодно. Точные цифры неизвестны и оспариваются, причем как в сторону уменьшения, так и увеличения. Каждый год в США имеют место примерно 450 тыс. потенциально предотвратимых нежелательных лекарственных реакций, что обходится стране в 3,5 млрд долларов. Согласно данным исследования Health Grades Inc Patient Safety in American Hospitals, в ходе которого был проведен анализ 37 млн историй болезней, 195 тыс. пациентов, (участников программы Medicare) погибают ежегодно вследствие потенциально предотвратимых госпитальных ВО. Наиболее частыми ВО являются ошибки в применении лекарственных средств (т. н. медикаментозные ошибки [МО]), значительную долю в их структуре занимает некорректное применение веществ, влияющих на сердечно-сосудистую систему (имеются ввиду назначения в стационаре). В среднем, встречается одна МО на одного госпитализированного пациента в день. При этом четверть нежелательных эффектов, обусловленных препаратами, являются потенциально предотвратимыми. Наиболее часто ВО встречаются в отделениях неотложной помощи.

С момента публикации в 2000 г. Институтом медицины (Institute of Medicine) доклада «To Err Is Human: Building a Safer Health System» отмечается растущий интерес к ВО и в частности МО. В 2001 г. Конгресс выделил 50 млн долларов на инициативы, направленные на безопасность пациентов, и дал указания Agency for Healthcare Research and Quality создать центр по улучшению качества медицинского обслуживания и безопасности пациентов. В 2002 г. АНА издала свой первый официальный отчет о проблеме МО в отношении острых кардиальных событий. В 2003 г. Конгрессом был принят акт о модернизации медицины, в соответствии с которым на Институт медицины возлагаются обязательства сформулировать национальную программу с целью уменьшения числа ВО. В ближайшие после доклада Института

медицины годы тема безопасности пациентов стала частым предметом обсуждения ведущих врачей, журналистов и заинтересованных граждан. Несмотря на значительные достижения, обусловленные прогрессом фундаментальной науки и пониманием процессов, связанных с ВО, развитие «культуры безопасности» в медицинском отношении оказалось крайне обширным заданием. Несмотря на общественную осведомленность и исследования проблемы ВО, влияние МО на безопасность пациентов остается существенной проблемой. Доработанные сведения Института медицины, озаглавленные как «Предупреждая врачебные ошибки» (2006), ясно дают понять, что МО являются серьезной проблемой, влияющей на безопасность пациентов. В настоящем отчете будут проанализированы типичные и серьезные МО, встречающиеся в неотложной кардиоваскулярной медицине, и будет уделено особое внимание стратегиям, направленным на уменьшение частоты МО и их последствий.

Для практических рекомендаций, которые даются в этом отчете, классификация и уровни доказательности основываются на доступных данных клинических исследований или регистров полезности и эффективности в различных субпопуляциях. Если рекомендация обозначается уровнем доказательности В или С, это не значит, что она необоснованная или «слабая». Многие важные клинические вопросы, о которых будет идти речь в рекомендациях, сами по себе не являются непосредственным предметом изучения в клинических трайлах. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, может существовать совершенно четкий консенсус о том, что какой-то конкретный метод лечения или обследования эффективен или полезен. В 2003 г. группа Американской коллегии кардиологов (ACC)/АНА по практическим рекомендациям (Task Force on Practice Guidelines) разработала предварительные фазы, которые должны быть пройдены при разработке рекомендаций. Все рекомендации гайдлайнов представлены в виде полных фраз, представляющих собой завершенные мысли.

¹American Heart Association Postdoctoral Fellowship Award.

²Multi Health System.

Они в полной мере передают идею, даже если они отделены от документа и представлены отдельно.

Определение и типы МО

В широком смысле МО можно обозначить как события, «...связанные с профессиональной деятельностью, медицинскими продуктами, манипуляциями и системами, включая назначение препаратов, дачу указаний, лэйблинг, упаковку и номенклатуру продуктов, их составляющие, распространение, применение, образовательные моменты, мониторинг и применение». Это определение дается в фармакопее США, а также признается Федеральным управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Centers for Medicare and Medicaid Services. Многочисленные вариации определения понятия и способы выявления ВО привели к появлению разнообразных мнений об их частоте. В данном отчете МО включают следующее: неверный подбор дозы и временных параметров приема препарата, неправильное или ненужное назначение, применение не у того пациента и неспособность назначить необходимое лекарство или соответствующий мониторинг терапии.

Ошибки, связанные с выбором формы препарата

Чтобы понять проблему МО и направить силы на ее успешное решение, необходимы стандартизированные способы описания. MEDMARX является анонимной онлайн-программой, которая используется клиниками и другими подобными учреждениями всей страны, чтобы сообщать, отслеживать и анализировать МО. В докладе MEDMARX (2006) одной из частых причин МО являлись подобные названия препаратов. Кроме затруднений, связанных с названием, возможны ошибки подбора правильной формы препарата. Например, некоторые антигипертензивные и антиангинальные препараты часто производятся в формах для неотложного и пролонгированного применения. Это такие средства, как нифедипин, дилтиазем, верапамил, метопролол, карведилол и нитраты. Более того, все больше врачей знают о том, что применение ряда препаратов в остром периоде может привести к пролонгации интервала Q-T, что повышает риск развития *torsade de pointes* (франц., имеется ввиду полиморфная вентрикулярная тахикардия). Неспособность адекватным образом мониторировать интервал Q-T и корректировать терапию у пациентов, получающих препараты, приводящие к его пролонгации, расценивается как МО.

Ошибки подбора дозы, временных параметров приема

Institute for Healthcare Improvement и EHE Institute for Safe Medication Practices определяют антикоагулянты, наркотические средства и препараты инсулина как медикаменты, применение которых требует особой бдительности (high-alert medications). Joint Commission описывает данные препараты как средства, неверное применение которых несет высокий риск развития нежелательных лекарственных реакций. Препараты этого класса с наибольшей вероятностью могут нанести вред пациенту, даже если используются намеренно. Несмотря на то что ошибки при использовании таких средств, видимо, встречаются не чаще, чем при применении других медикаментов,

возможные последствия могут быть значительными для пациента. Другие исследователи указывают на то, что антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты, которые часто применяются при острой кардиоваскулярной патологии, относятся к группам препаратов, МО при применении которых являются причиной большинства потенциально предотвратимых случаев госпитализации. Эти вещества могут повышать риск развития нежелательных эффектов при их некорректном использовании у пациентов, госпитализированных по причине кардиоваскулярной патологии. Одной из целей, определенных Joint Commission в 2009 г., являлось уменьшение потенциального вреда от антикоагулянтной терапии.

Ошибки, связанные с недосмотром

Недосмотры, связанные с применением «жизнеспасающих» медикаментов при лечении пациентов с острой кардиоваскулярной патологией, представляют собой МО, значение которых недооценивается. Например, согласно данным 2006 г., неотложная реперфузия в виде тромболитика или перкутанной интервенции проводится лишь у 71% пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и элевацией сегмента ST (STEMI) из 100% тех, кому она показана. Неназначение вспомогательного лечения в виде антитромбоцитарных препаратов, аденоблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и липидснижающих средств пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) является еще одним примером подобных МО.

Ошибки в отделении неотложной помощи (ОНП)

Ежегодно в ОНП США обслуживаются 115 млн пациентов. Это соответствует 219 обращениям в минуту (по данным National Hospital Ambulatory Medical Care Summary). Согласно MEDMARX, в период с 2002 по 2006 гг. было получено 29 801 сообщение о МО в ОНП. Анализ этой информации показал, что 53% МО имели прямое отношение к пациентам (оставшиеся 47% случаев заключались в том, что пациент попросту не получал необходимый препарат), из них в 13% случаев потенциально мог бы быть нанесен вред пациенту, а в 3% случаев — могли бы быть серьезные последствия вплоть до летального исхода. Некоторые факторы создают условия, при которых риск ВО повышается, а именно: большое число пациентов в ОНП, высокий товарооборот различных препаратов и языковые барьеры. Поэтому выполнение простых действий, как например соблюдение рекомендаций АСС/АНА, оказывается менее эффективным в условиях ОНП, в особенности при недостаточном их финансировании. При лечении пациентов в тяжелом состоянии, в частности больных с травмой, когда анамнестические данные ограничены, риск ошибок разных типов также высок. Кроме того, перевод пациента от одного врача к другому (коллеге из отделения ОНП или другому специалисту) несет риск ВО, в том числе ввиду трудностей коммуникации. МО, которые особенно часто отмечаются при лечении пациентов в ОНП, следующие: неспособность врача выявить известную склонность пациента к аллергии или определить препараты, которые он принимает и которые могут взаимодействовать со средствами, применяемыми в ОНП; неподходящий тип

или доза используемого препарата; некорректный способ введения; ошибки, связанные с неправильной коррекцией дозы у пациентов с почечной недостаточностью (ПН) или сахарным диабетом (СД); превышение дозы для пациента с данной массой тела (в особенности у женщин старшего возраста).

Подгруппы пациентов с высоким риском ошибок Лица пожилого возраста

Пациенты данной группы имеют более высокий риск МО и чаще становятся жертвами негативных и фатальных последствий таких ошибок. Наиболее частые МО в этой популяции связаны с врачебными упущениями (неназначение препаратов и т. п.) и неверным дозированием (по 26% для каждой группы). Отмечается субоптимальное применение аспирина, фибринолитиков и гепарина в остром периоде и неназначение статинов при выписке даже «идеальным» пациентам с ИМ, которым они показаны и нет никаких противопоказаний к применению. МО, связанные с врачебными упущениями, часто отмечаются у пациентов пожилого возраста с ОКС, который является вторичным по отношению к другой патологии. Такие вторичные ОКС являются независимыми предикторами того, что пациент не получит необходимый препарат. Неназначения лекарств, основанные на клинических суждениях, менее значимы, чем врачебные упущения, связанные с неверной постановкой диагноза или неправильной оценкой рисков и пользы у пациентов, которым показана данная терапия.

В популяционном исследовании при анализе данных 15 тыс. выписавшихся из клиник в 1992 г. пациентов у лиц старше 65 лет частота потенциально предотвратимых побочных лекарственных реакций была в два раза выше, чем у лиц в возрасте 16–64 лет (5,3% и 2,8% соответственно). Но в результате мультиварибельного анализа при учете сопутствующей патологии не было выявлено независимой связи возраста с частотой потенциально предотвратимых побочных явлений. Напротив, люди пожилого возраста имеют более высокий риск МО вследствие иных причин, отличных от возраста. Существует лишь небольшое количество кардиоваскулярных средств, дозы которых зависят лишь только от возраста пациента. В сущности, преимущественное большинство МО при лечении людей пожилого возраста являются врачебными упущениями.

Полипрагматизация также повышает вероятность лекарственных взаимодействий. Людям пожилого возраста при последующем наблюдении реже проводится адекватный мониторинг лекарственной терапии, в частности при лечении такими препаратами, как иАПФ, амиодарон и статины. Существуют связанные с возрастом особенности фармакокинетики (абсорбция, метаболизм и почечная или печеночная элиминация) и фармакодинамики (угнетение барорефлексов и чувствительности рецепторов), что требует коррекции дозы и повышает вероятность развития нежелательных лекарственных реакций. С возрастом ухудшается почечная экскреция, что крайне важно учитывать при использовании препаратов, выводимых почками. Пациентам с острой кардиоваскулярной патологией часто быстро повышают дозу, нарушая таким образом правило «начинай с небольшого, продолжай постепенно» (start low, go slow). Кроме того,

подход по типу «одна доза подходит всем» приводит к неверному дозированию антикоагулянтов (что особенно часто касается лиц пожилого возраста) и повышенной частоте значимых кровотечений.

Пациенты с хронической патологией почек

Возможность определения клиренса креатинина является одним из важнейших факторов, который должен быть доступен любому врачу, назначающему препараты как в неотложном, так и в госпитальном порядке. Такие препараты, как эноксапарин, эптифибатид, тирофибан, бивалирудин, дофетилид и соталол дозируются на основании оценки клиренса креатинина (ОКК) по формуле Cockcroft-Gault, а не по оценке скорости клубочковой фильтрации согласно формуле Modification of Diet in Renal Disease (эти же показатели приводятся в инструкциях к препаратам и в клинических исследованиях). В практических рекомендациях 2007 г. по нестабильной стенокардии и ИМ без элевации сегмента ST (non-STEMI) отмечается необходимость подбирать дозы кардиоваскулярных препаратов на основании ОКК. По данным трайла CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/ANA guidelines), клинически значимые несоответствия при оценке ОКК и клубочковой фильтрации имели место в 20% случаев у пациентов с ОКС. Авторы сделали вывод, что дозирование препарата должно основываться на формуле Cockcroft-Gault. Согласно данным National Kidney Foundation и National Kidney Disease Education Program, для определения дозы рекомендуют оценивать ОКК либо клубочковую фильтрацию, а не только ОКК.

В идеале, ОКК следует рассчитывать автоматически при любом определении креатинина и знать этот показатель наряду со скоростью клубочковой фильтрации и сывороточным креатинином. Более сложная система могла бы работать таким образом, чтобы при компьютерном подборе дозы на экран выводился актуальный показатель ОКК для всех пациентов, которые получают препараты, выводимые почками.

У пациентов с хронической патологией почек чаще встречаются реакции нефротоксичности вследствие введения йодсодержащих контрастных веществ при ангиографии и препаратов гадолиния при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Поэтому в отношении пациентов, которым показана рентгеновская ангиография и компьютерная томография (КТ), должны приниматься меры, направленные на предупреждение реакций нефротоксичности. FDA недавно опубликовало сообщение, согласно которому гадолиний-содержащие препараты повышают риск развития нефрогенного системного фиброза у пациентов с острой и хронической (4-я стадия) почечной патологией (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин) и острой почечной недостаточностью (ОПН) любой тяжести. Было предложено разработать подходы, направленные на предупреждение контраст-индуцированной нефротоксичности в этой группе пациентов.

Пациенты с неопределенной массой тела

Пациенты, поступающие в отделения интенсивной терапии, точно взвешиваются кроватьными весами, но взвешивание оказывается существенной проблемой

для большинства пациентов в тяжелом состоянии, которые поступают в ОНП. Ввиду того, что многие кардиоваскулярные препараты дозируются в зависимости от реального, а не идеального веса, неверная оценка массы тела является существенной причиной МО, что приводит к появлению побочных эффектов и неэффективности лечения соответственно. Примерами таких препаратов могут служить нефракционированный гепарин (НФГ) и его низкомолекулярные препараты, антагонисты рецепторов Пб/Ша, фибринолитики (такие как альтеплаза и тенектеплаза), препараты с инотропным действием (добутамин), вазопрессоры (допамин и норэпинефрин), вазодилаторы (несеритид и нитропруссид) и инодилатор милринон.

В ряде трайлов изучалась точность измерения массы тела пациентов, доставленных в ОНП (по данным самих пациентов, парамедиков, сестер). В одном из них абсолютная погрешность массы, о которой сообщал сам пациент, составляла всего 3 кг, а погрешность оценки врачей, интернов, сестер и парамедиков – 9–10 кг. Однако лишь в 1,5% случаев данные пациентов о собственном весе превышали реальный показатель на 20%, в то время как аналогичный показатель для медицинского персонала составлял 13–17%. Согласно данным других трайлов, оценка медицинским персоналом массы тела пациента является потенциальным фактором, повышающим риск МО. Эти ошибки особенно часто встречаются у пациентов с очень большим весом.

Неинвазивная оценка артериального давления (АД) у пациентов с ожирением, находящихся в тяжелом состоянии, является неточной (это касается и гипер-, и гипотензии). Потому могут возникать МО, связанные с лечением антигипертензивными препаратами или вазопрессорами. В одном трайле прямое измерение АД в лучевой артерии применяли как «золотой стандарт» наряду с неинвазивным (при помощи аускультации с применением откалиброванного манометра-анероида). Выяснилось, что использование второго способа связано со значительной переоценкой АД. Автоматизированные замеры при помощи неинвазивной осциллометрической техники значительно недооценивают реальный уровень АД у пациентов с гипертензией. Поэтому у лиц с ожирением в условиях отделения интенсивной терапии следует применять инвазивный мониторинг АД.

МО и конкретные патологические состояния

Острый коронарный синдром

Наиболее частые ошибки при ОКС связаны с неправильным дозированием (в частности при нарушенной почечной функции), врачебными упущениями (неназначение препарата или неоправданный отказ возобновить лечение) и неточной оценкой массы тела пациента. Особенно часто от МО страдают пациенты со STEMI – они относительно редко получают реперфузионную терапию, аспирин, клопидогрель, иАПФ, β-блокаторы и статины во время госпитализации. Недавно были внесены изменения в рекомендации по применению β-блокаторов у пациентов со STEMI в остром периоде. По причине повышенного риска развития кардиогенного шока у лиц, получающих β-блокаторы, их применения следует избегать у пациентов с любыми признаками сердечной недостаточности (СН) и у тех, кто имеет повышенный риск

развития этого состояния. То что раньше могло рассцениваться как ошибка упущения, сейчас рассматривается как МО – ситуация, когда пациент с признаками СН получает β-блокатор (по причине повышенного риска развития кардиогенного шока).

Пациенты с non-STEMI обычно старше и имеют сопутствующую патологию, нарушенную почечную функцию, и среди них больше лиц женского пола. Эти особенности предрасполагают к нежелательным лекарственным реакциям, если не производится коррекция дозы. При всестороннем анализе CRUSADE National Quality Improvement Initiative передозировка антитромботических средств хотя бы на одну стандартную дозу у пациентов с non-STEMI отмечалась в 43% случаев. Кроме того, назначались слишком высокие дозы других препаратов – НФГ (33%) и низкомолекулярного гепарина (НМГ) (14%), ингибиторов Пб/Ша (27%). Факторы, связанные с чрезмерным дозированием, включали женский пол, старший возраст, ПН, низкую массу тела, СД и застойную СН. Было выяснено, что 15% всех случаев значимых кровотечений в этой группе пациентов обусловлены передозировкой препаратов.

Типичные ошибки, связанные с терапией ОКС, приведены в таблице 1.

Антиагреганты. Существенным моментом является подбор дозы аспирина при его сочетании с другими антитромбоцитарными и антитромботическими препаратами. В исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) применяли дозу 162,5 мг, причем в США аспирин чаще всего назначают в дозе 325 мг. Данные наблюдений свидетельствуют о том, что применение аспирина в меньшей дозе (81 мг) после перенесенного ОКС может быть более безопасным, особенно при параллельном приеме с клопидогрелем или прасутгрелем. Несмотря на то что высокие дозы могут быть показаны в остром периоде при проведении перкутанной коронарной интервенции, низкие дозы более адекватны в особенности в сочетании с клопидогрелем (так как высокие дозы повышают риск развития кровотечения). По данным CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel optimal loading dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS), не было отмечено существенных отличий в частоте развития ишемических и геморрагических событий на 30-й день у пациентов с ОКС, принимавших аспирин в низкой и высокой дозе. Но в этом исследовании не изучали влияние аспирина на долгосрочный риск развития кровотечения при его параллельном приеме с другими антитромбоцитарными препаратами.

Еще одним непростым моментом при назначении аспирина являются ситуации, когда пациент говорит, что у него аллергия на аспирин. Известно, что 3–4% пациентов intolerантны к аспирину, но более детальное изучение указывает на то, что лишь половина из них действительно имеет аллергию на этот препарат. Типичной ошибкой упущения считается отказ от приема аспирина пациентами, которые имеют на него аллергию. Заманчивой альтернативой отказу для таких пациентов является десенсибилизация.

Недавно сообщалось о частоте ошибок упущения, связанных с приемом клопидогреля пациентами с ОКС.

АКТУАЛЬНО

Таблица 1. Типичные ошибки, связанные с применением препаратов у пациентов с ОКС

Препарат	Тип ошибки	Причина применения	Предотвратимые побочные эффекты	Рекомендации
Аспирин	Слишком редкое назначение; ошибки дозирования	Первичная и вторичная профилактика инфарктов	Повышенный риск тромботических и геморрагических осложнений	Следует отличать истинную аллергию на аспирин и непереносимость. Снизить дозу у пациентов, принимающих клопидогрель
Бета-блокатор	Слишком частое применение; некорректное применение (ошибки дозирования, выбора пациентов и времени назначения)	Предупреждение повторного инфаркта и аритмий	Повышенный риск развития кардиогенного шока, брадиаритмий	Следует избегать раннего внутривенного введения β -блокаторов у пациентов со STEMI, гипотензией, легочной недостаточностью и удлинением интервала P-R, а также у лиц с повышенным риском развития кардиогенного шока
Гепарин	Некорректное применение (ошибки дозирования, мониторинга, назначения и т.п.)	Предупреждение раннего повторного инфаркта и прогрессии инфарктирования	Повышенный риск геморрагических осложнений	Применять алгоритмы дозирования, основанные на массе тела; в частности, это важно при одновременном приеме с фибринолитиками и ингибиторами IIb/IIIa
НМГ	Некорректное применение (ошибки дозирования, мониторинга, назначения и т.п.)	Первичная и вторичная профилактика инфарктов	Повышенный риск геморрагических и тромботических осложнений	Тщательный подбор дозы у пациентов с ожирением и ПН. Тщательный контроль дозы у пациентов со STEMI
Ингибиторы IIb/IIIa	Некорректное применение (ошибки дозирования, мониторинга, назначения и т.п.)	Предупреждение раннего повторного инфаркта и прогрессии инфарктирования	Повышенный риск геморрагических и тромботических осложнений	Для эптифибатиды (клиренс креатинина < 50 мл/мин) и тирофибана (клиренс креатинина < 50 мл/мин) – применять уменьшенные болюсные и инфузионные дозы у пациентов с ПН. Пациентам с ожирением назначают соответствующие дозы
Прямые ингибиторы тромбина	Некорректное применение (ошибки дозирования)	Первичная и вторичная профилактика инфарктов	Повышенный риск геморрагических и тромботических осложнений	Для бивалирудина – уменьшить дозу у пациентов с ПН (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Доза при консервативном лечении ОКС отличается от таковой, назначаемой при проведении ПКИ
Ингибиторы фактора Ха	Некорректное применение (ошибки дозирования)	Первичная и вторичная профилактика инфарктов	Повышенный риск геморрагических и тромботических осложнений	Фондапаринукс противопоказан пациентам, у которых клиренс креатинина < 30 мл/мин
Фибринолитики	Слишком редкое применение; некорректное применение (ошибки дозирования, выбора пациентов и времени назначения)	Предупреждение прогрессирования инфарктирования	Неудачная реперфузия; повышенный риск геморрагических осложнений	Убедиться в соответствии дозы для разных фибринолитиков

Число пациентов с non-STEMI, которые получают препарат в течение 24 часов после поступления (которым не выполняется перкутанная коронарная интервенция [ПКИ]), выросло с 30% в 2002 г. до 50% в 2005 г. Госпитальная летальность пациентов, принимавших клопидогрель, оказалась ниже, чем среди тех, кто его не принимал.

Внутривенная терапия ингибиторами IIb/IIIa – существенный прогресс в лечении пациентов с ОКС. По данным различных трайлов, женщины и лица пожилого возраста имели более высокую частоту развития кровотечения. Примерно четверть этих рисков потенциально предотвратима, так как обусловлена применением слишком высоких доз у женщин. Женщинам чаще вводили более высокие дозы препарата, чем мужчинам (46% и 17% соответственно).

Фибринолитические препараты. Сообщается, что доза фибринолитиков подбирается неверно у 5-12% пациентов со STEMI. Режимы дозирования для различных препаратов этой группы (таких как стрептокиназа, альтеплаза, ретеплаза и тенектеплаза) значительно отличаются. По данным трайла GUSTO-I (Global Use of Strategies To Open occluded arteries), ошибки дозирования имели место в 13,5% для стрептокиназы и в 11,5% – для альтеплазы. Важно, что летальность в течение 30 дней была выше в группах, где встречались МО для обоих препаратов. Напротив, ошибки дозирования значительно реже

отмечались при использовании ретеплазы и тенектеплазы (дву- и однократное болюсное введение соответственно). Согласно ASSENT-2 (ASsessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic), ошибки дозирования встречались в 4,9% случаев применения альтеплазы и 3,6% – тенектеплазы. Примечательно, что при использовании тенектеплазы в 3,1% случаев отмечался неверный расчет дозы в сторону ее уменьшения, лишь в 1,5% – в сторону повышения. По сравнению с пациентами, получавшими адекватные дозы, те, кто получал некорректные дозы, чаще являлись лицами пожилого возраста, женщинами, имели меньшую массу тела и систолическое АД, более высокий класс по Killip (все эти показатели связаны с более высоким риском). После учета поправки на особенности пациентов оказалось, что передозировка альтеплазы не связана с повышенной госпитальной летальностью, частотой госпитальных исходов или значимых кровотечений. Даже при учете разного рода затрудняющих оценку моментов, фибринолитики имеют узкое терапевтическое окно и потенциальный риск развития нежелательных исходов при их некорректном дозировании. Важно то, что несмотря на необходимость минимизации ошибок дозирования фибринолитиков, следует с осторожностью делать выводы о том, что потенциальные нежелательные эффекты связаны с некорректным подбором дозы. Ошибки дозирования фибринолитиков могут отражать другие проблемы

системного характера, которые могут быть связаны с повышенной летальностью.

Антикоагулянты. В современной клинической практике примерно половина (49%) пациентов со STEMI, которым проводится фибринолитическая терапия, получают слишком большие дозы НФГ (чаще это женщины и лица с меньшей массой тела). У пациентов, которые получают большие дозы, выше частота кровотечений и трансфузий.

В соответствии с рекомендациями АСС/АНА, подбирать дозу НФГ пациентам с non-STEMI и STEMI (которым вводили фибринолитик) следует в зависимости от массы тела: инициально внутривенно болюсно вводят 60 ЕД/кг (максимум 4000 ЕД) и затем инфузионно 12 ЕД/кг/ч (не более 1000 ЕД/ч). Существенными причинами ошибок дозирования НФГ у пациентов с ОКС являются острая эмболия легочной артерии, при которой необходимо назначать более высокие дозы (сначала по 80 ЕД/кг болюсно внутривенно, не более 5000 ЕД и затем капельное в дозе 18 ЕД/кг/ч, не более 1300 ЕД/ч), и отказ от начального болюсного введения у пациентов с инсультом. По данным CRUSADE, чрезмерное дозирование при расчете на массу тела отмечалось в 35% случаев (факторы, в наибольшей степени с этим связанные, — старший возраст и женский пол). Увеличение частоты развития кровотечений прямо пропорционально дозе (как болюсной, так и инфузионной). Эти данные указывают на необходимость уделять больше внимания дозированию, основанному на массе тела.

Дозу эноксапарина рассчитывают, основываясь на массе тела и клиренсе креатинина. Пациентам со STEMI и тем, которым планируется проведение ПКИ, препарат вводят как внутривенно, так и подкожно. Трудности, связанные с дозированием, могут возникнуть в случаях, когда пациента лечат в других отделениях или вне данной клиники, а затем переводят в какие-либо подразделения для дальнейшего лечения (например, рентгенооперационную). Ввиду отсутствия тестов, позволяющих определить степень антикоагуляции при терапии эноксапарином (как например, активированное время свертывания при терапии НФГ), ошибки дозирования НМГ могут иметь место в ситуациях, когда трудно определить дозу, способ и время введения.

По данным CRUSADE, 19% пациентов, которым вводили эноксапарин, получали дозу больше, а 29% — меньше необходимой. Больные, которые не получали адекватную дозу, имели худшие исходы, в особенности те, которым вводили больше, чем необходимо. Опять же пациенты, которые получали слишком большие дозы, обычно были старше, имели меньшую массу тела и являлись лицами женского пола. На сегодняшний день имеется недостаточно данных, чтобы обосновано говорить об ошибках дозирования других антикоагулянтов, таких как фондапаринукс и бивалирудин, дозу которых подбирают в зависимости от почечной функции. Недавно Объединенная национальная комиссия по безопасности пациентов (The Joint Commission National Patient Safety) поставила задачу улучшить безопасность терапевтической антикоагуляции у госпитализированных пациентов.

Рекомендации The Joint Commission и Institute for Healthcare Improvement по улучшению безопасности терапевтической антикоагуляции

Общие рекомендации

- Использовать стандартные концентрации (ОНП, отделения неотложной терапии и т. д.).
- Хранить подобные препараты отдельно.

Рекомендации по антикоагуляции

- Формировать листы назначений и заказов препаратов таким образом, чтобы обеспечивать преемственность при переводе в различные отделения или при выписке.
- Создать сервисы, которые обеспечивали бы контроль адекватности антикоагуляции у пациентов, находящихся в клинике и вне ее.
- Применять основанный на массе тела протокол гепаринотерапии.
- Использовать стандартные формы для заказа или протоколы для гепарина и НМГ.
- Убедиться, что гепарин не назначают в течение 6–12 часов после введения дозы НМГ.
- Распространять антикоагулянты необходимо исключительно через аптеку.
- Разработать рекомендации по хранению и применению гепарина, в частности в отношении антидотной терапии при его передозировке.
- Минимизировать доступные концентрации гепарина и варфарина.
- Разработать стандартизированные протоколы в отношении терапии варфарином (инициация и поддержание лечения), в частности рекомендации по антидотной терапии при чрезмерной антикоагуляции препаратами витамина К.
- Разработать протокол «перекрывающей» терапии, основанный на доказательной базе, с тем чтобы прерывать и возобновлять антикоагулянтную терапию в периоперационном/перипроцедуральном периоде (инвазивные манипуляции).
- Обсуждать с пациентами пероральную антикоагуляцию и убедиться, что они понимают, как принимать варфарин, приема каких препаратов им следует избегать и каковы симптомы потенциально опасных состояний, связанных с терапией.
- Разработать обучающие программы и курсы, направленные на развитие самостоятельного мониторинга и избегания лекарственных и пищевых взаимодействий.
- Работать с пациентами и напоминать им о необходимости постоянного ведения списка принимаемых препаратов.
- Для определения дозы должны быть доступны результаты лабораторных тестов системы коагуляции, такие как активированное парциальное тромбопластиновое время, активированное время свертывания и международное нормализованное отношение (МНО).
- Результаты лабораторных тестов должны быть доступны в отделении в течение 2 часов или на мониторе, находящемся возле пациента.
- Сопоставляйте показатель МНО и дозу варфарина с тем, чтобы улучшить дозирование препарата.
- Обеспечивать адекватный мониторинг терапии и коррекцию дозы при помощи централизованного стационарного сервиса по антикоагуляции.

Статины. Ошибки упущения, связанные с терапией статинами, — частое явление при лечении пациентов с ОКС. По аналогии с другими классами препаратов, применяемых при лечении пациентов с ОКС, инициация лечения статинами уже в клинике улучшает исходы и долгосрочную адгерентность к терапии (комплаенс). Например, симvastатин, аторvastатин и ловastатин (но не правastатин и розувastатин) метаболизируются при участии цитохромов P450 3A4, 3A5 и 3A7. Лекарственные взаимодействия могут быть причиной изменения концентрации статинов: препараты, ингибирующие этот цитохром, такие как дилтиазем, верапамил, амиодарон, кларитромицин и кетоконазол, повышают содержание статина в крови, а индукторы (фенитоин, пиоглитазон, троглитазон, рифампин и алкалоиды Nuregicum), наоборот, понижают концентрацию.

Недавно FDA опубликовало предупреждение в отношении дозозависимых лекарственных взаимодействий при сочетанном приеме симvastатина и амиодарона. Хотя в инструкции к симvastатину это предупреждение указывается с 2002 г., до сих пор сообщается о повышенном риске угрожающего жизни рабдомиолиза на фоне приема симvastатина в дозе более 20 мг/день наряду с амиодароном (так как это приводит к повышению содержания препарата в крови). Амиодарон, как и верапамил и циклоsporин, уменьшает клиренс симvastатина в четыре раза. Пациентам с ИМ в остром периоде часто назначают высокие дозы симvastатина. Эти больные могли ранее принимать амиодарон для лечения суправентрикулярной и/или вентрикулярной тахикардии.

Острая сердечная недостаточность (ОСН)

Декомпенсированная ОСН является одной из наиболее сложных ситуаций в неотложной кардиологии. На сегодняшний день данные литературы о проблеме МО при ОСН скудны. Несмотря на это, следует допускать, что в процессе лечения этих пациентов часто случаются МО и что рекомендации и стратегии, о которых идет речь в данном отчете, применимы и к этой области медицинских знаний.

Пациенты с ОСН чаще становятся объектами полипрагматии и связанных с ней возможных неблагоприятных моментов (неверное определение дозы, времени введения и лекарственных взаимодействий). Например, сыровороточные концентрации дигоксина могут увеличиваться при назначении целого ряда препаратов, в частности таких антиаритмических средств, как амиодарон или дронедарон. Кроме того, при декомпенсации состояния и развитии ОСН может потребоваться применение вазопрессоров или препаратов с инотропным действием. В этой ситуации в свете имеющейся гипотензии следует помнить о β-блокаторах и иАПФ, которые нужно отменить или уменьшить их дозу. У пациентов, которые получают диуретики, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы альдостерона, требуется тщательный мониторинг концентрации калия и магния в крови, а также почечных показателей. Применение стандартных дозировок внутривенных вазодилаторов, инотропных препаратов и вазопрессоров позволяет снизить риск ошибок, связанных с подбором дозы. Однако, например, существует два стандартных режима

дозирования норэпинефрина: мкг/кг/мин и мкг/мин. Существование этих режимов (один из которых зависит, а второй не зависит от массы тела) является источником критических ошибок дозирования препарата.

Пациенты с ОСН, даже при отсутствии кардиогенного шока, часто имеют нарушения почечной и/или печеночной функции, что может влиять на почечный клиренс и/или печеночный метаболизм таких препаратов, как дигоксин, лидокаин, милринон, статины, антикоагулянты и антиагреганты (НМГ, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, варфарин). Поэтому требуется тщательный подбор дозы с учетом возможных изменений почечной и печеночной функции. При острой почечной патологии может развиваться гиперкалиемия, в особенности на фоне приема антагонистов альдостерона, иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина. Может потребоваться отмена этих препаратов до восстановления почечной функции. С другой стороны, при агрессивном диурезе надо помнить о возможном развитии гипокалиемии и гипомagneзиемии, чтобы предупредить развитие аритмий и нежелательных лекарственных реакций. Наконец, МО часто встречаются, когда пациенты с СН выписываются из клиники. После выписки требуется тщательный подбор препаратов с особым вниманием к расчету дозы, мониторинг электролитов и почечной функции. На сегодняшний день общеизвестно, что оптимальная госпитальная терапия СН ассоциирована с хорошей адгерентностью после выписки.

Острый инсульт

Несмотря на ограниченную информацию, доступные данные литературы свидетельствуют о том, что МО часто встречаются при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом (ОИИ). Так, по данным ретроспективной оценки 234 случаев ишемического и геморрагического инсультов, частота госпитальных МО составила 19%. Согласно другому исследованию с участием 1 440 пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), в котором анализировали как самостоятельные отчеты об ошибках и побочных реакциях, так и обязательные, лишь у 4% пациентов развились нежелательные лекарственные реакции, связанные с МО за время госпитализации. Длительность пребывания в клинике была в 3 раза больше у тех пациентов, которые имели нежелательные лекарственные реакции (включая МО), чем у тех, у которых они не отмечались.

Инсульт — тяжелое заболевание, лечение которого требует мультидисциплинарного подхода с участием врачей неотложной помощи, специалистов по инсульту (ангионеврологов), радиологов, сосудистых хирургов, медицинских сестер, фармакологов и технического персонала. Проблемы, связанные с коммуникацией и координацией этих специалистов, являются значительным источником МО. Кроме того, существует ряд факторов, которые повышают уязвимость пациентов с инсультом относительно МО. Это пожилой возраст, нарушение сознания и способности общаться (афазия), инвазивная природа манипуляций, высокая частота сопутствующей патологии, частое применение большого числа препаратов, использование внутривенного способа введения (ввиду нарушения перорального приема), что требует частого лабораторного контроля и коррекции дозы, и, наконец,

АКТУАЛЬНО

длительное пребывание в клинике. МО, которые часто встречаются при лечении пациентов с ИИ и о которых часто сообщается в практических рекомендациях касательно этой проблемы, приведены в таблице 2.

Альтеплаза внутривенно — единственный на сегодня метод лечения ИИ, который одобрен FDA. Важно, что дозировка альтеплазы при STEMI и инсульте отличается. Осложнение, которого боятся больше всего, — симптоматическое внутримозговое кровоизлияние, частота которого составляет 5%. Для уменьшения риска развития геморрагических осложнений рекомендуют четко придерживаться протоколов. В обновленных

рекомендациях 2009 г. было расширено терапевтическое окно для альтеплазы с 3 до 4,5 часов. В гайдлайнах подчеркивается необходимость тщательной оценки клинических факторов, которые могут повышать риск развития геморрагических осложнений и требовать проведения КТ, анализов крови и электрокардиографии до введения альтеплазы. Как и при фибринолизе при STEMI, нет необходимости отменять альтеплазу до получения результатов лабораторных тестов на предмет тромбоцитопении или коагулопатии у пациентов с маловероятными подозрениями на наличие этих нарушений. Ввиду того, что время — критический детерминант

Таблица 2. Типичные ошибки, связанные с применением препаратов у пациентов с ОИИ

Препарат	Тип ошибки	Причина применения	Предотвратимые побочные эффекты	Рекомендации
Внутривенный рекомбинантный активатор плазминогена	Слишком редкое применение; некорректное применение (ошибки дозирования, выбора пациентов и времени назначения)	Лечение ОИИ	Повышенный риск геморрагических осложнений	Применять в дозе 0,9 мг/кг (максимум 90 мг) в течение 4,5 часов после появления симптомов у пациентов без противопоказаний. Требуется тщательнейший контроль АД в течение суток (поддерживать на уровне < 180/105 мм рт. ст. во время и после инфузии). Избегать применения антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов в течение первых 24 часов
Гепарин	Слишком частое использование; некорректное применение (ошибки дозирования, мониторинга, назначения и т.п.)	Предупреждение раннего повторного инфаркта и прогрессии инфарктирования	Повышенный риск геморрагических осложнений	Не рекомендуется (даже пациентам с ФП)
Варфарин	Слишком редкое использование; некорректное применение (ошибки дозирования, мониторинга, назначения и т.п.)	Первичная и вторичная профилактика инсульта у пациентов с ФП	Повышенный риск геморрагических и тромботических осложнений	Подобрать дозу для начальной антикоагуляции (целевой показатель — МНО 2,0-3,0) у пациентов с пароксизмальной или персистентной ФП
Антигипертензивные препараты	Некорректное применение (чрезмерное снижение АД в ряде случаев)	Повышенное АД в остром периоде	Вероятно, прогрессирование инфарктирования	АД следует снижать лишь в ситуациях, когда оно > 220/120 мм рт. ст. и понижать на ~15% в течение первых 24 часов после инсульта, кроме ситуаций, когда вследствие органной дисфункции или необходимости в фибринолитической терапии требуется неотложное снижение АД
Комбинации антиагрегантов (аспирин + клопидогрель)	Слишком частое использование (по недоказанным показаниям)	Вторичная профилактика инсульта	Повышенный риск геморрагических осложнений	Не рекомендуются, кроме случаев специфических показаний (установка стента, ОКС)
Маннитол	Некорректное применение (ошибки дозирования, времени введения и подбора пациентов)	Отек мозга	ОПН, усугубление существующей застойной СН, электролитные нарушения	Применяют в дозе 0,25-2,0 г/кг внутривенно в течение 20 минут, кроме случаев явной СН или ПН
Кортикостероиды	Некорректное использование (по недоказанным показаниям)	Отек мозга	Повышенный риск развития инфекционных и прочих стероид-обусловленных осложнений	Не рекомендуются
Внутривенное введение гипотонических растворов (0,45% натрия хлорид, 5% глюкоза)	Некорректное применение (ошибки дозирования)	Гидратация, гипогликемия	Отек мозга	Не рекомендуются
Гадолиний-содержащие контрасты	Слишком частое использование (ошибки подбора пациентов)	МРТ с контрастом	Нефрогенный системный фиброз	Тщательно взвешивать пользу и риски у пациентов с хроническими заболеваниями почек и ОПН (при скорости клубочковой фильтрации < 30 мл × мин ⁻¹ × 1,73 м ²), или ОПН любой степени тяжести, развившейся в рамках гепаторенального синдрома или в периперационном периоде после трансплантации печени. Пациентам, которым проводят гемодиализ, следует назначить очередной сеанс после введения контрастного вещества для МРТ

эффективности лечения, — рекомендуют начинать фибринолиз в течение 60 минут после поступления в клинику. Столь узкое терапевтическое окно неизбежно обуславливает отклонения от протокола. В ранних докладах об опыте применения внутривенной терапии альтеплазой приводится 50%-я частота отклонений от протокола. Согласно более новым данным, этот показатель хоть и стал ниже, но все равно составляет, по разным данным, 14-34%. Типичные отклонения от протокола включают начало терапии вне утвержденного терапевтического окна, неспособность поддерживать АД ниже определенного уровня до или после введения, применение альтеплазы, несмотря на выявленные по результатам тестов отклонения и назначение гепарина и антитромбоцитарных средств в течение первых 24 часов после лечения. Реже встречаются ошибки, связанные с передозировкой препарата (по причине того, что его дозы при инсульте и STEMI отличаются), невыполнением КТ до начала терапии или неправильной интерпретацией данных этого исследования и затруднениями с названиями препаратов. Четкое соблюдение протокола является критичным, потому как отклонения от него ассоциированы с более чем двукратным повышением риска развития симптомного внутричерепного кровоизлияния. Если оно развивается, то вероятность хорошего функционального исхода низкая, а вероятность выжить — 20-50%.

Внутривенный фибринолиз с применением альтеплазы слишком редко применяется при ИИ. Согласно данным недавнего исследования, в котором изучали 366 194 случая госпитализаций по поводу ИИ в США с 1999 по 2004 г., лишь в 1% случаев проводилось лечение фибринолитическим препаратом. По данным других докладов, лишь 1-2% пациентов с ИИ получают альтеплазу. Среднее число больных, которые получают альтеплазу, на каждую клинику США составляет всего 3 человека в год. Ограниченный опыт использования протокола по применению фибринолитической терапии врачами неотложной помощи и средним медицинским персоналом является важным причинным фактором ошибок. Необходимы разработка и воплощение в жизнь системы, которая интегрировала бы усилия неврологов, врачей и персонала службы неотложной помощи, медицинских сестер и могла бы не только уменьшить число ошибок, но и привести к увеличению частоты применения фибринолитиков, улучшению качества оказания помощи пациентам и исходов соответственно.

Несмотря на рекомендации АНА/ASA, в которых говорится о том, что ургентная антикоагуляция гепарином не показана в остром периоде ИИ, многие врачи продолжают применять гепарин в значительном проценте случаев, чтобы предупредить прогрессирование инфарктирования и рецидивы. На сегодняшний день нет убедительных данных о том, что неконтролируемое применение гепарина дает «чистый» благоприятный эффект при лечении ОИИ. Напротив, терапия гепарином значительно повышает риск развития геморрагии. Большинство ошибок при лечении этим препаратом связаны с его непредсказуемой фармакокинетикой, необходимостью частого лабораторного тестирования и коррекции дозы и пролонгированной длительной

инфузией. Разработаны номограммы, которые позволяют определять дозу гепарина, основываясь на массе тела. Это позволяет избежать частой коррекции дозы и уменьшить частоту геморрагических осложнений.

В отличие от гепарина, антикоагуляция варфарином редко применяется для первичной и вторичной профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. По данным ряда исследований, лишь 50% пациентов с этой патологией, которые не имеют клинически значимых противопоказаний, получают варфарин. Целевые показатели МНО при терапии варфарином удается достичь лишь в 60% случаев, что обусловлено его узким терапевтическим окном и плохо предсказуемой фармакокинетикой. Как суб-, так и супра-терапевтические показатели МНО связаны с высокой частотой нежелательных реакций (тромбоз и геморрагия). Такие факторы, как старший возраст, изменения в диете, сопутствующие заболевания и применение препаратов, влияющих на метаболизм варфарина, ассоциированы с отклонениями от оптимального целевого показателя МНО. В литературе описаны казуистические случаи развития ИИ у пациентов, которые временно прекращали прием варфарина ввиду необходимости проведения инвазивных процедур (таких как удаление зуба или биопсия кожи). В таких ситуациях American College of Chest Physicians рекомендует применять «перекрывающую» терапию с использованием гепарина или его низкомолекулярных препаратов на период временного отказа от приема варфарина.

Методы снижения количества МО

В недавний отчет института медицины были включены рекомендации, направленные на уменьшение количества МО для улучшения исходов. Agency for Healthcare Research and Quality опубликовали рекомендации, основанные на доказательной базе. National Quality Forum, The Joint Commission, Institute for Safe Medication Practices, National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, Institute for Healthcare Improvement и American Society of Health-System Pharmacists — наиболее известные организации, которые публиковали данные о стратегиях, направленных на предупреждение МО.

Предпринимаются важные шаги, чтобы наладить процесс идентификации и системы отчетов о МО в ОНП. Выявление МО с последующим сообщением о них имеет критичное значение. Чтобы этому способствовать, необходимы единое определение МО и культура «отношений без обвинений» (blame-free culture), чтобы рано выявлять и корригировать МО.

В настоящее время при сотрудничестве Emergency Medicine Network проводится исследование The National Emergency Department Safety Study, в котором принимают участие 85 ОНП США. Его цель — выявление и описание МО, связанных с лечением таких состояний, как STEMI. Подобные исследования позволяют выявить источник ошибок и, что очень важно, способствовать свободному сообщению о МО (а не сокрытию их).

В процессе применения лекарственных средств существуют этапы, на которых могут быть допущены ошибки: заказ препарата (в письменной, устной или электронной форме), его верификация, выдача и применение. Меры,

направленные на предупреждение МО, должны касаться всех упомянутых этапов и регулироваться специальными кардиоваскулярными комиссиями по фармации и терапии (части крупных госпитальных комитетов по безопасности).

Согласование терапии — важный момент, благоприятно влияющий на снижение частоты МО. В ходе лечения в клинике пациент проходит различные процедуры, например, переводится в другие отделения, ему выполняются различные манипуляции и т. п. Особенно следует отметить этап выписки, когда существует особенно высокая вероятность допущения МО. Для адекватного лечения требуются следующие шаги: полный и тщательный сбор информации о принимаемых препаратах и аллергических реакциях; структуризация данных — названия препаратов, дозы, пути и частота введения, дата начала терапии; приведение данных в формат, приемлемый для занесения в компьютер и систематизации.

Большинство организаций рекомендуют применение компьютеризированных систем и ряда технологических усовершенствований. Другие предложения включают использование системно-ориентированного подхода к МО, создание «культуры безопасности» и улучшения, направленные на выявление и сообщение о МО.

В исследовании 2007 г. 10% всех клиник и 26% клиник с более чем 400 койками были оснащены компьютеризированными системами с поддержкой клинических решений. Анализ 10 трайлов, в которых изучались такие системы, показал, что частота МО уменьшилась на 13-86%, а частота потенциально обратимых нежелательных лекарственных реакций — на 17-62%. Информация о дозировании, наличии аллергии и дублирующей терапии — стандартные механизмы, позволяющие предотвратить типичные ошибки, связанные с назначением препаратов. Продвинутый механизм подбора дозы позволяет учитывать возраст пациента, почечную и печеночную функцию, массу, рост, состояние жидкостной среды и дает дополнительные возможности в обеспечении безопасности.

Хотя компьютерные системы с поддержкой клинических решений потенциально полезны, ясно, что они могут быть причиной ошибок и в некоторых случаях способствовать ухудшению исходов у части пациентов. Поэтому требуется постоянный мониторинг на предмет вероятных проблем в ходе внедрения, применения и последующей работы подобных систем.

Роль врачебной команды

Процесс применения препарата у госпитализированного пациента требует пошагового подхода и является мультидисциплинарным. Критичной для минимизации числа МО у пациентов с острой кардиоваскулярной патологией является скоординированная работа врачей, фармацевтов и медицинских сестер, также налаженная коммуникация при передаче пациентов (карета скорой помощи, ОНП, отделение интенсивной терапии и т. п.). МО и нежелательные лекарственные реакции часто отмечаются в день госпитализации, утренние часы, при смене среднего медицинского персонала.

Медицинских сестер обучают наиболее важным шагам, направленным на обеспечение безопасности пациентов, — правило пяти «правильно»: правильный препарат, правильная доза, правильное время введения, тот пациент и правильный путь введения. Оповещения о безопасности включают сбор, анализ и распространение информации об ошибках, что позитивно влияет на безопасность пациентов. Было показано, что применение стандартных концентраций препаратов способствует снижению числа МО.

Технологические усовершенствования, такие как «умные» помпы для инфузий и персональные цифровые помощники, быстро внедряются в клиническую практику и способствуют снижению частоты МО. Использование программного обеспечения, имеющего доступ в Интернет, позволяет медицинскому персоналу сообщать об ошибках и поддерживать соответствующую культуру поведения.

Включение фармацевта в команду специалистов, оказывающих помощь пациенту с острой кардиоваскулярной патологией, способствует выявлению и отслеживанию МО, уменьшению частоты нежелательных лекарственных реакций, связанных с ошибками назначения препаратов. В клиниках, где фармацевты контролируют терапию гепарином, летальность ниже, меньше длительность пребывания, меньше расходы по программе Medicare и ниже частота геморрагических осложнений.

Было показано, что число клинических фармакологов на одного пациента ассоциировано с меньшей госпитальной летальностью (данные анализа базы American Hospital Association's Annual Survey of Hospitals and National Clinical Pharmacy Services database, в которую входят более 2,5 млн пациентов 885 клиник). Фармацевты — члены команд быстрого реагирования. Их участие в реанимационных мероприятиях связывают с уменьшением госпитальной летальности. Проводимые фармацевтами тренинги являются эффективным способом уменьшить применение слишком больших доз эпифибатида у пациентов с почечной дисфункцией (53% и 31% соответственно). Работа фармацевта в команде врачей кардиологического отделения благоприятно влияет на безопасность пациентов, у которых высокий риск совершения МО. Контроль фармацевтом препаратов, которые заказывают в ОНП, связывают с уменьшением числа МО.

Стратегии, направленные на улучшение безопасности пациентов при использовании ряда потенциально опасных препаратов, включают разработку стандартизированных подходов к назначению этих средств (через соответствующие протоколы), заранее подготовленных форм для заказа и т. п.

Оповещение о МО

Выявление, оповещение и анализ МО — необходимые процессы, направленные на обеспечение безопасности пациентов. Согласно данным Institute for Safe Medication Practices, самостоятельные оповещения о МО остаются основным методом их выявления, но реально сообщают лишь о небольшом числе МО. В одном проспективном трайле лишь 92 (13%) из 731 нежелательной лекарственной реакции были выявлены врачами, фармацевтами

и медицинскими сестрами в порядке добровольного оповещения. Остальные 87% были выявлены компьютеризированной системой мониторинга ошибок. Она позволяет выявлять большее число МО по сравнению с добровольным оповещением, причем эта разница может быть большей в общественных условиях, чем в академических клиниках. Компьютерные системы имеют неплохую чувствительность (45-79%), но низкую позитивную прогностическую ценность (11-21%), что указывает на необходимость дальнейшего улучшения точности этих систем. Судебная система, требующая секретности, усложняет процесс улучшения систем выявления МО. Выявление и анализ ошибок необходимы для дальнейшего совершенствования; реформирование системы ответственности должно быть компонентом общего решения проблемы МО с тем, чтобы эти улучшения происходили без страха.

Выводы

Несмотря на то что МО были предметом всеобщего внимания в течение последних десяти лет, МО, связанные с лечением пациентов с острой кардиоваскулярной патологией, остаются значимой и дорогостоящей проблемой. Это, прежде всего, ошибки упущения и ошибки назначения (не тому пациенту). Ниже приведены основные рекомендации, о которых идет речь в этом отчете.

Рекомендации по безопасному применению препаратов при острой кардиоваскулярной патологии

1. При поступлении следует определить точную массу тела пациента (класс I, уровень доказательности C).
2. Определить клиренс креатинина по формуле Cockcroft-Gault при поступлении и при изменении этого показателя (класс I, уровень доказательности B).
3. Ввиду возрастных изменений фармакодинамики, фармакокинетики и почечных функций рекомендуется тщательный подбор дозы и наблюдение на предмет вероятного развития нежелательных лекарственных реакций (класс I, уровень доказательности B).
4. Формы для заказа препаратов и протоколы антикоагуляции должны быть стандартизированы (класс I, уровень доказательности B).
5. Формы для заказа препаратов и протоколы антикоагуляции должны быть стандартизированы (класс I, уровень доказательности B).
6. «Умные» компьютерные решения должны быть интегрированы во все отделения, включая ОНП (класс I, уровень доказательности B).
7. Персонал следует обучать правильному применению препаратов высокого риска (в частности, антикоагулянтов), методам безопасного применения лекарств, их корректного сочетания, технологиям автоматической раздачи лекарств, рассказывать о препаратах, которые похоже выглядят или названия которых подобны (класс I, уровень доказательности C).
8. Рекомендуется развивать организационную «культуру безопасности», которая позволяет обеспечить безошибочную регистрацию МО и потенцировать междисциплинарные усилия, направленные на улучшение качества лечения и уменьшение частоты МО (класс I, уровень доказательности C).

Людям пожилого возраста назначают большое число препаратов. Возрастные изменения фармакокинетики, фармакодинамики и почечной функции требуют коррекции дозы и тщательного контроля на предмет нежелательных лекарственных реакций. По этим причинам дозы многих кардиоваскулярных препаратов подбираются с учетом почечной функции. При поступлении каждого пациента критичным является определение массы его тела, содержания креатинина в крови и его клиренса по формуле Cockcroft-Gault. Чтобы уменьшить число и пагубные последствия МО, важно интегрировать медицинских сестер и фармацевтов в команду кардиоваскулярных специалистов при ОНП, отделении неотложной помощи, катетеризационных лабораториях, операционных и палатах.

В национальном масштабе должны предприниматься действия, направленные на предупреждение, улучшение отчетности коррекции МО, особенно в свете частого назначения большого количества препаратов пациентам в тяжелом состоянии и больным старшего возраста. Возросло общественное внимание к проблеме МО. Современные методы генерации информации о МО и ее оценки неадекватны и ограничивают наше понимание точной частоты и стоимости этих ошибок, равно как и эффективности стратегий, направленных на предупреждение. Применение ряда технологий, включая СРОЕ с поддержкой клинических решений и умные технологии инфузии, является необходимым, в особенности у пациентов с кардиоваскулярной патологией, которые получают потенциально опасные препараты типа антикоагулянтов. Разработка и обслуживание таких систем — процесс дорогостоящий, требующий координированной поддержки инвесторов, лиц, оказывающих медицинские услуги, страховщиков и наемных сотрудников с тем, чтобы обеспечить решения, направленные на предупреждение МО и их последствий.

Для введения в практику улучшенных технологий оповещения о МО необходимы значительные изменения системы контроля, регуляции и финансирования заинтересованных сторон, разработка минимальных стандартов функциональности для технологий предупреждения ошибок и интенсификация обучения медицинских специалистов как в начале их карьеры, так и в процессе работы, чтобы улучшить безопасность пациентов. Не существует всеобъемлющей национальной системы мониторинга МО и безопасности пациентов. Для уменьшения частоты МО медицинское сообщество должно сотрудничать с соответствующими организациями (в США — The Joint Commission, National Quality Forum, American Hospital Association, American Medical Association, Leapfrog Group и структуры, обеспечивающие финансирование, включая Centers for Medicare and Medicaid Services).

*Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в журнале Circulation,
2010, Vol. 121, p.1664-1682.*

Перевод подготовил К. Кремец.

З.А. Суслина, Л.А. Гераскина, А.В. Фонакин,
Научный центр неврологии РАМН, г. Москва

Стратегия и тактика антигипертензивной терапии в остром периоде инсульта

Важнейшим достижением последнего десятилетия стало качественное изменение понимания роли антигипертензивной терапии как универсального направления стратегии защиты мозга. Многочисленными широкомасштабными проспективными исследованиями доказано, что своевременное адекватное лечение артериальной гипертензии (АГ) не только снижает риск первого инсульта, но и ассоциируется с существенным уменьшением риска повторных нарушений мозгового кровообращения и развития когнитивных расстройств [1, 2].

Несмотря на ряд нерешенных и спорных вопросов, сегодня достигнуто определенное согласие относительно гипотензивной терапии при хронических формах цереброваскулярной патологии. Основными критериями выбора тактики лечения признаны тяжесть и длительность АГ, возраст больных, выраженность церебральных нарушений и состояние проходимости сонных артерий [3]. При этом у многих пациентов считается возможным достижение целевого уровня артериального давления (АД) менее 140/90 мм рт. ст. Группу риска гипоперфузионных церебральных осложнений составляют пациенты пожилого и старческого возраста, с выраженным стойким повышением АД (АГ 3-й степени), дисциркуляторной энцефалопатией III стадии, наличием гемодинамически значимых стенозов обеих внутренних сонных артерий свыше 70%. Для этих групп больных приемлемым может быть целевой уровень систолического АД 150-160 мм рт. ст. [3, 4].

Существующие противоречия между терапевтами и неврологами во взглядах на лечение АГ у больных с цереброваскулярными нарушениями обусловлены известным фактом нарушения ауторегуляции мозгового кровотока вследствие сосудистого гипертонического ремоделирования. При этом наблюдается сдвиг границ диапазона ауторегуляции мозгового кровотока вправо (в сторону более высоких значений АД) и происходит острый срыв реакций ауторегуляции у верхней границы этого диапазона при значительном дополнительном повышении АД либо у нижней границы — при неадекватном снижении АД [3, 5]. Максимально выраженные нарушения ауторегуляции мозгового кровотока регистрируются у больных в остром периоде инсульта и сопровождаются формированием зон, различающихся уровнем мозгового кровотока и возможностью его регуляции в зависимости от системного АД. Ядро инфаркта мозга отличается минимальными остаточными показателями кровотока — 5 мл/100 г/мин. В то же время в перинфарктной области, т.н. зоне

ишемической полутени, обнаруживается прямая зависимость между показателями мозгового кровотока и перфузионным давлением, напрямую связанным с системным АД [5]. Следовательно, поддержание оптимального уровня АД является важнейшим фактором нейропротекции. Поэтому дискуссия в отношении тактики лечения больных в остром периоде инсульта в первую очередь касается целевого уровня АД, сроков начала антигипертензивной терапии и темпа снижения повышенного АД, наличия церебропротективных эффектов у различных классов антигипертензивных препаратов с точки зрения их приоритетного использования.

АГ в остром периоде инсульта

По данным литературы, повышение АД в первые сутки инсульта регистрируется у 64-93% больных, причем почти у 80% из них уровень АД превышает «обычные» цифры, а у каждого четвертого — регистрируется систолическое АД свыше 180 мм рт. ст. [6-9]. АГ острого периода инсульта может быть результатом множества различных причин. Так, у подавляющего большинства больных АГ предшествует инсульту. Кроме того, повышение АД может быть следствием активации нейроэндокринных систем — симпатической (адренергической), ренин-ангиотензин-альдостероновой и кортизолной, а также результатом стресса, связанного с госпитализацией и развитием опасного для жизни заболевания, и, наконец, реакцией на «белый халат» [5]. Помимо перечисленного, повышение АД может быть физиологической реакцией на ишемию головного мозга или повышение внутричерепного давления (при обширных инфарктах полушарной локализации, инфарктах мозжечка и внутри-мозговых кровоизлияниях с развитием острой обструктивной гидроцефалии).

В соответствии с этим патогенетическое значение АГ у больных с инсультом также весьма различно. Очевидно, что повышение АД, обусловленное внутричерепной гипертензией, имеет компенсаторный характер и направлено на поддержание адекватного перфузионного давления. Доказательством защитной (компенсаторной) функции транзиторного повышения АД при ишемическом инсульте служит факт спонтанной нормализации АД в результате успешной церебральной реваскуляризации, в частности, в результате медикаментозного тромболизиса [10].

АГ острого периода нарушения мозгового кровообращения характеризуется лабильностью и определенным

хронобиологическим паттерном. Так, при офисном измерении значительное повышение АД регистрируется у 93% больных, в то время как при суточном мониторинге АД обнаружена лишь у 71% больных. При этом казуальные показатели АД, полученные при повторных клинических измерениях, достоверно превышали значения, зарегистрированные при суточном мониторинговании. С другой стороны, при суточном мониторинговании АД в первые дни заболевания почти у половины пациентов регистрируются эпизоды артериальной гипотонии (АД < 90/60 мм рт. ст.), причем у большинства больных (74%) клинически и при разовых измерениях АД эти эпизоды не отмечаются [6]. Наряду с этим, в первые сутки инсульта определяется повышение вариабельности АД, которое в большей степени характерно для пациентов, получающих гипотензивное лечение.

Кроме того, у большинства больных выявляются нарушения суточного ритма АД: почти у половины имеется недостаточное снижение АД в ночные часы, у 20% – его дополнительное повышение. Избыточное (более 20%) падение АД ночью зарегистрировано в первые сутки инсульта в 9% наблюдений, причем только у пациентов на фоне продолжающегося приема гипотензивных препаратов [7].

Значительное повышение АД в большинстве наблюдений имеет преходящий характер и к 3-7 суткам инсульта его спонтанное снижение отмечается у 2/3 больных [6, 7, 11]. Такая тенденция наблюдается независимо от проведения антигипертензивной терапии. Динамика АД в этот период идентична при всех патогенетических подтипах ишемического инсульта. Наиболее высокие показатели АД и удлиненный период восстановления «обычного» уровня АД характерны для пациентов с лакунарным инсультом, развившимся на фоне существующей АГ. Установлено, что даже при отсутствии анамнеза предшествующей АГ наличие гипертрофии миокарда левого желудочка (по данным эхокардиографии) и «немых» малых глубинных инфарктов мозга (по данным нейровизуализации) сопряжено с более длительным повышением АД в острой фазе инсульта [7].

В целом, лабильность АД в остром периоде инсульта в сочетании с острым срывом ауторегуляции мозгового кровотока поддерживают существование в настоящее время определенной неуверенности в отношении риска и преимуществ активного снижения АД у этой категории больных [12]. Гипотензивное лечение теоретически способно уменьшить вероятность повторного внутричерепного и субарахноидального кровоизлияний, отека мозга, а также геморрагической трансформации инфаркта мозга. Однако, с другой стороны, снижение АД чревато ухудшением перфузии мозга в перинфарктной зоне, что в условиях нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока потенциально опасно в плане нарастания ишемического повреждения. Поэтому формальная «нормализация» АД при данных обстоятельствах может оказаться фактором, вызывающим развитие дальнейшего необратимого повреждения головного мозга.

В современных рекомендациях [13, 14] по лечению больных с острым инсультом в основном излагаются мероприятия по неотложной коррекции чрезмерно повышенного АД (свыше 200-220/120-140 мм рт. ст.). При этом не акцентируется внимание на сроках от начала

заболевания, наличия АГ в анамнезе, особенностях и эффективности предшествующего антигипертензивного лечения. Однако в условиях высокой распространенности АГ и активизации ее лечения эти вопросы представляются насущными и требуют решения.

Целевой уровень АД в остром периоде ишемического инсульта

Коррекция АД при ишемическом инсульте является одним из направлений нейропротекции. Поддержание АД на стабильном оптимальном уровне обеспечивает адекватную перфузию мозга, препятствует расширению зоны редуцированного кровотока и предвещает восстановление функционирования нейронов в области ишемической полутени. Кроме того, улучшение метаболизма ткани мозга в этих условиях способствует уменьшению отека, предупреждает увеличение зоны инфаркта и потенциально может способствовать лучшему регрессу неврологического дефицита. Геморрагическая трансформация ишемического очага в большей степени зависит от объема инфаркта и патогенетического механизма его развития (чаще развивается при кардиоэмболическом инсульте и артерио-артериальной эмболии). Однако некорректируемая АГ повышает риск вторичной геморрагии, в том числе симптомной, по типу гематомы.

Метаанализ совокупности наблюдений за больными в острой стадии инсульта и далее в раннем восстановительном периоде (до 6 месяцев) позволил сопоставить частоту ранних и отсроченных осложнений с уровнем систолического и диастолического АД. Субанализ данных 17 398 пациентов с ишемическим инсультом, включенных в исследование IST, выявил, что основными предикторами ранней летальности (первые две недели) и отсроченного неблагоприятного прогноза (летальность и повседневная зависимость через 6 месяцев) были возраст, наличие обширного полушарного инфаркта мозга, фибрилляция предсердий [15]. Наиболее частыми непосредственными причинами смерти наряду с обширным поражением мозга выступали повторный инсульт и пневмония. При этом обнаружена U-образная связь между исходом инсульта и уровнем АД в острейшем периоде. Так, наименьшая частота ранних и отсроченных неблагоприятных исходов (смерть, инвалидность) наблюдалась у больных, имевших в остром периоде инсульта систолическое АД 140-180 мм рт. ст. Повышение или снижение АД на каждые 10 мм рт. ст. от уровня систолического АД 150 мм рт. ст. было сопряжено с увеличением частоты неврологических и фатальных осложнений. Кроме того, фатальные кардиальные осложнения ассоциировались с низким систолическим АД (менее 120 мм рт. ст.). В исследовании IST не было получено подтверждения гипотезы о связи частоты геморрагических осложнений ишемического инсульта с величиной АД.

В другом исследовании было установлено, что ранние неврологические осложнения у больных с инсультом регистрируются с наименьшей частотой при систолическом АД 160-180 мм рт. ст. и диастолическом АД 101-110 мм рт. ст. Неврологический дефицит через 3 месяца был наименьшим у больных с исходным систолическим АД 160-200 мм рт. ст. и диастолическим АД 101-110 мм рт. ст. Минимальная летальность через 3 месяца зарегистрирована в группе пациентов, имевших в острейшей фазе

инсульта систолическое АД 180–200 мм рт. ст. и диастолическое АД 90–100 мм рт. ст. [16].

До последнего времени больших специальных рандомизированных исследований для оценки риска и преимуществ снижения АД в острой фазе инсульта не проводилось. Однако три небольших контролируемых плацебо исследования блокаторов кальциевых каналов (нимодипин и никардипин) у больных с острым инсультом показали, что функциональный статус и ранняя выживаемость ухудшались у больных, получавших активное антигипертензивное лечение. Эта негативная тенденция может быть обусловлена тем, что гипотензия увеличивала объем инфаркта мозга. Сходные результаты были получены в исследовании BEST, основанном на применении бета-адреноблокатора пропранолола [17].

В отечественном исследовании лучшая тенденция к восстановлению нарушенных функций была отмечена в группе пациентов, не получавших гипотензивного лечения [6]. Таким образом, авторы делают вывод, что применение гипотензивных средств в первые дни ишемического инсульта не улучшает его исход в случаях умеренного повышения АД (до 200/120 мм рт. ст.). Особенно это важно для ведения пациентов на догоспитальном этапе. Так, по данным М.И. Кадомской (2008), снижение в этот период умеренно повышенного АД (160/100–200/110 мм рт. ст.) приводит к худшему восстановлению нарушенных неврологических функций через 2 недели [7].

В исследованиях GIST (терапия глюкозо-калиево-инсулиновой смесью) и IMAGES (внутривенная инфузия сульфата магния) не обнаружено влияния снижения уровня АД на функциональный исход больных с инсультом [18].

В 2008 г. впервые были представлены пилотные данные исследования CHNIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke). В этом рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо испытании изучали клиническую эффективность и безопасность применения антигипертензивных средств лабеталола либо лизиноприла, инициированного в течение 36 часов от дебюта симптоматики, у больных с острым инсультом (ишемическим или геморрагическим) и систолическим АД более 160 мм рт. ст. [19]. При наличии дисфагии пациенты получали лизиноприл сублингвально, лабеталол внутривенно. Остальным больным препараты назначали для приема внутрь. Дозу лекарств подбирали в зависимости от гипотензивного эффекта для достижения целевого уровня систолического АД 145–155 мм рт. ст. или снижения более чем на 15 мм рт. ст. от исходного уровня. Всего было включено 179 пациентов в возрасте 74 ± 11 лет, оценка неврологических нарушений по NIHSS составила 9 [IQR 5–16] баллов. Систолическое АД составило 181 ± 16 мм рт. ст., диастолическое АД — 95 ± 13 мм рт. ст. Первичная конечная точка — смерть или выраженная инвалидизация через 2 недели — не различалась в группе активного лечения и плацебо ($p = 0,82$). Несмотря на отчетливое снижение АД в первые 24 часа терапии (21 [17–25] мм рт. ст. против 11 [5–17] мм рт. ст. в группе плацебо; $p = 0,004$), в группе активного лечения не наблюдалось углубления неврологических расстройств, не было также зарегистрировано серьезных побочных реакций, при этом смертность через 3 месяца оказалась вдвое ниже: 9,7% против 20,3%; относительный риск 0,40; 95%

доверительный интервал 0,2–1,0; $p = 0,05$). Подчеркнем, что в исследование включались пациенты с различными подтипами ишемического инсульта (атеротромботическим, кардиоэмболическим, лакунарным), причем больные были сопоставимы по возрасту, тяжести состояния, уровню АД. Позитивный исход отмечен во всех категориях. Таким образом, впервые были получены обнадеживающие результаты, демонстрирующие возможность снижения летальности и постинсультной инвалидизации при раннем начале антигипертензивной терапии лизиноприлом или лабеталолом. Однако в связи с небольшим числом участников испытания, окончательная интерпретация данных затруднительна. Исследование продолжается.

Особую роль в изменении стратегии ведения больных в остром периоде инсульта может сыграть исследование ACCESS [20]. В этом контролируемом плацебо испытании больным с повышенным АД (более 180/105 мм рт. ст.) назначали кандесартан либо плацебо (группа сравнения) с первого дня ишемического инсульта. Через неделю кандесартан добавляли к терапии в группе сравнения. Важно подчеркнуть, что уровень и динамика АД в обеих группах в течение первой недели были идентичны. Спустя год наблюдения в группе более раннего начала терапии кандесартаном отмечено двукратное снижение общего сердечно-сосудистого риска (повторных церебральных событий, других сердечно-сосудистых осложнений, включая фатальные и нефатальные), а также меньший неврологический дефицит и лучший функциональный статус. Эти данные позволили предположить церебропротективное действие, присущее антагонистам рецепторов ангиотензина II, отмеченное ранее в исследовании LIFE [3]. В настоящее время продолжается изучение влияния препаратов этого класса на «неврологические» исходы (исследование SCAST), рассматривается вопрос эффективности и безопасности их применения у всех больных с ишемическим инсультом вне зависимости от уровня АД [12].

Целевой уровень АД в остром периоде геморрагического инсульта

Оптимизация АД при геморрагическом инсульте имеет целью снижение риска повторного кровоизлияния, уменьшение отека мозга, а также поддержание необходимого уровня церебральной перфузии. При субарахноидальном кровоизлиянии оптимизация АД служит также средством предупреждения локального либо диффузного церебрального вазоспазма и вторичного ишемического повреждения мозга.

Подходы к ведению больного с АГ и геморрагическим инсультом определяются рядом факторов. Установление оптимального уровня АД должно учитывать индивидуальные характеристики больного, такие как возраст, наличие и степень предшествующей АГ, время от начала инсульта, предполагаемая причина кровоизлияния. Важно иметь информацию об уровне внутричерепного давления. При геморрагическом инсульте рекомендуется более решительное снижение АД, чем при ишемическом. Основной посылкой к активному понижению АД является уменьшение риска продолженного кровотечения. Опубликованы пилотные данные исследования INTERACT, которые продемонстрировали, что интенсивное снижение АД при внутримозговых кровоизлияниях сопровождалось

недостовверным уменьшением прироста гематомы и не оказало влияния на смертность и функциональный исход больных [18]. Других убедительных данных о наличии взаимосвязи между уровнем АД при поступлении больного в стационар и последующим увеличением внутримозговой гематомы в настоящее время не получено. Кроме того, не существует однозначного мнения относительно влияния уровня АД в острой фазе инсульта на выраженность сопутствующего перифокального отека мозга, функциональный исход и смертность. С другой стороны, чрезмерное снижение АД чревато ухудшением церебрального перфузионного давления и нарастанием повреждения мозга, что возможно при повышенном внутричерепном давлении.

Крупных рандомизированных контролируемых плацебо исследований по оптимальному снижению АД при геморрагическом инсульте не проводилось, однако существует согласованная позиция, согласно которой у пациентов с АГ в анамнезе среднее АД не должно превышать 130 мм рт. ст. [21]. Установлено, что мозговой кровоток при снижении системного АД на $17 \pm 5\%$ и среднем АД 119 ± 11 мм рт. ст. сохраняется на стабильном уровне. В ряде исследований показано, что при данном уровне среднего АД отмечается меньшая частота наступления летальных исходов. В небольшом проспективном наблюдении было выявлено, что более раннее (в первые 6 часов по сравнению с 6–24 часами) снижение АД и удержание его в пределах менее 160/90 мм рт. ст. ассоциировалось с лучшим функциональным состоянием пациентов через 1 месяц. Кроме того, частота увеличения объема гематомы у больных, имевших систолическое АД свыше 160 мм рт. ст., была статистически значимо больше, чем при систолическом АД менее 140 мм рт. ст. В целом, при геморрагическом инсульте (как и при ишемическом) обнаружена U-образная зависимость между исходом заболевания и уровнем АД в острой фазе [22, 23].

Определение целевого уровня АД для больных в острой стадии геморрагического инсульта желательно осуществлять, располагая информацией о степени внутричерепной гипертензии [21]. Если проводится мониторинг внутричерепного давления, полагают, что церебральное перфузионное давление (которое представляет собой разницу между средним АД и внутричерепным давлением) должно быть выше 70 мм рт. ст. У больных, подвергшихся хирургическому лечению, среднее АД в ближайший послеоперационный период не должно превышать 110 мм рт. ст. Если систолическое АД ниже 90 мм рт. ст., необходимо применение вазопрессоров.

В настоящее время (помимо INTERACT 2) продолжается исследование ATACH (Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage), в котором оценивается гипотензивное действие нитроглицерина, его влияние на ранние неврологические осложнения, функциональный исход через 3 месяца и летальность больных с геморрагическим инсультом [24].

Стратегия и тактика антигипертензивной терапии в остром периоде инсульта

Стратегическая цель антигипертензивной терапии при остром инсульте заключается в снижении риска неврологических и сердечно-сосудистых осложнений, включая смертность в ранний (первые 2–3 недели) и отдаленные сроки (месяцы – годы), а также улучшение

функционального восстановления больных. Учитывая изложенные выше данные многочисленных исследований, посвященных лечению АГ в остром периоде инсульта, следует признать, что проблема антигипертензивной терапии этих больных пока еще далека от окончательного решения. Вместе с тем, знание особенностей динамики АД позволяет уже сегодня решать тактические вопросы повседневной лечебной практики.

Во-первых, на догоспитальном этапе не рекомендуется снижение умеренно повышенного АД (180–200/100–110 мм рт. ст.), особенно при наличии в анамнезе АГ, более чем на 15% от исходного уровня [7].

Далее у всех больных в остром периоде инсульта крайне важно осуществлять тщательный контроль уровня АД. Имеются некоторые методические особенности измерения АД при остром инсульте:

- измерять АД следует на обеих руках;
- обязательно измерение АД и на паретичной руке;
- пошаговое снижение давления в манжете сфигмоманометра не должно превышать 10 мм рт. ст.;
- плечо с манжетой должно быть на уровне сердца;
- следует подобрать манжету, соответствующую окружности плеча.

Частота измерения АД определяется тяжестью больного, уровнем АД. Кратность регистрации АД не должна быть менее, чем:

- каждые 15 минут в течение первых двух часов;
- каждые 30 минут в период от 2 до 8 часов от начала заболевания;
- каждый час в последующие часы первых суток.

Учитывая повышенную лабильность и частоту нарушений суточного ритма АД в течение первых трех суток, круглосуточное мониторирование АД в эти сроки необходимо проводить всем больным с инсультом.

В целом, антигипертензивное лечение в остром периоде инсульта можно условно подразделить на базисное, симптоматическое и ургентное [3].

Базисное антигипертензивное лечение подразумевает назначение препаратов, в большей степени предотвращающих нежелательные подъемы АД и не снижающих его значения ниже оптимального уровня. Обязательным условием для этих средств является отсутствие негативного влияния на мозговую гемодинамику и желательное наличие церебропротективных свойств. Базисная антигипертензивная терапия назначается прежде всего при стойком умеренном и выраженном повышении АД в течение первых суток инсульта (свыше 160 мм рт. ст.). Первостепенной целью терапии должно быть умеренное снижение повышенного АД в течение дня, а не за минуты.

Результаты исследования ACCESS позволяют рекомендовать раннее применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, в частности, кандесартана [20]. Эффективное снижение АД и улучшение прогноза заболевания через 3 месяца наблюдалось при назначении лизиноприла (исследование СННIPS). Важным моментом является постепенное увеличение дозы препарата (up-titration), начиная с 5 мг/сут. Другой препарат, продемонстрировавший эффективность и безопасность в исследовании СННIPS, – лабеталол – не зарегистрирован в России и, соответственно, не может быть использован в клинической практике.

В литературе имеются сведения о безопасном и эффективном применении в ранние сроки инсульта (начиная

с 1-2-й недели заболевания) периндоприла, эпросартана, кандесартана. Применение периндоприла в средней терапевтической дозировке (4 мг в сутки внутрь) характеризовалось умеренным снижением АД. Суточное мониторирование АД позволило установить, что гипотензивный эффект сохранялся на протяжении всех суток и не сопровождался развитием эпизодов артериальной гипотензии. Параллельно отмечена стабильность гемодинамики в каротидной системе [25]. В исследовании PROGRESS назначение периндоприла осуществляли уже спустя 2 недели от развития инсульта и также не регистрировали неблагоприятных реакций. Имеется опыт применения эпросартана у больных с инсультом, начиная с острой фазы и в течение последующего года [26]. За время наблюдения отмечено стабильное гипотензивное действие, отсутствие гипертонических кризов и побочных эффектов, высокая приверженность больных к лечению. На этом благоприятном гемодинамическом фоне зафиксирована четкая тенденция к снижению частоты повторных церебральных осложнений.

Если больной ранее получал базисную антигипертензивную терапию, целесообразно ее продолжение и в остром периоде инсульта. При этом можно рекомендовать поддерживать уровень АД выше «привычного» на 15-20 мм рт. ст. С учетом результатов исследования СННIPS можно рекомендовать достижение стабильного уровня систолического АД 145-155 мм рт. ст. В связи с риском чрезмерного ночного снижения АД на фоне гипотензивной терапии, целесообразно определение суточного ритма АД и коррекция антигипертензивного лечения в зависимости от характера его нарушения. В настоящее время продолжается исследование COSSACS, посвященное решению вопроса — продолжать или прекращать в острейшую фазу заболевания «доинсультную» антигипертензивную терапию [27].

Симптоматическую гипотензивную терапию в острой стадии инсульта проводят, если систолическое АД превышает 180 мм рт. ст. и диастолическое АД превышает 105 мм рт. ст. При геморрагическом инсульте эти значения несколько ниже и соответствуют 160/100 мм рт. ст. Предпочтение отдается препаратам, исключающим срыв реакции ауторегуляции мозгового кровотока, а также легко титруемым. Согласно данным, представленным American Heart Association, указанным требованиям более всего соответствуют альфа-, бета-адреноблокатор лабеталол и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента каптоприл и эналаприлат [14]. Преимуществом этих препаратов является короткий период метаболической утилизации, поэтому прекращение инфузии быстро устраняет гипотензивный эффект. Возможно применение и нитропасты (исследование ENOS). Трансдермальный способ введения нитроглицерина (глицерил тринитрат) достаточно удобен, рекомендуемая доза (1-2 дюйма) приводит к снижению АД на 6-8% и, по данным транскраниальной доплерографии, не оказывает негативного влияния на кровоток в средней мозговой артерии [28]. При необходимости избышек пасты легко может быть удален с кожи.

Также используют каптоприл, клонидин, пропранолол, нитроглицерин внутрь. Необходимо строгое наблюдение врача за динамикой состояния больного и мониторинг

АД каждые 30 минут. АД снижают не более чем на 10-15% от исходного уровня в течение 1-1,5 часа. У больных с наличием в анамнезе АГ или при отсутствии данных о ранее имевшемся уровне АД артериальное давление не снижают ниже 160/90 мм рт. ст.

Ургентное, или экстренное, парентеральное введение антигипертензивных препаратов осуществляют, если систолическое АД превышает 200 мм рт. ст., диастолическое АД превышает 120 мм рт. ст., а рассчитанное среднее АД превышает 130 мм рт. ст. [13, 14]. Снижать АД не следует более чем на 15-20% от исходных величин. Предпочтительно использовать препараты, не влияющие на ауторегуляцию церебральных сосудов — альфа-бета-адреноблокаторы (проксодолол), бета-адреноблокаторы (пропранолол, эсмолол), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприлат), препараты центрального действия (клонидин). Если систолическое АД превышает 230 мм рт. ст., а диастолическое АД 140 мм рт. ст. и более, проводят управляемое снижение АД путем внутривенной инфузии нитропруссид натрия. У больных с субарахноидальным кровоизлиянием средством снижения АД может быть нимодипин, используемый для предупреждения и купирования церебрального вазоспазма.

Таким образом, активность гипотензивной терапии определяется уровнем повышения АД, характером инсульта (ишемический или геморрагический), наличием сопутствующей или конкурирующей сердечно-сосудистой патологии. Более раннее парентеральное введение гипотензивных препаратов оправдано лишь в тех случаях, когда острое повышение АД имеет место при кровоизлиянии в мозг, острой гипертонической энцефалопатии, геморрагической трансформации инфаркта мозга, инфаркте миокарда, расслоении аорты, отеке соска зрительного нерва, кровоизлиянии или наличии экссудатов в сетчатке глаза, выраженной почечной недостаточности [5]. Кроме того, в более «жестком» контроле АД нуждаются пациенты с инфарктом мозга, подлежащие медикаментозному тромболизису. АД у этих больных не должно превышать 180/110 мм рт. ст. [13, 14]. Поэтому первостепенное значение имеет продолженный мониторинг АД и своевременная коррекция повышенных показателей АД с помощью быстродействующих и легко титруемых гипотензивных препаратов.

Через 7-10 дней от начала развития инсульта возможности ауторегуляции мозгового кровотока, как правило, улучшаются, вследствие чего уменьшается риск церебральной гипоперфузии из-за избыточной редукции АД. В этот период при отсутствии естественного самопроизвольного снижения АД разрешается более активная гипотензивная терапия, стратегическая цель которой — профилактика повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Следует помнить, что особая осторожность показана при лечении больных пожилого возраста (старше 60 лет), с окклюзирующими поражениями церебральных артерий.

Прессорная терапия в остром периоде инсульта

Систолическое АД ниже 140 мм рт. ст. регистрируется у 18-25% больных с острым инсультом и в ряде наблюдений ассоциируется с неблагоприятным прогнозом в отношении смерти и инвалидизации [12]. Существует

гипотеза, что повышение АД может сопровождаться улучшением перфузии в зоне перинфарктной пенимбры. В настоящее время имеются данные (12 публикаций), основанные на результатах лечения 319 больных (возраст 42-88 лет) с помощью фенилэфрина и/или объемозаместительной терапии. В целом, лечение хорошо переносилось больными, однако в отношении клинического исхода «польза-риск» этого метода остаются нерешенными. Если же подобное лечение предпринимается, необходим тщательный мониторинг состояния пациента [29]. Исследования продолжаются, в частности, в рамках «прессорной ветви» испытания СННIPS.

Внедрение высокотехнологичных методов нейровизуализации позволило выделить еще одну категорию пациентов с острым ишемическим инсультом, нуждающихся в особом ведении и коррекции уровня АД. Если при магнитно-резонансной томографии у больного в первые сутки инсульта выявлены признаки диффузионно-перфузионного несоответствия в виде преобладания нарушений перфузии над диффузионными расстройствами, может быть рекомендовано введение вазопрессорных препаратов с целью поддержания среднего АД на уровне 120-140 мм рт. ст. При этом необходим тщательный неврологический мониторинг. Если в течение 48 часов клинического улучшения не наступает, введение прессорных агентов прекращают. В случае клинического улучшения в дальнейшем лечение может быть продолжено с применением мидодрина внутрь. Однако убедительной доказательной базы данный метод пока не имеет, выполнены только пилотные исследования [30].

Таким образом, в настоящее время имеется согласованное мнение, что в случае наличия у больного с острым инсультом нормального АД, т. е. не превышающего 140/90 мм рт. ст., не следует проводить специальное лечение, направленное на его повышение. Пациенты с инсультом нуждаются в мониторинговании АД и своевременной его коррекции при выраженной АГ либо при артериальной гипотонии.

Лечение артериальной гипотонии в остром периоде инсульта

Необходимо особо остановиться на тактике ведения больных с артериальной гипотонией и определении уровня АД, при котором целесообразно его повышение. Как было ранее показано, существует U-образная зависимость между уровнем АД в острой фазе инсульта и исходом заболевания [22, 23]. В исследовании IST наиболее высокий риск смерти (в ранние и отдаленные сроки) и инвалидизации был отмечен у пациентов с систолическим АД менее 120 мм рт. ст., имевших тотальный инфаркт в каротидной системе [15]. В целом, такой уровень АД сопряжен с увеличением объема инфаркта мозга [16] и увеличением частоты фатальных кардиальных осложнений [15]. При артериальной гипотонии у больных с кровоизлиянием церебральная гемодинамика существенно ухудшается из-за снижения перфузионного давления. Таким образом, артериальная гипотония является фактором риска неблагоприятного течения инсульта и требует соответствующего лечения.

Артериальная гипотония может быть следствием различных причин, из которых важнейшими являются острый инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца с резким

падением сердечного выброса, тромбоэмболия легочной артерии, расслаивающая аневризма аорты, гиповолемия различного происхождения, неконтролируемая терапия диуретиками и антигипертензивными препаратами. Своевременная диагностика конкретной причины артериальной гипотонии имеет первоочередное и решающее значение для адекватной помощи.

При артериальной гипотонии (систолическое АД ниже 110 мм рт. ст.) назначают объемозамещающую терапию (низкомолекулярные декстраны, гидроксипропилированный крахмал, плазма, солевые растворы). Если после коррекции дефицита объема циркулирующей крови сохраняется артериальная гипотония (особенно при значительном снижении систолического АД < 90 мм рт. ст.), применяют препараты вазопрессорного действия (допамин, норэпинефрин, фенилэфрин, мидодрин). Глюкокортикоиды как средство для повышения АД не рекомендуются!

Заключение

В 2008 г. в рамках Национального проекта «Здоровье» начата программа по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с острым инсультом. К настоящему времени благодаря реализации мероприятий программы охват населения достиг 70 млн человек, то есть уже около 50% населения в случае необходимости получают качественную медицинскую помощь. Госпитализация пациентов с инсультом увеличилась почти в 2 раза, а число больных, не нуждающихся в посторонней помощи в повседневной жизни, после проведенного лечения увеличилось в 2,5 раза только за 8 месяцев 2009 г. За этот же период смертность от cerebrovasкулярных заболеваний снизилась почти на 8%, чего не наблюдалось в течение последних 10 лет [31]. Эти отрядные результаты стали возможны благодаря внедрению действенных современных лечебных технологий. В настоящее время с позиций медицины, основанной на доказательствах, эффективным методом лечения инсульта является медикаментозный тромболизис при инфаркте мозга (класс I, уровень доказательности A), ранняя госпитализация больных в специализированный блок интенсивной терапии (класс I, уровень доказательности A), где осуществляются своевременная диагностика, лечение и предупреждение осложнений, способных негативно влиять на течение и исход заболевания. Комплекс проводимых мероприятий, направленных на поддержание жизненно важных функций и гомеостаза, обычно обозначают термином «недифференцированная, или базисная, терапия». Ее неотъемлемой частью является коррекция АД, поддержание оптимального уровня которого во многом предопределяет прогноз заболевания и жизни пациента. Основным принципом лечения АГ при острых cerebrovasкулярных заболеваниях является тщательный мониторинг уровня АД, который определяет тактику ведения больных и служит решению стратегической цели — уменьшению риска фатальных и нефатальных неврологических и сердечно-сосудистых осложнений, улучшению клинических исходов и функционального восстановления пациентов.

*Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована
в сборнике «Неотложные состояния в неврологии»,
Москва, 2009, с. 106-113.*

Особенности артериальной гипертензии и сердечные аритмии у женщин при климаксе

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных во всем мире заболеваний, определяющих высокую смертность от кардиальных и церебральных осложнений. Частота встречаемости АГ среди взрослого населения составляет 40%, причем у женщин доказана взаимосвязь появления и прогрессирования заболевания с наступлением климакса [2, 3, 5, 8]. Учитывая то, что гормональная перестройка начинается примерно с 40-летнего возраста [4, 9], не менее трети жизни современные женщины проводят в состоянии гипострогении. АГ, развивающаяся вследствие снижения кардиопротективного влияния половых гормонов, сопровождается общесоматическими и кардиогемодинамическими изменениями, которые ухудшают качество жизни женщин и уменьшают ее продолжительность [1, 7]. Тем не менее, изменения суточного профиля артериального давления (АД), а также особенности аритмического синдрома у женщин с АГ при климаксе остаются противоречивыми и не до конца изученными.

В связи с этим для изучения особенностей АГ, протекающей на фоне климактерического синдрома (КС), были обследованы 154 женщины, 118 из которых (средний возраст — $49,4 \pm 5,2$ года) имели АГ 1-3-й степени, а у 36 климакс протекал без АГ (средний возраст — $48,1 \pm 2,6$ года). Все обследованные были разделены на группы: I (58 женщин с АГ в пременопаузе), II (60 пациенток с АГ в постменопаузе), III и IV (19 участниц без АГ в пременопаузе и 17 — в постменопаузе). Наряду с углубленным клиническим обследованием у всех женщин выраженность КС оценивали с помощью общепринятого в клинической практике менопаузального индекса Куппермана (в модификации Е.В. Уваровой). Наличие и степень АГ, а также особенности имеющихся нарушений сердечного ритма подтверждались при суточном мониторингировании электрокардиограммы (ЭКГ) и АД (аппарат Кардиотехника-04-АД фирмы «Инкарт», Санкт-Петербург). Анализировались детали аритмического синдрома, средние значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), степень его ночного снижения (СНС), скорость (СУП) и величина (ВУП) утреннего подъема АД. Изучение особенностей вегетативного статуса проводилось при регистрации ритмограммы и ее временном и спектральном анализе с расчетом стандартных показателей.

Установлено, что симптомы КС присутствовали у 86,4% женщин с АГ и 63,8% — без АГ ($p < 0,05$). При этом наиболее выраженным КС оказался у лиц с АГ

в постменопаузе, что подтверждает усиление климактерических расстройств на фоне возрастного снижения концентрации половых гормонов. Из представленных в таблице 1 данных следует, что нейровегетативные нарушения нарастали при переходе к постменопаузе и были более выраженными в группе II. Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении обменно-эндокринных изменений, что свидетельствует об усугублении метаболических расстройств с наступлением менопаузы.

Переход к постменопаузе сопровождался нарастанием степени АГ, что подтвердилось при суточном мониторингировании АД. Так, в пременопаузе АГ 1-й степени выявлялась у 48,5% женщин, а 2-я степень заболевания наблюдалась у 46,5% больных. В постменопаузе отмечалось значительное увеличение числа лиц с АГ 2-й степени (81,6%), а также трехкратное повышение количества случаев АГ 3-й степени. Результаты суточного мониторингирования АД у женщин разных групп представлены в таблице 2.

Анализ средних дневных значений САД и ДАД показал, что у женщин с АГ САД достоверно увеличивалось в постменопаузальном периоде по сравнению с пременопаузой. Аналогичные данные были получены и у женщин без АГ. Так, несмотря на нормальные значения дневного САД, повышение уровня АД в группе IV было статистически достоверным ($p < 0,05$). Выявленные изменения можно объяснить повышением тонуса симпатической нервной системы, что ассоциируется как с особенностями становления АГ, так и со снижением концентрации половых гормонов.

Изучение динамики АД в ранние утренние часы показало, что при переходе к менопаузе у лиц с АГ достоверно

Таблица 1. Средний балл модифицированного менопаузального индекса в разных группах ($M \pm m$)

Вид нарушений	Женщины с АГ		Женщины без АГ	
	группа I	группа II	группа III	группа IV
	пременопауза	постменопауза	пременопауза	постменопауза
Нейровегетативные	$22,17 \pm 2,4$	$28,6 \pm 2,4^1$	$18,21 \pm 2,7$	$24,63 \pm 2,2^3$
Обменно-эндокринные	$10,04 \pm 1,6$	$15,92 \pm 2,1^1$	$3,82 \pm 0,7^1$	$5,4 \pm 0,5^{2,3}$
Психозомоциональные	$16,92 \pm 3,0$	$13,76 \pm 1,8$	$12,35 \pm 1,5$	$8,41 \pm 1,6^{2,3}$
Общий балл модифицированного менопаузального индекса	$49,13 \pm 4,2$	$58,28 \pm 4,6^1$	$34,38 \pm 3,5^1$	$38,44 \pm 3,8^{2,3}$

Примечания: ¹ — $p < 0,05$ по сравнению с группой I; ² — $p < 0,05$ по сравнению с группой II; ³ — $p < 0,05$ по сравнению с группой III.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблица 2. Средние значения показателей суточного профиля АД у женщин в разных группах ($M \pm m$)

Показатель	Женщины с АГ		Женщины без АГ	
	группа I премено- пауза	группа II постмено- пауза	группа III премено- пауза	группа IV постмено- пауза
САД (день), мм рт. ст.	146,4 $\pm$ 6,3	163,7 $\pm$ 5,1 ¹	129,3 $\pm$ 3,5 ¹	138,7 $\pm$ 3,2 ^{2, 3}
ДАД (день), мм рт. ст.	95,1 $\pm$ 3,6	99,0 $\pm$ 4,2	78,5 $\pm$ 3,9 ¹	80,4 $\pm$ 1,8 ²
САД (ночь), мм рт. ст.	134,5 $\pm$ 5,3	138,3 $\pm$ 5,6	112,3 $\pm$ 4,1 ¹	117,8 $\pm$ 3,6 ²
ДАД (ночь), мм рт. ст.	88,0 $\pm$ 3,5	90,6 $\pm$ 2,9	68,2 $\pm$ 6,1 ¹	71,3 $\pm$ 4,8 ²
СНС САД, мм рт. ст.	14,2 $\pm$ 1,6	18,7 $\pm$ 2,4	12,5 $\pm$ 1,3	16,4 $\pm$ 1,5
СНС ДАД, мм рт. ст.	13,1 $\pm$ 1,3	17,2 $\pm$ 1,9	14,1 $\pm$ 1,7	15,8 $\pm$ 2,2
ВУП САД, мм рт. ст.	61,4 $\pm$ 1,7	70,1 $\pm$ 2,3 ¹	23,4 $\pm$ 2,0 ¹	42,8 $\pm$ 3,1 ^{2, 3}
ВУП ДАД, мм рт. ст.	55,1 $\pm$ 2,4	58,4 $\pm$ 2,6	26,2 $\pm$ 1,9 ¹	35,0 $\pm$ 2,8 ^{2, 3}
СУП САД, мм рт. ст./ч	11,2 $\pm$ 1,1	15,4 $\pm$ 1,6 ¹	5,9 $\pm$ 0,9 ¹	10,5 $\pm$ 1,4 ^{2, 3}
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	10,4 $\pm$ 1,3	12,6 $\pm$ 2,4	5,1 $\pm$ 1,5 ¹	7,3 $\pm$ 1,0 ³

Примечания: ¹ — $p < 0,05$ по сравнению с группой I; ² — $p < 0,05$ по сравнению с группой II; ³ — $p < 0,05$ по сравнению с группой III.

нарастала величина (с $61,4 \pm 1,7$ до $70,1 \pm 2,3$ мм рт. ст.; $p < 0,05$) и скорость (с $11,2 \pm 1,1$ до $15,4 \pm 1,6$ мм рт. ст.; $p < 0,05$) подъема САД. Выявленные изменения свидетельствовали о лабильности механизмов регуляции АД, что может спровоцировать развитие тяжелых цереброваскулярных осложнений. Причем средние значения ВУП САД и СУП САД превышали норму как до, так и после менопаузы, что позволяет относить всех женщин с АГ независимо от фазы климакса к группе риска развития васкулярных осложнений. Средние значения СНС АД статистически не отличались у женщин разных групп. Возможно, это связано с большим разбросом множества показателей, математическая сумма которых не позволяет судить об истинном изменении циркадного ритма АД. В связи с этим была изучена распространенность вариантов суточного профиля АД (табл. 3).

Установлено, что в постменопаузальном периоде у 51,7% женщин с АГ имела достаточная СНС АД (dipper), тогда как до наступления менопаузы этот показатель составил 71,43% ($p < 0,05$). У женщин с АГ в пременопаузе достаточно часто (в 19,64% случаев) наблюдалось чрезмерное снижение АД во время сна (overdipper). После наступления

Таблица 3. Распределение суточных профилей АД у женщин разных групп, %

Показатель, мм рт. ст.		Женщины с АГ		Женщины без АГ	
		группа I премено- пауза	группа II постмено- пауза	группа III премено- пауза	группа IV постмено- пауза
СНС САД	dipper	71,43	51,7 ¹	89,47 ¹	76,47 ²
	nondipper	8,93	41,38 ¹	10,53	17,65 ²
	overdipper	19,64	6,89 ¹	0	5,88
СНС ДАД	dipper	62,5	43,1 ¹	73,68	52,94
	nondipper	16,07	25,86	15,79	11,76
	overdipper	21,43	31,03	10,53	35,29

Примечания: ¹ — $p < 0,05$ по сравнению с группой I; ² — $p < 0,05$ по сравнению с группой II.

менопаузы увеличивалось число женщин с АГ, САД которых ночью снижалось недостаточно (с 8,93% до 41,38%; $p < 0,05$). Эти изменения связаны, по всей видимости, с прогрессированием АГ на фоне гипоестрогении и одновременным усугублением поражения органов-мишеней.

Выявлено, что среди жалоб, предъявляемых женщинами в климактерическом периоде, особое место принадлежит кардиоваскулярным симптомам. Более половины всех обследованных отмечали болевой синдром, неинфарктная природа которого подтвердилась при суточном мониторингировании ЭКГ (рис. 1).

Жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца преобладали у женщин без АГ в пременопаузе (в 95% случаев). Полученные данные представляются несколько неожиданными, поскольку отсутствие клинически выраженных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне частично сохраненной гормональной активности яичников не должны были бы сопровождаться столь выраженным аритмическим синдромом. Можно предположить, что у женщин без АГ в пременопаузе нарушения сердечного ритма носят функциональный характер и в большей степени связаны с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями КС. Кроме этого, при регистрации стандартной ЭКГ только у 3,7% всех обследованных была выявлена одиночная желудочковая экстрасистолия (ОдН Э/С).

Суточное мониторингирование ЭКГ, которое проводилось в условиях свободного двигательного режима на протяжении 25-26 часов, позволило изучить частоту встречаемости нарушений сердечного ритма у женщин в разных группах (табл. 4).

ОдН Э/С наблюдалась у всех женщин с АГ. У большинства из них в пременопаузе имелись групповая наджелудочковая экстрасистолия (ГрН Э/С) и пароксизмы наджелудочковой тахикардии (ПНТ), причем с наступлением постменопаузы их распространенность достоверно нарастала. Наиболее неблагоприятной представляется большая частота встречаемости одиночной желудочковой экстрасистолии (ОдЖ Э/С), групповой желудочковой экстрасистолии (ГрЖ Э/С) и пароксизмальной желудочковой тахикардии (ПЖТ) у женщин с АГ в пременопаузе. Обращало на себя внимание трехкратное увеличение распространенности у последних ГрЖ Э/С при переходе к постменопаузе (с 19,6% до 62,1%; $p < 0,05$) и почти четырехкратное — ПЖТ (с 14,3% в пременопаузе до 56,9% в постменопаузе; $p < 0,05$).

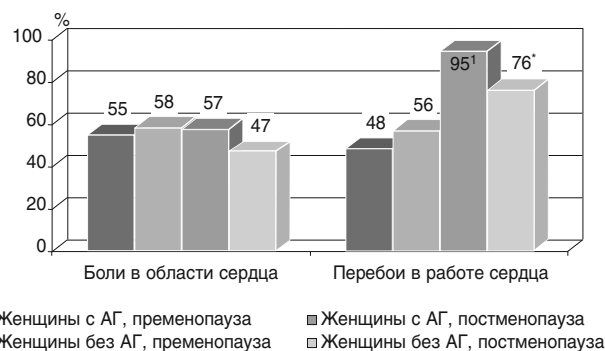


Рис. 1. Процент встречаемости жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин в климактерическом периоде

Примечания: * — результаты достоверны ($p < 0,05$) при сравнении встречаемости болевого синдрома и перебоев в работе сердца.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблица 4. Частота встречаемости нарушений ритма у женщин в разных группах, %

Характер аритмии	Женщины с АГ		Женщины без АГ	
	группа I премено- пауза	группа II постмено- пауза	группа III премено- пауза	группа IV постмено- пауза
ОдН Э/С	100	100	94,3	100
ГрН Э/С	48,2	65,5*	21,1*	41,2**
ПНТ	17,9	36,2*	15,8	35,3
ОдЖ Э/С	85,7	96,6*	78,9	82,4
ГрЖ Э/С	19,6	62,1*	31,6	47,1
ПЖТ	14,3	56,9*	10,5	17,6**

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой I; ** — $p < 0,05$ по сравнению с группой II.

У женщин без АГ нарушения сердечного ритма оказались менее распространенными. Так, в группе III ГрН Э/С встречалась в 2,3 раза реже, чем в группе I (21,1% и 48,2% соответственно; $p < 0,05$). В отношении других нарушений сердечного ритма статистически достоверных различий между женщинами с/без АГ в пременопаузе выявлено не было, однако имелась отчетливая тенденция к уменьшению у последних частоты встречаемости ПНТ, ОдЖ Э/С, ГрЖ Э/С и ПЖТ. В постменопаузальном периоде у женщин без АГ ГрН Э/С наблюдалась в 1,5 раза реже, чем в группе II, но в 1,9 раза чаще, чем в группе III. Аналогичная тенденция выявлялась также в отношении ГрЖ Э/С, которая у женщин без АГ в постменопаузе отмечалась в 1,3 раза реже, чем у лиц группы II, и в 1,5 раза чаще, чем в группе III. Выявленные закономерности указывают на более низкую частоту встречаемости групповых вариантов наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии у женщин в постменопаузе без АГ по сравнению с лицами с АГ, но более высокую — по сравнению с обследованными без АГ до наступления менопаузы.

Сопоставляя полученные данные с жалобами на аритмические эпизоды, можно сделать вывод, что субъективное ощущение сердцебиений и перебоев в работе сердца преобладали у женщин без АГ, тогда как суточное мониторирование ЭКГ выявило наибольшую распространенность сердечных дизритмий именно у лиц с АГ. Это свидетельствует о том, что при наличии АГ нарушения ритма сердца часто протекают бессимптомно или манифестируются небольшими субъективными проявлениями. У женщин без АГ сердечные аритмии менее распространены, однако у многих из них, особенно в постменопаузе, выявляются прогностически неблагоприятные нарушения ритма (групповая над- и желудочковая экстрасистолия, а также пароксизмы тахикардии), что, возможно, напрямую связано с уменьшением кардиопротективного влияния половых гормонов.

Поскольку наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия отмечались у большинства обследованных, была изучена их распространенность у женщин разных групп (рис. 2).

Установлено, что у женщин с АГ в пременопаузе (группа I) одинаково часто встречались аритмии класса I (частые желудочковые экстрасистолы, более 30 в час) и III (политопные желудочковые экстрасистолы), а IV (парные и групповые экстрасистолы) и V градации (ранние желудочковые экстрасистолы) наблюдались значительно реже. Однако при переходе к постменопаузе (группа II) отмечалось достоверное уменьшение распространенности аритмий класса II

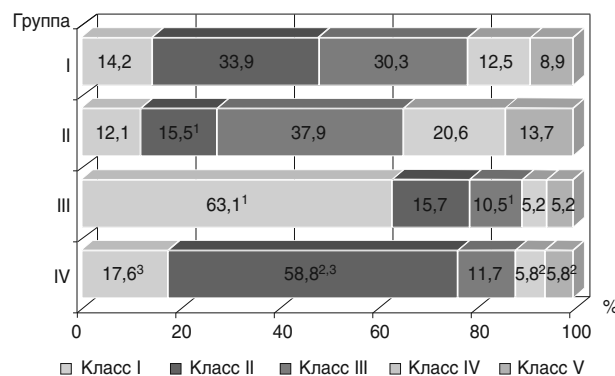


Рис. 2. Распределение классов желудочковой экстрасистолии у женщин с/без АГ при климаксе по классификации Low и Wolf (%)

Примечания: ¹ — $p < 0,05$ по сравнению с группой I; ² — $p < 0,05$ по сравнению с группой II; ³ — $p < 0,05$ по сравнению с группой III.

(с 33,9% до 15,5%) при одновременном нарастании частоты встречаемости экстрасистолии более высоких градаций. Можно предположить, что у женщин с АГ прогрессирующая гипоестрогения приводит к утяжелению аритмического синдрома, который, возможно, имеет у данной группы больных органическую природу, являясь одним из проявлений формирующейся ишемической болезни сердца.

У женщин без АГ, особенно в пременопаузе, структура аритмического синдрома оказалась менее злокачественной. Так, в пременопаузальном периоде (группа III) у 63,1% встречались аритмии класса I (редкие желудочковые экстрасистолы, менее 30 в час). Учитывая большую распространенность у женщин без клинических проявлений АГ в пременопаузе жалоб на нарушения сердечного ритма, можно предположить, что именно редкие ОдЖ Э/С обуславливают субъективное ощущение «перебоев в работе сердца». Наступление постменопаузы (группа IV) сопровождалось почти четырехкратным увеличением распространенности аритмий класса II (с 15,7% до 58,8%), однако частота встречаемости III, IV и V градаций практически не изменилась.

Суммировав распространенность аритмий классов III, IV и V, можно отметить, что прогностически неблагоприятные варианты желудочковой экстрасистолии имелись у 51,8% женщин с АГ в пременопаузе и у 72,4% — в постменопаузе. Кроме того, у последних достаточно часто встречались эпизоды ПНТ (у 36,2% лиц) и ПЖТ (в 56,9% случаев), что может крайне неблагоприятно влиять на функционирование всего аппарата кровообращения. У лиц без АГ прогностически неблагоприятные желудочковые экстрасистолы наблюдались значительно реже (в 21% случаев в пременопаузе и 24% — в постменопаузе).

Таким образом, АГ у женщин в климактерическом периоде формируется на фоне снижения кардиопротективных влияний половых гормонов, сопровождается нарушением суточного профиля АД и появлением аритмического синдрома, часто протекающего латентно. Выявленные особенности обуславливают необходимость дифференцированного подхода в разработке реабилитационных мероприятий у женщин с АГ при климаксе с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, метаболически нейтральных бета-блокаторов и других групп гипотензивных препаратов.

Список литературы находится в редакции.

Эффективность фондапаринукса в лечении острого коронарного синдрома: данные OASIS-5 и OASIS-6*

Антикоагулянтная терапия широко используется в лечении острого коронарного синдрома (ОКС). В целях оптимизации результатов лечения антикоагулянты должны идеально сочетать высокий антитромботический эффект с низким риском развития кровотечения. Нефракционированный гепарин (НФГ) внутривенно применяется в клинической практике уже более 50 лет и приводит к уменьшению повторных ишемических событий у пациентов с ОКС, но за счет развития кровотечения риск остается высоким. Эноксапарин по сравнению с НФГ в большей степени снижает частоту ишемических событий, также повышая при этом геморрагический риск. Таким образом, повышение антитромботической эффективности применяемых до настоящего времени препаратов было достигнуто ценой увеличения геморрагических осложнений.

При использовании эноксапарина в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) без элевации сегмента ST вероятность смерти или нефатального ИМ уменьшается на 16% по сравнению с применением НФГ (относительный риск [ОР] 0,84; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,76-0,92). Но смертность как отдельный показатель не снижается, и увеличивается риск развития кровотечения на 25% (ОР 1,25; 95% ДИ 1,04-1,50) [1].

Другой низкомолекулярный гепарин (НМГ) — реви-парин — снижает риск развития повторного инфаркта и смертности среди больных ИМ с элевацией сегмента ST по сравнению со стандартным лечением, но также увеличивает риск развития опасных для жизни кровотечений [2]. Кровотечение во время антикоагулянтной терапии связано с повышенным риском развития ИМ и смерти [3, 4].

Фондапаринукс

Фондапаринукс (Arixtra®, GlaxoSmithKline) является синтетическим пентасахаридом, который избирательно связывается с антитромбином и приводит к быстрому и предсказуемому ингибированию Ха фактора. При подкожном введении фондапаринукс обладает 100% биодоступностью, в течение 25 минут достигая половины максимальной концентрации в плазме крови. Период полувыведения составляет 17 часов [5]. Фондапаринукс

может применяться в виде инъекции один раз в сутки без необходимости лабораторного контроля. Препарат выводится преимущественно почками и не показан больным с уровнем креатинина сыворотки крови более 3 мг/дл. Применение фондапаринукса у больных с почечной недостаточностью (ПН) не изучалось.

В клинических исследованиях с участием более чем 13 тыс. пациентов продемонстрирована эффективность фондапаринукса в профилактике венозных тромбоэмболий у широкого спектра терапевтических и хирургических больных.

Метаанализ четырех крупных рандомизированных исследований, включавших 7 344 пациента, перенесших большие ортопедические операции, показал, что применение фондапаринукса снизило возникновение всех венозных тромбоэмболий приблизительно на 50% по сравнению с использованием эноксапарина [6]. В исследовании с участием 4 418 пациентов результаты применения фондапаринукса не уступали лечению эноксапарином при тромбозе глубоких вен и были не хуже, чем при использовании НФГ при тромбозе легочной артерии [7, 8]. Предварительные исследования у пациентов с ОКС с и без элевации сегмента ST, в том числе у больных с чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ), показали, что применение фондапаринукса в дозе 2,5 мг/дл является наиболее подходящим [9-11].

Исследование OASIS-5

Основные цели

OASIS-5 — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнивали исходы лечения фондапаринуксом и эноксапарином у больных с ОКС без элевации сегмента ST. Цель исследования — продемонстрировать сопоставимую с эноксапарином эффективность фондапаринукса в предотвращении смерти, ИМ, рефрактерной ишемии к 9-му дню. Основной задачей оценки безопасности было выявить преимущества фондапаринукса в снижении больших кровотечений. И, в результате, установить преимущество фондапаринукса перед эноксапарином в отношении сложной конечной точки (включающей смерть, ИМ, рефрактерную ишемию и большие кровотечения)

¹ Hamilton General Hospital, Hamilton, ON, Canada.

* Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009, Vol. 7, № 3, p. 241-249.

с определением соотношения эффективность/безопасность [12, 14].

В исследовании приняли участие 20 078 пациентов с ОКС без элевации сегмента ST из 576 лечебных центров 41 страны. Включали больных с симптомами ОКС, возникшими в течение последних 24 часов при наличии, по крайней мере, двух из трех следующих критериев:

- возраст 60 лет и старше;
- уровень тропонина или МВ фракции креатинфосфокиназы, превышающие верхнюю границу нормы;
- изменения ЭКГ, свидетельствующие об ишемии миокарда.

Критериями исключения служили противопоказания к применению НМГ, перенесенный геморрагический инсульт в предшествующие 12 месяцев, тяжелая ПН (уровень креатинина ≥ 3 мг/дл или 265 мкмоль/л), наличие других, помимо ОКС, показаний к антикоагулянтной терапии, пациенты с выполненной реваскуляризацией по поводу коронарных событий.

Дозировка и применение препарата

Фондапаринукс назначали в дозе 2,5 мг один раз в сутки подкожно в течение 8 дней или до выписки из стационара, с плацебо эноксапарина — два раза в день. Эноксапарин вводили в дозе 1 мг/кг подкожно два раза в день или один раз в сутки пациентам с клиренсом креатинина < 30 мл/мин, а также плацебо фондапаринукса — один раз в день. Эноксапарин применяли в течение 2-8 дней или до достижения клинической стабилизации согласно существующим рекомендациям. Коронароангиографию и реваскуляризацию выполняли в зависимости от клинического состояния пациента и по усмотрению лечащего кардиолога.

Результаты исследования

Первичной конечной точкой эффективности была комбинация смерти, ИМ и рефрактерной ишемии в первые 9 суток наблюдения. В качестве первичной конечной точки по безопасности выступала частота больших кровотечений в те же сроки. Наблюдение продолжалось 90-180 суток. Кровотечение, которое закончилось смертельным исходом, а также внутричерепное, забрюшинное, внутриглазное кровотечения, требующее возмещения двух доз эритроцитов или более или приводящее к падению гемоглобина не менее чем на 3 г/дл, считалось большим. Клинически значимое кровотечение, не отвечающее этим критериям, но приводившее к прерыванию лечения как минимум на 24 часа, расценивалось как небольшое.

Вторичной конечной точкой были отдельные составляющие первичной точки, оцененные самостоятельно через 30 дней, а также в конце исследования (180 дней). Основным исход (смерть, повторный инфаркт, рефрактерная ишемия) и комбинация смерти и реинфаркта также оценивались через 30 и 180 дней. В исследовании OASIS-5 впервые систематически учитывали возникновение тромбоза катетера.

Критерий не меньшей эффективности (noninferiority margin) был получен из предшествующего метаанализа пациентов с ОКС, продемонстрировавшего превосходство добавления к лечению НФГ/НМГ над аспирином [16].

Было показано, что при использовании НФГ/НМГ риск развития ИМ и смерти снизился примерно наполовину (ОР 0,53; 95% ДИ 0,39-0,73). Среди пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию, риск развития коронарных событий был почти в два раза выше (ОР 1,89; 95% ДИ 1,37-2,63).

В стационаре более 97% пациентов получали аспирин, 67% — клопидогрель, β -блокаторы — более чем 87%, гиполипидемическую терапию проводили почти у 80% пациентов.

Первичная конечная точка в исследовании отмечалась у 5,8% пациентов (579 из 10 057) группы фондапаринукса в сравнении с 5,7% (573 из 10 021) группы эноксапарина (ОР 1,01; 95% ДИ 0,90-1,13). Исследователи пришли к выводу, что фондапаринукс был не менее эффективен в сравнении с эноксапарином в предупреждении возникновения смерти, повторного инфаркта и рефрактерной ишемии. Было отмечено достоверное снижение смертности в течение 30 дней при применении фондапаринукса по сравнению с эноксапарином (2,9 против 3,5%; ОР 0,83; 95% ДИ 0,71-0,97; $p = 0,02$). К концу исследования установлено незначительное, но достоверное уменьшение случаев возникновения инсульта при применении фондапаринукса. Среди тех, кому проведено ЧКВ в течение 8 дней после рандомизации, отмечалось достоверное увеличение числа катетер-ассоциированных тромбозов (0,4 против 0,9%; ОР 3,59; 95% ДИ 1,64-7,84; $p = 0,001$), но различий в числе случаев смерти, реинфаркта и инсультов не было (7,4 против 7,4%; ОР 1,00; 95% ДИ 0,83-1,20; $p = 0,99$).

«Большие» кровотечения возникали реже в группе фондапаринукса в сравнении с эноксапарином (2,2 против 4,1%; ОР 0,52; 95% ДИ 0,44-0,61; $p < 0,001$). Отмечено меньшее количество эпизодов всех видов кровотечений, в том числе смертельных, «больших» кровотечений по критериям TIMI и общих кровотечений. Преимущество фондапаринукса в снижении геморрагических осложнений сохранялось на протяжении всего исследования. Независимо от лечения, у пациентов, перенесших кровотечение (большое и малое), более высоким был уровень смертности (13,2 против 2,8%), риск развития ИМ (11,9 против 3,6%) или инсульта (3,5 против 0,7%). Предположительно, разница в показателях смертности, наблюдаемая между двумя группами, обусловлена различиями в частоте кровотечений.

Исследование OASIS-6

Основные цели

OASIS-6 — рандомизированное двойное слепое исследование у больных с ОИМ с элевацией сегмента ST. Основной задачей было оценить эффективность фондапаринукса в предотвращении смерти или повторного ИМ в течение 30 дней в сравнении со стандартной терапией [13]. В исследовании приняли участие 12 092 пациента, отобранные в 447 центрах 41 страны с сентября 2003 г. по сентябрь 2005 г. Рандомизация участников была проведена на основании необходимости использования НФГ. В первую группу вошли пациенты без каких-либо показаний для гепаринотерапии (например, получавшие фибрин-неспецифичные тромболитики), больные, кому НФГ был показан (первичное ЧКВ или

введение фибринспецифичного тромболитика) — во вторую. Не отмечено значимых различий между двумя группами в исходных данных. Тем не менее, у пациентов первой группы реже применялись аспирин, тенолол, предшествующая реваскуляризация.

Использование сопутствующей терапии было достаточно высоким: большинство пациентов получали аспирин, более 80% — принимали β -блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. НФГ после рандомизации дополнительно назначали 11% больных в обеих группах. Безопасность оценивалась по частоте тяжелых кровотечений и, как в OASIS-5, по соотношению польза/риск, включавшему показатель смертности, реинфаркта и кровотечения.

В исследование включали пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST в течение 24 часов от момента развития симптомов. После получения результатов исследования CREATE временное окно было сокращено до 12 часов от начала заболевания [2]. В исследовании CREATE показано, что антитромботическое лечение ревиарином было значительно более эффективным в ранние сроки после появления симптомов, в то время как при введении препарата спустя 8 часов после появления симптомов преимуществ отмечено не было.

Больные с наличием противопоказаний к использованию антикоагулянтной терапии, в том числе лица с высоким риском развития кровотечения (например, с уровнем креатинина ≥ 3 мг/дл [265 мкмоль/л]), из исследования исключались. В отличие от OASIS-5, предшествующая реваскуляризация не являлась критерием исключения. Таким образом, в исследование включали пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, получавших любой вид реперфузии (в том числе механическую), а также тех, кто не получал никакого реперфузионного лечения.

Дозировка и применение препарата

Пациенты первой группы получали фондапаринукс в дозе 2,5 мг или плацебо один раз в сутки слепым методом в течение 8 дней или до выписки из стационара. Больные второй группы получали первую дозу фондапаринукса внутривенно, а последующие — подкожно с такой же продолжительностью терапии. Часть пациентов второй контрольной группы получали НФГ 60 МЕ/кг болюсно с последующей инфузией 12 МЕ/кг в час в течение 24–48 часов с поддержанием активированного тромбoplastинового времени в терапевтическом диапазоне (в 1,5–2 раза выше исходного). В группе фондапаринукса были использованы эквивалентные болюсы и инъекции плацебо. Пациенты второй группы, которым было проведено первичное ЧКВ, получали одну болюсную инъекцию фондапаринукса/НФГ перед процедурой. Последующие дозировки были изменены в зависимости от использования НФГ перед рандомизацией или введения ингибиторов $\text{P}_2\text{Y}_{12}/\text{IIIa}$ рецепторов гликопротеина. В протоколе исследования рекомендовано применение стандартных НФГ в обеих группах, если после рандомизации требовалось проведение ЧКВ.

Результаты исследования

Первичной конечной точкой эффективности была комбинация смертности и повторного ИМ на 30-е сутки

исследования. Эти же события, развившиеся на 9-е сутки и в конце исследования, определялись как вторичная конечная точка. Кровотечения были классифицированы по шкале TIMI (тяжелые, малые и другие), а также как большие и малые (по аналогии исследования OASIS-5).

Первичная конечная точка — смерть или повторный ИМ были достоверно ниже как на 9-й, так и 30-й день в группе фондапаринукса. Абсолютное снижение риска составило 1,5%. Преимущество фондапаринукса сохранялось до конца исследования (3–6 месяца). Показатели смерти и повторного инфаркта миокарда, оцененные отдельно, также были значительно ниже. Снижение общей смертности обусловлено уменьшением смертности от сердечно-сосудистых событий [13]. Между исследуемыми группами не было отмечено существенного различия в частоте рефрактерной ишемии.

Эффект фондапаринукса отмечался во всех подгруппах, кроме двух исключений. Во-первых, результат лечения зависел от типа реперфузии. Снижение смерти и реинфаркта на фоне применения фондапаринукса наблюдалось у пациентов, не получавших реперфузионного лечения, и у тех, кто получал фибринолитическую терапию [17], но не в группе первичного ЧКВ (6,0 против 4,9% в группе плацебо; ОР 1,24; 95% ДИ 0,95–1,63; $p = 0,12$; p для гетерогенности = 0,04). Кроме того, было отмечено увеличение числа тромбозов направляющего катетера у пациентов, получавших фондапаринукс, которым проведено первичное ЧКВ. Эти различия не наблюдались у пациентов, получавших НФГ до процедуры. Во-вторых, наибольший эффект фондапаринукса в снижении смерти и реинфаркта отмечался у пациентов с более высоким риском по шкале GRACE (≥ 112) (14,5 против 18,0%; ОР 0,79; 95% ДИ 0,70–0,90; $p < 0,001$), без очевидных преимуществ у больных низкого риска (4,6 против 4,3%; ОР 1,07; 95% ДИ 0,84–1,36; $p = 0,57$; p для гетерогенности = 0,03).

Было несколько меньше больших кровотечений (TIMI) — 1 против 1,3% и тяжелых кровотечений (как в OASIS-5) — 1,8 против 2,1% у пациентов, получавших фондапаринукс по сравнению с контролем, хотя эти различия не были статистически достоверными. Не было значимых различий в кровотечениях у больных в группе первичного ЧКВ (НФГ — 9; фондапаринукс — 16), а также в количестве внутричерепных кровоизлияний.

Заключение

У больных с ОКС без элевации сегмента ST эффект от применения фондапаринукса не уступал эноксапарину в снижении количества летальных случаев, ИМ или рефрактерной ишемии на 9-й день исследования, но был эффективнее эноксапарина в уменьшении смертности на 30-й день. Количество больших кровотечений было значительно ниже в группе фондапаринукса на протяжении всего исследования. Это позволило улучшить выживаемость на протяжении 6 месяцев. У больных с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым не проводили ЧКВ, введение фондапаринукса значительно снизило количество смертельных исходов и ИМ без увеличения количества случаев кровотечений. Применение фондапаринукса было связано со снижением смертности на протяжении всего исследования. Наилучший эффект

фондапаринукса отмечался у больных с ОКС с элевацией сегмента ST высокого риска. Среди больных с ОКС без элевации сегмента ST, которым проводили ЧКВ во время терапии фондапаринуксом, риск развития ишемических событий был подобен риску при введении препарата сравнения, а количество массивных кровотечений снижалось примерно наполовину. Применение фондапаринукса при первичном ЧКВ не дает дополнительных преимуществ перед обычной терапией и связано с повышенным риском возникновения катетер-ассоциированного тромбоза. Этого можно избежать с помощью дополнительного введения НФГ, без увеличения риска кровотечений.

Результаты OASIS-5 и OASIS-6 демонстрируют, что соотношение польза/риск при применении фондапаринукса лучше, чем при использовании эноксапарина у больных с ОКС без элевации сегмента ST, и лучше, чем обычное лечение у больных с ОКС с элевацией сегмента ST, которым не выполнялось первичное ЧКВ.

Комментарий эксперта

Улучшение эффективности без увеличения больших кровотечений при применении фондапаринукса

Общим в обоих исследованиях OASIS является то, что применение фондапаринукса имеет равную или более высокую антитромботическую эффективность у больных с ОКС с и без элевации сегмента ST без увеличения геморрагических осложнений. Кровотечения, ассоциированные с худшими исходами, такими как смерть, ИМ и инсульт, являются независимыми предикторами риска [3]. Механизмы, посредством которых даже незначительные кровотечения приводят к смерти, а также другим серьезным тромботическим исходам, остаются неясными. Потенциальные объяснения включают неблагоприятные последствия кровотечений (например, гипотония), их лечения (трансфузионная терапия), версии о реактивной активации свертывания крови, прекращение антитромботической терапии [3]. В исследованиях OASIS-5 и OASIS-6 подтверждено, что применение фондапаринукса по сравнению с НФГ или эноксапарином снижает смертность, возникновение ИМ или инсульта на 9%, кровотечений — на 33% к 30-му дню [18].

Свойства фондапаринукса, объясняющие уменьшение кровотечений

Фондапаринукс является синтетическим пентасахаридом, который обратимо связывается с антитромбином с высокой афинностью. В результате этого комплекс пентасахарид-антитромбин необратимо ингибирует Ха фактор. НФГ и некоторые длинные цепи эноксапарина (и других НМГ) ингибируют также и Па фактор. Отсутствие ингибирования тромбина фондапаринуксом может быть одним из потенциальных объяснений снижения количества кровотечений при его применении. Однако последнее объяснение несовместимо с фактом увеличения количества кровотечений, наблюдаемым при применении эноксапарина по сравнению с НФГ, хотя эноксапарин вызывает меньшую ингибицию тромбина, чем НФГ [19, 20]. Это, скорее всего, объясняется тем, что стандартные дозы эноксапарина, оцененные

в OASIS-5, достигают существенно большего антитромботического эффекта, чем применение фондапаринукса в дозе 2,5 мг/сут [21]. Эноксапарин по сравнению с фондапаринуксом 2,5 мг/сут не увеличивает вероятность возникновения кровотечений при введении в дозах, которые обычно используются для профилактики венозной тромбоземболии (как правило, 30 мг два раза в день или 40 мг один раз в день) [6]. Вполне возможно, что доза эноксапарина 1 мг/кг два раза в день у больных с ОКС превышает необходимую для оптимального ведения больных с ОКС. Тем не менее, эффективность более низких доз эноксапарина не была оценена в рандомизированных исследованиях для лечения ОИМ. Среди пациентов, перенесших ЧКВ, применение более низкой дозы эноксапарина, чем традиционно используемые (0,5 мг/кг), было связано с уменьшением больших кровотечений [22], однако в исследовании препарата в дозе 0,5 мг/кг прекращено досрочно из-за опасений увеличения смертности (1,0 против 0,4% НФГ; ОР 3,35; 95% ДИ 0,92-12,2; $p = 0,07$).

Применение фондапаринукса у пациентов, которым выполнено ЧКВ

У пациентов, перенесших инвазивные процедуры в исследованиях OASIS, применение фондапаринукса не улучшает результаты первичной эффективности, хотя уменьшает количество массивных кровотечений [18]. Контактный путь активации, вызванный воздействием катетеров во время интервенционных процедур, является возможным объяснением увеличения количества случаев катетер-ассоциированного тромбоза при применении фондапаринукса [21]. В отличие от НФГ (и, в меньшей степени, эноксапарина), фондапаринукс не предотвращает контактную активацию свертывания крови. Таким образом, сопутствующее назначение НФГ, который блокирует контактную активацию благодаря ингибированию XIa и XIIa факторов, должно снизить вероятность развития катетер-ассоциированного тромбоза. Данные исследований OASIS подчеркивают важность адьювантного использования НФГ. В целом, в исследованиях OASIS ЧКВ было проведено 6 634 пациентам, 612 из которых открыто получали НФГ во время процедуры. Это практически ликвидировало возникновение катетерного тромбоза. Нерешенным вопросом является подбор оптимальной дозы добавочного болюса НФГ при ЧКВ у больных, леченных фондапаринуксом. Этот вопрос будет решаться в рамках исследования FUTURA (The Fondaparinux Trial with unfractionated heparin during Revascularization in Acute Coronary Syndromes) — клиническое исследование OASIS-8, в котором пациенты с ОКС, получающие фондапаринукс при ранней инвазивной стратегии, будут рандомизированы (слепым методом) для получения рекомендованных к применению низких доз гепарина под контролем АЧТВ или эмпирической дозы (50–60 МЕ/кг). Привлекательной альтернативой применению НФГ может быть использование бивалирудина, изучение которого показало безопасность и эффективность при назначении больным ОКС при ЧКВ [23, 24]. В исследованиях бивалирудин использовался в качестве монотерапии. При его приеме отмечалось уменьшение больших кровотечений (по сравнению с НФГ/эноксапарином и ингибиторами

Пb/IIIa рецепторов гликопротеина) без снижения клинической эффективности.

Также продолжается исследование SWITCH III (Switching From Fondaparinux to Bivalirudin or Unfractionated Heparin in ACS Patients Undergoing PCI).

Обзор за 5 лет

Для лечения больных с ОКС используется несколько препаратов. Для ведения пациентов с ОКС без элевации сегмента ST Американской ассоциацией сердца/Американским колледжем кардиологии рекомендуется применение фондапаринукса (класс рекомендаций 1A) как при инвазивной, так и консервативной тактике (не одобренные FDA по этому показанию) [25]. Европейское общество кардиологов рекомендовало применение фондапаринукса в качестве предпочтительного антикоагулянта, когда делается выбор между инвазивной и консервативной стратегией (одобрен Европейским агентством по оценке лекарственных средств [ЕМЕА]) по этому показанию) [26]. Мы ожидаем, что фондапаринукс заменит эноксапарин как антикоагулянт первого выбора во всем мире для ведения пациентов с ОКС без элевации сегмента ST. У пациентов, требующих немедленного вмешательства (например, при кардиогенном шоке), наиболее предпочтительным антикоагулянтом по-прежнему будет НФГ. Также будет использоваться бивалирудин [23]. Для пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST применение как фондапаринукса, так и эноксапарина будет иметь значение в фармакологической реперфузии, однако как НФГ, так и бивалирудин более предпочтительны при ЧКВ [24]. Увеличивается значение отрицательных последствий кровотечения у больных с ОКС. Хотя при применении фондапаринукса и бивалирудина геморрагические осложнения становятся менее важной проблемой, фактически нет основанной на доказательной базе стратегии ликвидации последствий применения этих препаратов в случае сильного кровотечения. Следовательно, большая часть научных исследований в данном направлении в ближайшем будущем будет посвящена разработке антитромботических препаратов, сохраняющих или повышающих эффективность при минимизации риска развития кровотечения. Хотя факторы Ха и IIa (тромбин) остаются главной мишенью для новых антикоагулянтов, разработка новых препаратов будет определяться в первую очередь их безопасностью и простотой использования, а не факторами, которые они ингибируют. Таким образом, при дальнейших фармацевтических разработках основное внимание будет уделяться препаратам с предсказуемой реакцией на дозы (отпадет необходимость в лабораторном мониторинге), удобными в назначении (например, пероральные и длительного действия) и имеющими отличные характеристики безопасности.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается при поддержке компании ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина». AXTR/10/UA/31.05.2010/3540

острый коронарный синдром

Где
эффективность

арикстра™
фондапаринукс

встречается
с безопасностью

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

Без контроля числа тромбоцитов

¹ Арикстра™ противопоказана пациентам с клиренсом креатинина <20 мл/мин, при установленной аллергии к действующему веществу, при активном клинически значимом кровотечении и остром бактериальном эндокардите

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»: 03038, г. Киев, ул. Линейная, 17, тел.: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-86 www.gsk.com

Регистрационное свидетельство № UA/6804/01/01, № UA/6804/01/02 AXTR/01/UA/08.02.2010/3097



GlaxoSmithKline

КОРВИТИН®

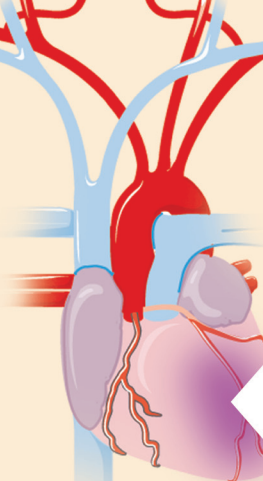
ВОДОРАСТВОРИМАЯ ФОРМА КВЕРЦЕТИНА



Скорая помощь при ИНСУЛЬТЕ и инфаркте!



**НОРМАЛИЗАЦИЯ
ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ
ГЕМОДИНАМИКИ**



**УМЕНЬШЕНИЕ ОБЪЕМА
НЕКРОТИЗИРОВАННОГО
МИОКАРДА И УСИЛЕНИЕ
РЕПАРАТИВНЫХ
ПРОЦЕССОВ**

ПОКАЗАНИЯ:

- ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки
- инфаркт миокарда
- острое нарушение коронарного кровообращения
- реперфузионный синдром при хирургическом лечении облитерирующего атеросклероза брюшной аорты и периферических артерий



**ЗАО НПЦ "БОРЩАГОВСКИЙ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД"**

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17
Тел.: (+38 044) 205-41-23 (консультации)
<http://www.bhfz.com.ua>

Новые аспекты нейропротекции в острый период ишемического инсульта

Вступление

Среди всех острых нарушений мозгового кровообращения наиболее распространенные ишемические инсульты (ИИ) (тромботические и эмболические). Соотношение частоты ишемического инсульта к геморрагическому в Украине составляет в среднем 4 : 1 и остается относительно на стабильном уровне. Большинство больных, перенесших инсульт, — люди старше 65 лет. Вместе с тем прослеживается тенденция к омоложению мозгового инсульта. В частности, в молодом возрасте (до 45 лет) частота ИИ составляет 5-10% среди инсультов всех возрастных категорий [27]. В нашей стране, согласно данным центра медицинской статистики МЗ Украины, около 35,5% инсультов возникает у лиц трудоспособного возраста [3]. Поэтому среди выживших больных с последствиями инсульта прослеживается четкая тенденция к нарастанию инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста, которые перенесли ишемический его вариант. Большинство из них не возвращаются к нормальной жизни, а одна треть — нуждается в посторонней помощи для самообслуживания. Инсульт является второй по частоте причиной смерти в мире [18]. Смертность от мозгового инсульта в Украине в 2007 г. составила 95 случаев на 100 тыс. жителей, от ИИ — 45,2 случая на 100 тыс. населения [8].

Таким образом, мозговой инсульт продолжает оставаться одной из важных медико-социальных проблем, которая вышла за рамки медицинской науки и практики.

В патофизиологическом процессе постишемических нарушений в период от окклюзии церебральной артерии до необратимого поражения нейронов существует несколько звеньев для эффективного терапевтического воздействия. Среди них выделяют два важнейших этапа, которые разворачиваются последовательно:

- дефицит локального мозгового кровотока, энергии и формирование фокальной церебральной ишемии;
- патофизиохимические и молекулярные реакции, обусловленные ишемическим и воспалительным каскадом.

Дефицит энергии и активация фосфолипаз при ишемии приводят к разрушению мембран нейронов и, в конечном счете, к их гибели [38]. Именно поэтому учет динамических ранних клеточных реакций, являющихся следствием ишемии (снижение pO_2 , уровня глюкозы, АТФ, нарастание содержания ионов кальция в цитоплазме нейронов)

и отсроченных патофизиохимических, воспалительно-метаболических нарушений, происходящих в ишемизированной ткани мозга (пенумбре), и на этой основе разработка методов эффективного терапевтического воздействия на различные взаимосвязанные звенья так называемого ишемического каскада привлекают все большее внимание неврологов и специалистов других медицинских специальностей.

Для восстановления функционирования нейронов в зоне ишемической полутени, в которой критически снижен уровень кровотока, а фракция экстракции кислорода высокая и отсутствуют структурные изменения нейронов, наиболее эффективным методом в ранний период после развития инсульта является реканализация инфарктзависимой церебральной артерии (ИЗЦА), то есть тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена [19]. Однако восстановление/усиление мозговой перфузии с помощью тромболитизиса ограничивается наличием значительных противопоказаний, высоким риском геморрагических осложнений, необходимостью надежной верификации вида инсульта и проведения не только КТ или МРТ-исследования, но и МРТ-изображений в ДВ- и ПВ-режимах [2, 11, 15].

Поэтому наряду с совершенствованием организационных мероприятий, внедрением ТЛТ в рутинную клиническую практику лечения острого ишемического инсульта (ОИИ) в последние десятилетия интенсивно разрабатываются методы метаболической коррекции патофизиохимических нарушений, обусловленных ишемией и реперфузией, медикаментозной защиты нейронов и восстановления функции пораженной ткани мозга, то есть методы, направленные на предупреждение распространения деструктивных процессов вследствие активации катаболических ферментов ишемического каскада и провоспалительных реакций.

Концепция фармакологической нейропротекции

Медикаментозная нейропротекция или защита нейронов от повреждающего действия ишемического каскада, нейрональной «смерти» на клеточном и молекулярном уровнях или коррекция его последствий имеет важное самостоятельное значение как одно из направлений

интенсивной терапии ОИИ. Она основана на различных эффектах:

- стабилизации функции клеточных мембран, массивная деполяризация которых считается основным критерием необратимого поражения клеток;
- угнетении глутаматно-кальциевой эксайтотоксичности и других клеточных реакций;
- воздействии на оксидантный стресс нейронов – один из универсальных механизмов поражения ишемизированной ткани мозга и на другие компоненты ишемического и воспалительного каскада [20].

Главной мишенью атаки терапевтического воздействия с помощью тромболизиса и/или нейропротекции является ишемическая полутень.

На сегодня именно концепции ишемического и воспалительного каскада определили смещение акцентов исследования патофизиологии ИИ от изучения гемодинамических нарушений и метаболических эффектов на углубленное исследование роли патофизиохимических процессов, клеточных реакций, молекулярных механизмов в повреждающем действии ишемизированной ткани мозга, в формировании в первые 6 часов после развития инсульта и «доформировании» (в течение 24-48 часов) очага инфаркта [23, 24]. Поэтому защиту ткани мозга необходимо проводить и в отсроченный период, то есть вне узких рамок 6-часового терапевтического окна. Это может открыть новые терапевтические возможности в лечении острых ишемических нарушений мозгового кровообращения.

Отсроченное повреждение нейронов ишемической полутени проявляется патофизиохимическими процессами, провоспалительным ответом ткани мозга на образование ишемического очага. Нарушения проявляются активацией катаболических мембранных ферментов – фосфолипаз, особенно Ca^{2+} -зависимой фосфолипазы A_2 и С, липоксигеназ и циклооксигеназ, которые вызывают гидролиз фосфолипидов клеточных мембран и стимулируют освобождение свободных жирных кислот – арахидоновой кислоты [40]. Она высвобождается из мембранных фосфолипидов двумя путями: фосфатидилхолин → арахидоновая кислота (катализируется ферментом фосфолипазы A_2); фосфатидилинозит → арахидоновая кислота (при участии фосфолипазы С). Метаболизм арахидоновой кислоты запускает различные реактивные окислительные процессы [26, 40]. В частности, превращение ее по циклооксигеназному пути ферментом циклооксигеназой (ЦОГ-2) или по липоксигеназному пути, который катализируется ферментом 5-липоксигеназой приводит к образованию высокоактивных биологических субстанций: простагландины (ПГ), простагланлины, тромбоксаны (ТХ) и лейкотриены (ЛТ). Все они являются локальными гормонами. ЛТ обладают выраженным проагрегантным и хемоаттрактантным действием, способствуют резкому повышению свободнорадикальных процессов с образованием активных форм кислорода (гидроксил-радикал, монооксид азота и продукт их взаимодействия – пероксинитрит), которые повреждают структуру и функцию нервных клеток, запускают апоптоз [42]. Именно эндогенная активация свободнорадикального окисления и накопление цитозольного кальция вызывают

повышение активности протеолитических ферментов, приводящих к нарушению цитоскелета клетки, активацию проапоптотических ферментов (каспаз) [14].

Активированная ишемией микроглия, астроциты, нейроны усиливают высвобождение провоспалительных медиаторов (IL-1, IL-6, TNF- α), повышают продукцию острофазных белков (С-реактивный белок), стимулирует синтез токсических соединений (ЛТ, ТХ A_2 , ПГ), которые потенцируют локальное воспаление. Внутриклеточное накопление Ca^{2+} вызывает образование оксида азота из L-аргинина и молекулярного кислорода, активацию ключевого медиатора воспаления – индуцибельной NO-синтазы (iNOS), играющей важную роль в отсроченном повреждении ткани мозга при церебральной ишемии [16, 45].

Таким образом, ОИИ – это динамический процесс, патофизиология которого определяется сочетанием разных патофизиохимических превращений, молекулярных реакций, определяющих формирование инфарктного очага и в значительной мере течение и исход заболевания. И хотя в каждом конкретном случае нельзя надежно предвидеть вклад каждого из этапов ишемического каскада в гибель нейронов ишемической полутени путем апоптоза, понимание их конкретизирует наши представления об эндогенных механизмах защиты, возможностях определения мишеней терапевтического воздействия и основных направлений терапии в остром периоде ИИ.

Как уже указывалось, на этапе ранних обратимых проявлений ишемического каскада наиболее эффективной нейропротекцией является восстановление или усиление перфузии с помощью тромболизиса [31]. Однако в реальной клинической практике такая медицинская помощь оказалась трудно осуществимой задачей, поскольку большинство больных поступают в стационар в лучшем случае через 6-12 часов после появления первых симптомов инсульта. Поэтому при выборе терапевтической стратегии усилия неврологов должны быть активнее направлены и на коррекцию отсроченного повреждения нейронов ишемизированной ткани мозга для предотвращения гибели слабо функционирующих нейронов, предупреждения избыточного образования арахидоновой кислоты и ее патогенных производных.

Однако длительный поиск нейропротекторных препаратов, направленно влияющих на биохимические механизмы ишемического каскада, ингибирующих деструктивные процессы в ткани мозга, не обеспечил однозначных позитивных результатов. Многие средства с заявленной нейропротекторной активностью, положительно оцененные в экспериментальных исследованиях, в клинических испытаниях фазы II и III их использование себя не оправдало в связи с выраженными побочными действиями или неэффективностью [2, 13, 35]. По-видимому, этим можно объяснить тот факт, что на сегодня не существует клинически приемлемой нейропротекторной программы терапии ОИИ, которая достоверно подтверждала улучшение исхода заболевания на фоне применения нейропротекторных препаратов [19].

Вместе с тем концепция нейрональной протекции вызывает неослабевающий интерес и привлекательность у врачей. Более того, медикаментозная нейропротекция

имеет важное самостоятельное значение как одно из направлений интенсивной терапии ОИИ.

В настоящее время появились новые фармакологические препараты, эффекты которых связаны с комплексным нейропротекторным действием на нейроны ишемизированной ткани головного мозга, обладающие свойствами мембранопротекторов и антиоксидантов. К таким средствам относится нетоксичный биофлавоноид кверцетин, который воздействует на активность ферментов (фосфолипаза A_2 , С, липоксигеназа, ЦОГ), стимулирующих гидролиз фосфолипидов клеточных мембран доарахидоновой кислоты, влияет на процессы перекисного окисления липидов, уменьшает продукцию свободных радикалов, стабилизирует метаболизм системы оксида азота.

Кверцетин – кардиопротектор с мембраностабилизирующими свойствами

Кверцетин – 3, 5, 7, 3', 4'-пентаоксифлавонагликон флавоноидного гликозида рутина. Это кристаллическое вещество, растворимое в щелочных растворах и почти не растворяется в воде. Созданная на основе известного биофлавоноида кверцетина новая лекарственная форма водорастворимый кверцетин – Корвитин для инъекций производства ЗАО НПУ «Борщаговский ХФЗ» быстрее растворяется в воде, пригодный для внутривенного введения. Корвитин является комплексом кверцетина с пovidоном – 0,5 г, порошок лиофилизированный (1 флакон 0,5 г). С помощью Корвитина осуществляется интенсивное торможение катаболических ферментов, нарушающих структуру фосфолипидов клеточных мембран при ишемии/реперфузии миокарда [10].

Механизм лечебного действия биофлавоноида кверцетина и обобщенные данные об ингибирующем действии его на активность основных ферментов детально анализируются в недавно опубликованных обзорах [6, 33]. Важным является тот факт, что биофлавоноиды не вызывают значительного угнетения жизненно важных ферментов [9].

Первый клинический опыт использования кверцетина при остром инфаркте миокарда касался назначения его в форме гранул, таблеток. Однако пероральный прием не обеспечивал оптимальной терапевтической концентрации препарата в крови. Поэтому группой украинских исследователей, клиницистов и фармакологов на основе биофлавоноида кверцетина была впервые в мире создана водорастворимая форма ингибитора 5-липоксигеназы, пригодная для внутривенного введения больным [7]. Биодоступность внутривенной формы кверцетина достаточно высокая, поскольку продукты ее метаболизма также обладают выраженными биологическими свойствами.

Спектр фармакологических эффектов внутривенной формы кверцетина достаточно широкий. Они убедительно обоснованы при лечении острого инфаркта миокарда [9]. Основным в механизме кардиопротекторного эффекта является торможение активности и экспрессии катаболических (прооксидантных и протеолитических) ферментов, приводящих к нарушению структуры фосфолипидов клеточных мембран и освобождению свободных жирных кислот, что определяет мембраностабилизирующее действие

препарата. Корвитин стойко блокирует липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, предотвращает образование биологически активных молекул ЛТ, что определяет его противовоспалительные свойства [17]. Он угнетает липоксигеназы гораздо сильнее, чем циклооксигеназы [30]. Препарат тормозит образование фосфатидилинозита, поддерживает его оптимальный уровень, ингибирует протеинкиназу С и кальмодулинзависимую протеинкиназу, которые участвуют в реакции фосфорилирования белков внутри клеток, влияют на активность внутриклеточных ферментов и реализацию клеточного ответа [21].

Важным механизмом действия кверцетина является свойство влиять на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в условиях ишемии миокарда, уменьшать продукцию свободных радикалов кислорода, повышать уровень системы ферментативной и неферментативной антиоксидантной защиты крови, что определяет его большой антиоксидантный потенциал [1].

Корвитин оказывает стабилизирующее действие на систему оксида азота при ишемии/реперфузии миокарда: стимулирует или сохраняет активность эндотелиальной NO-синтазы, ингибирует активность iNOS [37] – ключевого медиатора воспаления, замедляет апоптотический процесс [9].

Важную роль в воздействии на ишемию ткани головного мозга и миокарда имеет описанный антикоагулянтный эффект кверцетина, обусловленный ингибированием каталитической активности тромбина и реакции связывания фибриногена [5]. Кроме того, препарат предотвращает повышение содержания внутриклеточного Ca^{2+} в тромбоцитах, тормозит их адгезию и агрегацию, улучшает микроциркуляцию, предотвращает внутрисосудистое тромбообразование [7].

Таким образом, согласно данным литературы, основными протекторными механизмами кверцетина являются мембраностабилизирующий, антиоксидантный, антикоагулянтный, антиагрегантный и антиапоптотический эффекты.

Учитывая тот факт, что ИИ – мультидисциплинарная проблема, а этиологические и патогенетические механизмы его развития практически сходные с ишемической болезнью сердца, мы считали обоснованным и целесообразным применение нейропротектора и антиоксиданта Корвитина в лечении ОИИ.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость внутривенной формы кверцетина – Корвитина в разных дозировках при лечении больных с острым среднетяжелым и тяжелым ИИ.

Материал и методы исследования

Проведено открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование, которое включало 84 больных (44 мужчины и 40 женщин) в возрасте 40–64 лет (средний возраст – $52,0 \pm 5,7$ года) с ОИИ, госпитализированных в клинику нервных болезней в сроки до 12 часов от начала заболевания (из них 52% – в сроки до 6 часов).

Методом случайной выборки в порядке поступления больных в клинику было сформировано две группы. Основная группа состояла из 48 пациентов (25 мужчин и

23 женщины) в возрасте 44-63 лет (средний возраст — $55,2 \pm 5,3$ года). Сразу после рандомизации им дополнительно к стандартной терапии назначали согласно разработанной схеме водорастворимую форму кверцетина. Контрольную группу составили 36 больных (19 мужчин и 17 женщин) в возрасте 40-64 лет (средний возраст — $54,2 \pm 5,5$ года), получавших только стандартную терапию.

Диагноз ОИИ устанавливали на основании данных неврологической клиники, полученных до рандомизации критериев нейровизуализации и в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 18-65 лет; клинический диагноз ОИИ, верифицированный данными КТ/МРТ-исследования; тяжесть неврологического дефицита по шкале Национального института здоровья — NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) ≥ 9 и ≤ 16 баллов; рандомизация в пределах ≤ 12 часов после появления первых симптомов инсульта; письменное информированное согласие пациента или его законного представителя на участие в исследовании.

Критерии не включения: пациенты с геморрагическим инсультом; тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS < 9 и > 16 баллов; наличие преморбидной функциональной несостоятельности (> 1 балла по модифицируемой шкале Рэнкина — мШР [Modified Rankin Scale]); артериальная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст.); брадикардия (ЧСС < 50 уд./мин); декомпенсированный сахарный диабет; наличие сопутствующих декомпенсированных соматических заболеваний; прием нерекомендуемых препаратов; злоупотребление алкоголем; участие в любом другом исследовании.

При лечении больных основной группы оценивалась эффективность трех доз внутривенной формы кверцетина — Корвитина.

Первая схема предполагала использование препарата в дозе 4 г/курс в течение 5 суток: начальная доза составляла 0,5 г, разведенного в 50 мл изотонического раствора NaCl, продолжительность инфузии — 30-45 минут. Введение повторяли через 2 и 12 часов в той же дозе. На 2-е и 3-е сутки препарат вводили дважды в дозе 0,5 г с интервалом 12 часов, на 4-е и 5-е сутки — однократно в дозе 0,25 г/день.

Согласно *второй схеме лечения*, водорастворимый кверцетин (Корвитин) назначали в курсовой дозе 7 г/курс в течение 10 дней: начальную дозу 0,5 г вводили сразу после госпитализации, введение повторяли через 2 и 12 часов; на 2-е и 3-е сутки препарат вводили дважды в дозе 0,5 г с интервалом 12 часов. В период с 4-х по 10-е сутки препарат назначали в дозе 0,5 г/день однократно.

Третья схема терапии предполагала дозу внутривенной формы кверцетина 10,5 г/курс в течение 10 дней: начальная доза составляла 0,5 г сразу после рандомизации; введение повторяли через 2 и 12 часов; в период со 2-х по 10-е сутки препарат назначали в дозе 0,5 г дважды в день с интервалом 12 часов.

Применяемые схемы лечения с использованием Корвитина назначали в дополнение к стандартной терапии, которая включала: инфузии пентоксифиллина — 2 мл 5% раствора внутривенно капельно, аспирин (по 325 мг

в течение 2 суток, а затем по 100 мг 1 раз в сутки), гепарин в малых дозах или клексан по 2000-4000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5-7 дней при кардиоэмболическом инсульте, ингибиторы АПФ (эналаприл в дозе 5-10 мг/сут), селективные β -блокаторы (бисопролол в дозе 5 мг/сут), инсулин при стрессовой гипергликемии, антибиотики при бронхопневмонии. Больные не получали ТЛТ, им не назначали другие нейропротекторы, антиоксиданты и органические нитраты.

В амбулаторный период пациенты получали аспирин по 100 мг/сут, дипиридамол по 0,025 г два раза в сутки, поддерживающие дозы гипотензивных средств.

Специальное неврологическое обследование проводили исходно при рандомизации, а затем на 6-й и 11-й день (после парентерального введения препарата), по окончании лечения на 21-й день, а также на 60, 90 и 120-й день. Оно включало оценку субъективных данных, неврологического статуса по отдельным шкалам: шкала тяжести инсульта NIHSS; мШР для оценки функциональной несостоятельности, степени инвалидности; Бартел индекс (БИ) (Barthel Index) для оценки общей функциональной независимости, а также использовали глобальный тест (ГТ) с учетом комбинации показателей шкалы NIHSS, мШР, БИ. Локализацию и размер ишемического очага верифицировали с помощью КТ/МРТ-исследования головного мозга, которые выполняли при поступлении до рандомизации и при необходимости в динамике в стандартных T₁-, T₂-режимах.

Для оценки неспецифического противовоспалительного эффекта водорастворимого кверцетина и его ингибирующего влияния на механизмы нейронального повреждения исследовали маркеры острофазного воспаления (С-реактивный протеин [С-РП], IL-6) и маркеры повреждения — нейроспецифические белки (протеин — S-100, нейроспецифическую энолазу — НСЭ). Иммунобиохимические анализы проводили после рандомизации, а также на 10-й и 21-й день наблюдения у 28 пациентов (у 18 — на фоне лечения кверцетином, у 10 — на фоне стандартной терапии) в сертифицированной лаборатории иммунологии. Нейроспецифические белки (НСБ) и маркеры воспаления определяли в сыворотке крови. С-РП исследовали иммунотурбидиметрическим методом, IL-6, протеин S-100 и НСЭ — иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа (ИФА).

Активность свободнорадикальных окислительных процессов определяли у 43 больных на фоне применения Корвитина, у 29 — на фоне стандартной терапии по содержанию продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов (ДК) и веществ, активных в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активных веществ — малонового диальдегида — МДА). Состояние эндогенной антиоксидантной защиты оценивали по активности внутриклеточного фермента — супероксиддисмутазы (СОД). Содержание показателей ДК определяли в плазме крови, а МДА и СОД — в эритроцитах. Исследования проводили в первый день при рандомизации, а затем на 10-й и 21-й день.

Эффективность лечения водорастворимым кверцетином основывалась на оценке эффективности по отдельным

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

шкалам (NIHSS, мШР, БИ) и по величине риска смертности в сравнении со стандартной терапией. Критерием благоприятного исхода лечения считали достижение на фоне терапии показателя по мШР 0-2 балла, неблагоприятного исхода – величину 3-5 баллов или смерть. Степень дезадаптации пациента определяли согласно БИ: минимальная (≥ 95 баллов); умеренная (94-75 баллов); средняя (74-50 баллов); тяжелая (< 50 баллов). Однако оценка результатов одной шкалы дает лишь частичную информацию о клиническом выздоровлении от инсульта. Поэтому первичной целью исследования было определение эффективности применения внутривенной формы кверветина для процесса неврологического выздоровления на 90-й и 120-й день, базирующегося на комбинации показателей шкалы тяжести инсульта NIHSS и мШР: высокая эффективность – уменьшение неврологического дефицита по NIHSS > 4 баллов и восстановление жизнедеятельности по мШР > 1 балла; умеренная – уменьшение соответственно на 4 и 1 балл; отсутствие эффекта – уменьшение неврологического дефицита < 4 баллов по NIHSS и отсутствие динамики по мШР. Для оценки общего показателя восстановления функции использовали ГТ.

Статистический анализ данных проведен с использованием стандартных методик оценки отличий в сравниваемых группах с помощью непараметрических тестов с применением программ Microsoft Excel 2003 и SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), а также метода обобщающих оценочных уравнений (Generalized Estimating Equations – GEE). С целью проверки гипотезы о разнице выборов (групп больных) использовали критерий Вилкоксона, Mann-Whitney U-test, t-тест. Разницу считали статистически достоверной при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный промежуточный анализ лечения больных с использованием Корвитина выявил недостаточную эффективность применения 1-й схемы терапии. По этой причине пациенты первой подгруппы ($n = 7$) в дальнейшем были исключены из основной группы. Поэтому окончательное количество обследованных основной группы составил 41 больной, из них 20-ти пациентам назначали 2-ю схему лечения, 21-му – 3-ю. Пациенты подгрупп были сопоставимы по основным демографическим, клиническим характеристикам и результатам терапии. В связи с этим в дальнейшем они анализируются в одной основной группе «Корвитин».

В исходном состоянии между пациентами основной и контрольной групп не наблюдалось явных различий по основным клиническим параметрам, локализации инфарктного очага, объема неврологического дефицита (табл. 1). Поэтому статистическое сравнение показателей исследуемых групп является корректным.

Полный 120-дневный протокол обследования завершили 75 (97,4%) из 77 пациентов: в 1 (1,3%) случае была ранняя смерть (первые 2 недели), еще в одном – фатальный исход на 60-й день наблюдения.

Анализ динамики среднего клинического балла в группах в процессе лечения показал, что статистически

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп больных по основным клиническим признакам, локализации инфарктного очага и объема неврологического дефицита до начала лечения

Признак	Группа Корвитина (n = 41)	Группа стандартной терапии (n = 36)
<i>Сосудистый бассейн</i>		
каротидный	31 (75,6%)	27 (75,0%)
вертебрально-базилярный	10 (24,4%)	9 (25,0%)
<i>Пораженное полушарие</i>		
правое	9 (21,9%)	10 (27,8%)
левое	15 (36,6%)	13 (36,1%)
оба полушария	7 (17,1%)	4 (11,1%)
ствол головного мозга	4 (9,8%)	4 (11,1%)
<i>Локализация инфарктного очага</i>		
субкортикальная	12 (29,3%)	11 (30,6%)
капсулярная	19 (46,3%)	16 (44,4%)
таламус	3 (7,3%)	2 (5,6%)
ствол	7 (17,1%)	7 (19,4%)
<i>Патогенетический подтип инсульта</i>		
атеротромботический	33 (80,5%)	19 (80,6%)
кардиоэмболический	8 (19,5%)	7 (19,4%)
<i>Объем неврологического дефицита (M $\pm$ SD)</i>		
шкала NIHSS	10,1 $\pm$ 1,14 (9-14)	10,6 $\pm$ 2,0 (9-15)
мШР	4,0 $\pm$ 0,62 (3-5)	3,8 $\pm$ 0,74 (3-5)
БИ	53,6 $\pm$ 15,4 (30-75)	55,1 $\pm$ 17,8 (30-75)

значимое согласно критерию Вилкоксона уменьшение средней суммы баллов по шкале NIHSS наступало на 6-й день в обеих группах (рис. 1). При этом степень восстановления неврологических функций у больных исследуемых групп была разной: в группе Корвитина средний бал неврологического дефицита снижался до $5,4 \pm 1,74$ балла, а в группе стандартной терапии – до $7,4 \pm 2,28$ балла ($p < 0,05$). Тенденция к уменьшению клинического балла сохранялась на 11-й день, достигала максимальных значений к концу курса стационарного лечения на 21-й день. При этом сохранялись статистически значимые различия между темпами восстановления неврологических функций у больных основной группы и стандартной терапии.

Статистическое сравнение регресса неврологического дефицита выявило не только опережение темпа

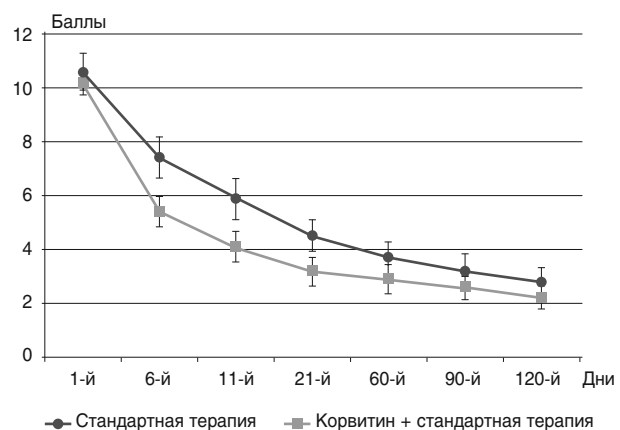


Рис. 1. Динамика среднего балла неврологического дефицита по шкале NIHSS у больных с ОИИ на фоне лечения разными методами

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

восстановления нарушенных функций у больных, леченных Корвентином, но и достоверную разницу между объемом неврологического дефицита по шкале NIHSS в группах сравнения, начиная с 6-го по 21-й день наблюдения. Таким образом, неврологический/функциональный результат на 21-е сутки наблюдения был лучшим у больных основной группы Корвентина по сравнению со стандартной терапией.

Проспективное наблюдение за больными на 60, 90 и 120-й дни не выявило существенных различий в темпах регрессирования неврологического дефицита, отсутствовали также достоверные различия между средним количеством баллов по шкале NIHSS у больных основной и контрольной групп ($p > 0,05$).

В исходном состоянии в исследуемых группах не было пациентов с фоновыми показателями по мШР 0-2 балла. Преобладали больные с функциональной несостоятельностью, поскольку балл мШР был в диапазоне 3-5. На фоне лечения балл мШР статистически значимо уменьшался у больных основной и контрольной групп. При этом в случаях инсульта средней степени тяжести благоприятный исход (достижение 0-2 баллов по мШР) на 21-й день лечения зарегистрирован в группе Корвентина у 82,9%, стандартной терапии — у 77,8% случаев ($p > 0,05$). Что касается больных с тяжелым инсультом с фоновой функциональной несостоятельностью по мШР 4-5 баллов, то восстановление нарушенных функций у них более значимо наступало на фоне терапии с использованием Корвентина.

Функциональные возможности больных, оцениваемые по БИ, в обеих группах до лечения соответствовали дезадаптации средней степени. Анализ функционального исхода лечения показал, что на 90-й и 120-й дни в группе Корвентина выявлен более значимый прирост доли пациентов, которые не требовали посторонней помощи при выполнении жизненно необходимых функций (БИ ≥ 95 баллов) (рис. 2).

Таким образом, проведенный клинический и статистический анализ результатов отдельных шкал свидетельствует о меньшей выраженности неврологических нарушений, более высоком уровне функциональных возможностей пациентов в группе Корвентина по сравнению с группой стандартной терапии на 21-й день и особенно на 90-й и 120-й дни наблюдения (рис. 1 и 2).

Сравнение терапевтической эффективности разных методов лечения больных по шкале NIHSS и мШР показало, что более эффективным, хотя и статистически незначимым, было применение парентерального кверцетина — Корвентина в сочетании со стандартной терапией: высокая эффективность на 21-й день лечения наблюдалась у 90,4% обследованных, на 90-й день — у 92,8% случаев; в группе стандартной терапии высокая эффективность выявлялась соответственно у 78,9 и 84,1 % случаев.

Более информативную оценку эффективности Корвентина в лечении ОИИ мы получили в результате анализа параметров неврологического, общего функционального исходов, выраженных комбинацией эффектов трех шкал [41]: NIHSS ≤ 1 балла, мШР ≤ 1 балла, БИ ≥ 95 баллов — ГТ, поскольку он позволяет определить общий показатель восстановления функций пациента с инсультом (табл. 2).

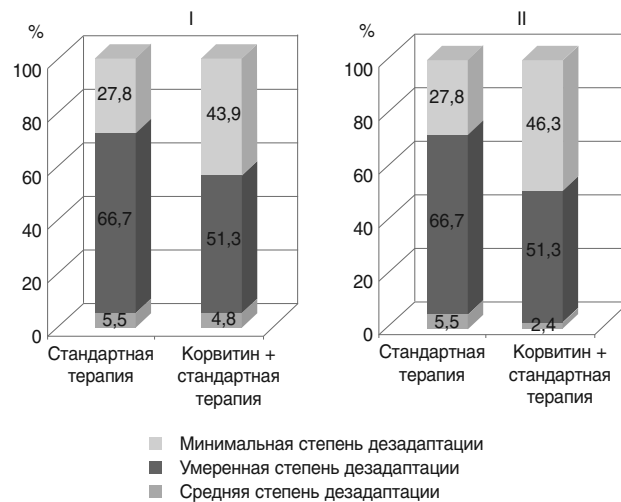


Рис. 2. Функциональный исход (%) по данным БИ у больных с ОИИ на 90-й (I) и 120-й (II) дни наблюдения

Как видно из приведенных в таблице 2 данных, терапия с использованием водорастворимого кверцетина — Корвентина сопровождалась более высоким общим показателем восстановления функций через 90 дней (отношение шансов [ОШ] 1,3801; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,10-1,52; $p < 0,05$). Общее восстановление функций достигнуто у 26,8% пациентов по сравнению с 19,4% больных, получавших стандартную терапию ($p < 0,05$).

Статистическое сравнение общего показателя восстановления функций в группах пациентов, получавших разные курсовые дозы Корвентина (7 и 10,5 г), продемонстрировало сходные клинические результаты на 90-й день наблюдения: 30,0% — в группе Корвентина 7 г/курс лечения (ОШ — 1,543; 95% ДИ 1,28-1,75; $p < 0,05$); 23,8% — в группе 10,5 г/курс терапии (ОШ — 1,2248; 95% ДИ 1,03-1,34; $p < 0,05$). Таким образом, анализ выборки пациентов, получавших Корвентин в дозе 7 и 10,5 г/курс, не установил значимых различий между общим показателем полного восстановления функций у них на 90-й день наблюдения ($p < 0,05$). Вместе с тем показатель полного восстановления функций больных с разным дозовым режимом приема Корвентина достоверно отличался от аналогичного параметра пациентов, получавших стандартную терапию (19,4%). При использовании внутривенного кверцетина в дозе 4 г/курс положительный терапевтический эффект отсутствовал.

Таблица 2. Общий показатель восстановления функций у больных с ИИ через 90 дней от начала наблюдения

Используемая доза Корвентина, г	Общий показатель восстановления функций				
	Корвентин, %	Стандартная терапия, %	ОШ	95%, ДИ	p
Корвентин 7 г/курс лечения (n = 20)	30,0	19,4	1,543	1,28-1,75	< 0,001
Корвентин 10,5 г/курс лечения (n = 21)	23,8	19,4	1,2248	1,03-1,34	< 0,05
Общий показатель (n = 41)	26,8	19,4	1,3801	1,10-1,52	< 0,05

Следовательно, терапия ОИИ с внутривенным применением водорастворимой формы кверцетина – Корвитина в течение первых 12 часов после развития симптомов у пациента повышает вероятность полного восстановления неврологических функций через 3 месяца от начала наблюдения.

Мы также провели оценку влияния терапии на маркеры воспаления у 28 пациентов в остром периоде ИИ, из которых 18 лечились Корвитином, 10 – стандартной терапией. Отмеченное увеличение исходного уровня провоспалительных цитокинов в крови (с максимальным повышением концентрации в течение первых 5-7 суток и последующим снижением содержания на вторую неделю) отражает патофизиологию процесса воспаления в ткани мозга в ответ на ишемию. На фоне терапии кверцетином с 10-го по 21-й день прослеживалась тенденция к стабилизации уровня IL-6 – ключевого провоспалительного цитокина. В то же время в группе стандартной терапии содержание IL-6 за этот период наблюдения сохраняло тенденцию к возрастанию.

Один из механизмов повреждающего действия цитокинов после фокальной ишемии – инициация и усиление острой фазы стрессовой реакции, в частности увеличение концентрации С-РП. Мы выявили незначительное повышение показателя острофазного воспалительного ответа – С-РП в первые дни после развития инсульта, которое сменялось снижением на 10-е сутки лечения. Причем степень снижения концентрации С-РП в группе Корвитина была более значительной по сравнению с группой стандартной терапии и составила 45,9% против 31,8%.

Локальное воспаление, как и реакции оксидантного стресса, замыкают порочный круг формирования сосудистой мозговой недостаточности и, по данным многочисленных исследований, репрезентируют один из ключевых патофизиологических механизмов вторичного повреждения ткани головного мозга [32, 36]. Поэтому даже выявленную тенденцию к ограничению постишемического воспаления на 10-е сутки можно трактовать как проявление нейропротекторных свойств препарата Корвитина.

Известно, что критерием повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) является повышение в периферической крови и спинномозговой жидкости специфических для нервной ткани белков или антигенов, в частности НСЭ и S-100, которые маркируют соответственно нейроны и глию. В ранее опубликованных работах описана корреляционная связь между содержанием некоторых НСБ и размерами инфаркта головного мозга, а также его клиническими последствиями [34, 12, 22]. Поэтому НСБ могут служить уникальными маркерами повреждения мозговой ткани и их используют в качестве критерия оценки эффективности нейропротекторной терапии. Согласно нашим данным, на 2-й день после инсульта с пиком на 3-й отмечался рост концентрации S-100, что отражало динамику высвобождения маркера повреждения астроглии после сосудистой катастрофы и являлось патогенетически обусловленным [43].

В группе больных, принимавших Корвитин, отмечались более низкие концентрации S-100 на 3-е сутки после инсульта по сравнению с теми, кто принимал

стандартную терапию – $0,79 \pm 0,07$ нг/мл и $0,63 \pm 0,05$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$). Большее и достоверное различие в уровне глиального антигена наблюдалось на 10-е сутки – $0,64 \pm 0,06$ нг/мл и $0,42 \pm 0,05$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о более эффективной репарации ГЭБ и уменьшении степени глиального повреждения на фоне приема Корвитина и, таким образом, косвенно подтверждает вторичное протективное действие препарата.

Средние показатели концентрации НСЭ на фоне лечения с использованием водорастворимого кверцетина на протяжении всего периода наблюдения практически сохранялись на уровне нормальных значений, лишь с тенденцией к повышению на 3-е сутки после сосудистой катастрофы. В то же время средние значения концентрации нейронального антигена у больных группы стандартной терапии были выше нормы и превышали показатели пациентов группы Корвитина: на 3-е сутки – $8,5 \pm 0,98$ нг/мл и $5,2 \pm 0,87$ нг/мл и на 10-е сутки – $8,2 \pm 0,7$ нг/мл и $4,9 \pm 0,07$ нг/мл, хотя различия не достигали статистической значимости. Это свидетельствует о недостаточном влиянии терапии на восстановление функции ГЭБ. Следует отметить, что длительная персистенция нейронального антигена, который не являлся на фоне применения Корвитина, ухудшает функциональное состояние головного мозга, создает предпосылки повторных сосудистых событий.

Статистический анализ динамики свободнорадикальных процессов в исследуемых группах на фоне терапии с использованием Корвитина показал, что на 10-й день лечения наблюдалось статистически незначимое увеличение промежуточных продуктов ПОЛ – ДК ($7,53 \pm 2,51$ мкмоль/л) и конечных продуктов – МДА ($7,98 \pm 2,22$ мкмоль/100 г мкг Нв·10⁻⁷) по сравнению с исходными данными (соответственно $7,79 \pm 2,6$ мкмоль/л и $6,94 \pm 1,61$ мкмоль/100 г мкг Нв·10⁻⁷). Аналогичная закономерность наблюдалась в группе больных, получавших стандартную терапию: на 10-й день ДК составили $6,25 \pm 3,1$ мкмоль/л, МДА – $8,77 \pm 2,13$ мкмоль/100 г мкг Нв·10⁻⁷, исходные данные – соответственно $6,16 \pm 1,83$ мкмоль/л и $8,13 \pm 3,12$ мкмоль/100 г мкг Нв·10⁻⁷. Полученные результаты можно объяснить тем, что использование Корвитина и стандартной терапии вызывало повышение церебральной перфузии за счет улучшения микроциркуляции. Последнее способствовало развитию коллатерального кровообращения, что приводило к реоксигенации ишемизированной зоны мозга и, естественно, к активации в этих условиях перекисного окисления мембранных липидов как компенсаторной реакции. Активация свободнорадикальных процессов в условиях ишемии головного мозга с/без реперфузии может возникать и по другим механизмам: стимуляцией глутаматом NMDA-рецепторов [29], дисфункцией митохондрий [44]; активацией нейрональной NO-синтазы [25] или ЦОГ-2 [28]. На 21-й день лечения применение Корвитина снижало конечные продукты ПОЛ – МДА до $7,45 \pm 2,31$ мкмоль/100 г мкг Нв·10⁻⁷, однако не инактивировало ДК – $7,79 \pm 2,60$ мкмоль/л. Показатели СОД в исследуемых группах на 10-й и 21-й дни лечения практически не изменялись и соответствовали исходным значениям – $0,05 \pm 0,02$ у.е./100 мкг Нв.

Сравнение эффективности терапии больных между группами Корвитина и стандартной терапии по изменению значений прооксидантно-антиоксидантной системы на 10-й и 21-й день лечения показало, что различия с учетом ковариационного и контрастного анализа между исследуемыми группами пациентов были незначимы.

Таким образом, динамика свободнорадикальных процессов на фоне терапии с использованием парентерального Корвитина не коррелировала с позитивными изменениями неврологического статуса. Мы объясняем это тем, что оцениваемая лишь на основании исследования одного внутриклеточного фермента СОД антиоксидантная активность препарата не дает объективного представления о системе антиоксидантной защиты. Известно, что свободнорадикальное окисление в фосфолипидных структурах биомембран, сопровождаемое образованием липидных пероксидов, слабо обезвреживается антиоксидантной системой «СОД-каталаза». Их детоксикацию осуществляют главным образом ферменты системы глутатиона: глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, тесно связанные с глутатионом восстановленным (ГВ) [4]. ГВ играет ключевую роль в защите нервных клеток от токсического воздействия окислительного стресса. Поэтому планируется провести дополнительные клинико-биохимические исследования с определением уровня ферментов системы глутатиона.

Результаты проведенного исследования показали, что спектр терапевтического действия водорастворимой формы кверцетина — Корвитина при лечении ОИИ более широкий, чем просто влияние на патофизиологические реакции ишемического и воспалительного каскада. Восстановление неврологических функций при использовании препарата, по-видимому, опосредовано плейотропными эффектами, косвенным синергизмом действия на разные патофизиологические механизмы ишемического повреждения ткани мозга, что предполагает проведение дальнейших исследований для оценки влияния водорастворимого кверцетина — Корвитина на другие системные постинфарктные расстройства.

Профиль переносимости и безопасности водорастворимого кверцетина был подобный стандартной терапии. Смертность пациентов существенно не отличалась: в группе Корвитина — 2,9%, в группе стандартной терапии — 3,3%.

Выводы

Применение внутривенной формы кверцетина — Корвитина в течение первых 12 часов после развития симптомов у пациентов с острым среднетяжелым и тяжелым ИИ достоверно увеличивает вероятность полного восстановления неврологических функций в течение 3 месяцев от начала заболевания.

Наиболее выраженный терапевтический эффект при лечении ОИИ достигался при использовании парентеральной формы кверцетина — Корвитина в дозе 7 или 10,5 г/курс терапии; положительный эффект отсутствовал в случаях применения дозы препарата 4 г/курс лечения.

Результаты биохимического исследования нейроспецифических белков и маркеров воспаления могут свидетельствовать о вторичной нейрональной протекции

водорастворимой формы кверцетина — Корвитина при ИИ и участии его в ингибировании после ишемического локального воспаления.

Профиль переносимости и безопасности внутривенного применения Корвитина идентичный стандартной терапии: побочных явлений и осложнений, требующих отмены препарата, не отмечалось.

Результаты клинического исследования дают основание рекомендовать препарат Корвитин в неврологии для лечения больных с ОИИ, транзиторными ишемическими атаками, дисциркуляторной энцефалопатией.

Литература

1. Барабой В.А. Биоантиоксиданты. — К.: «Книга плюс», 2006. — 461 с.
2. Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт — К.: Наук. думка, 2006. — 285 с.
3. Жданова М.П., Голубчиков М.В., Міщенко Т.С. Стан неврологічної служби України в 2006 р. та перспективи розвитку. — Харків, 2007. — 24 с.
4. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. — М.: «Знание — М.», 2000. — 343 с.
5. Киберева В.К., Кухарь В.П., Луйк А.И. Тромбин как биорегулятор и объект регуляции // В кн. Химия биорегуляторных процессов (под. ред. В.П. Кухаря и А.И. Луйка). — К.: Наукова думка, 1991, Т.1. — С. 115-158.
6. Ковалев В.Б., Ковчан В.В., Колчина Е.Ю. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина (обзор литературы) // Укр. мед. альманах. — 1999. — Т.2, № 4. — С. 176-184.
7. Максютіна А.П., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. та співавт. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ускладненнях // Метод. рекомендації. — К., 2000. — 13 с.
8. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні у 2007 р. // Судинні захворювання головного мозку. — 2008. — № 2. — С. 3-7.
9. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. — К.: Наук. думка, 2008. — 517 с.
10. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. Новые возможности в лечении больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST: Корвитин для инъекций // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 2 (40). — С. 33-37.
11. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2007. — № 1 (1). — С. 17-22.
12. Abrahams H.D., Butterworth R.J., Bath P.M. et al. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke // Ann Clin. Biochem. — 1997. — Vol. 34, № 4. — P. 366-370.
13. Arakawa S., Perera N., Donnan G.A. Neuroprotection in stroke // ACNR. — 2005. — № 5 (5). — P. 10-11.
14. Astrup J., Siesjö B.K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia — the ischemic penumbra // Stroke. — 1981. — Vol. 12, № 6. — P. 723-725.
15. Barber P.A., Darby D.G., Desmond P.M. et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI // Neurology. — 1998. — № 7 51 (2). — P. 418-426.
16. Castillo J., Rama R., Davalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke // Stroke. — 2000. — Vol. 31, № 4. — P. 852-857.
17. Chi Y.S., Jong H.G., Son K.H. et al. Effects of naturally occurring prenylated flavonoids on enzymes metabolizing arachidonic acid: cyclooxygenases and lipoxygenases. Biochem. Pharmacol. — 2001. — № 62. — P. 1185-1191.
18. Culebras A. Stroke is preventable Catastrophic disease // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение к журналу «Инсульт») Материалы II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». — 2007. — С. 75-76.

Полный список литературы, включающий 45 пунктов, находится в редакции.

Е.А. Коваль, Днепропетровская государственная медицинская академия,
В.С. Адамский¹, В.А. Борощук^{2,3}, С.В. Запольский¹, А.Н. Иванов³, М.В. Кабацкий¹, П.А. Каплан¹, В.В. Костенко³,
Н.А. Котлярова³, Э.М. Лившиц¹, А.Н. Павленко^{1,2}, О.Н. Пешехонова¹, В.В. Пищик³, В.В. Тарасенко¹,
А.В. Тимошук¹, А.П. Тимченко¹, Б.А. Товстенко¹, О.Б. Филиппенко¹

Открытое сравнительное исследование эффективности/безопасности тромболитической терапии фармакиназой на госпитальном этапе

Актуальность проблемы

Главной причиной смертности среди населения Украины сегодня продолжают оставаться сердечно-сосудистые заболевания, доминирующее место среди которых занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 65,5% [1]. Наибольшую угрозу для больных ИБС представляет ее дестабилизация, а именно развитие острых коронарных синдромов (ОКС). Диагноз ОКС является предварительным и выставляется в первые часы от начала симптомов и доставки пациента в стационар. Согласно данным электрокардиографии (ЭКГ), его классифицируют как ОКС со стойкой элевацией сегмента ST либо без элевации сегмента ST. Первый в большинстве случаев предшествует развитию острого инфаркта миокарда (ОИМ) с зубцом Q, другой – отражает развитие некроза миокарда малого объема – ОИМ без зубца Q либо нестабильной стенокардии. ОКС со стойкой элевацией сегмента ST требует немедленной специализированной врачебной помощи и госпитализации, что позволяет в ряде случаев предотвратить развитие ОИМ с зубцом Q, вызвав abortивное течение инфаркта миокарда (ИМ), ограничив ишемическую травму миокарда развитием ОИМ без зубца Q. Уровень смертности вследствие острых коронарных катастроф в первые часы от начала симптомов продолжает сохраняться высоким во всем мире и достигает 40% общей смертности от ОКС. Более половины смертельных исходов приходится на первые два часа. Эти показатели значительно не изменились за последние 30 лет среди больных с ОКС, не получивших медицинскую помощь в первые 6 часов от развития заболевания, но снизились в разы среди больных, получивших раннюю догоспитальную и стационарную специализированную врачебную помощь [4].

В последние годы опубликованы и регулярно обновляются стандарты медицинской помощи больным

с ОКС. Такими регламентирующими документами являются рекомендации Ассоциации кардиологов Украины [5, 6], Европейского общества кардиологов (ESC), рекомендации Американской ассоциации сердца и колледжа кардиологов (ACC/AHA) [8, 9], которые базируются на доказательствах, полученных во множестве крупных многоцентровых клинических исследований, национальных и интернациональных регистрах ИМ. Все они предусматривают широкое внедрение в практику новейших технологий лечения ОКС. Основной терапевтической концепцией лечения ОКС со стойкой элевацией сегмента ST (ОИМ) остается теория открытой коронарной артерии, предложенная Е. Браунвальдом еще в 70-е гг. То есть – необходимость максимально быстрого устранения тромба вследствие разрыва/надрыва нестабильной атеросклеротической бляшки либо иных, неклассических причин и максимально полного восстановления коронарного кровотока в инфарктзависимой артерии. При этом с развитием новых видов лечения стали возможны 3 основные стратегии:

- фармакологическая – растворение тромба путем тромболиза;
- инвазивная – устранение тромба механическим путем (баллонная ангиопластика) и стентирование пораженной коронарной артерии;
- комбинированная фармакоинвазивная стратегия, приобретающая особую популярность в последние годы, позволяющая суммировать преимущества обоих подходов.

Рекомендации ESC 2003 и 2008 гг., а также американские рекомендации 2004 и 2009 гг. настоятельно указывают на необходимость создания условий и повсеместной реализации, прежде всего, первично-инвазивного подхода в лечении ОИМ либо фармакоинвазивного при наличии препятствующих обстоятельств. По данным европейских регистров, частота реперфузии составляет 63,9%, из них на чрескожное коронарное вмешательство

¹ Врач отделения интенсивной терапии клинического объединения скорой медицинской помощи г. Днепропетровска.

² Руководитель исследования на клинических базах.

³ Врач отделения кардиореанимации городской больницы скорой медицинской помощи г. Днепропетровска.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(ЧКВ) приходится 59%, на тромболитическую терапию (ТЛТ) – 41%. Известно, что если ТЛТ проведена на протяжении первого «золотого» часа, то шансы сохранить жизнь больного составляют 65 на 1 тыс. человек, тогда как через 7-12 часов только – 20 на 1 тыс. человек [2, 5, 6, 8, 9]. При этом предпочтение отдается фибриноспецифическим тромболитикам и их применению на догоспитальном этапе. Однако в реальных условиях Украины – жесткого ограничения в материальных ресурсах здравоохранения и отсутствии необходимого числа центров, оказывающих первичную инвазивную помощь больным с ОИМ, оказание неотложной и квалифицированной медицинской помощи и проведение реперфузии как минимум с помощью ТЛТ все равно не может быть отменено. Появление в Украине отечественного тромболитика стрептокиназы (фармакиназы) позволяет реально улучшить ситуацию. Однако для четкого определения места и значения данного препарата в системе оказания помощи больным с ОИМ в Украине необходимо проведение постмаркетинговых клинических исследований для изучения эффективности (в том числе сравнительной – применительно к иным формуляциям стрептокиназы), безопасности препарата, возможности и целесообразности его использования на догоспитальном этапе (опять же требование украинских реалий ограничения в ресурсах).

Все вышеизложенное было целью проведенного нами сравнительного исследования эффективности и безопасности применения фармакиназы в госпитальных условиях в двух основных центрах оказания неотложной кардиологической помощи в г. Днепропетровске. Это клиническое объединение скорой медицинской помощи (КОСМП) (примерно 2 тыс. поступлений в год, 95% городских госпитализаций с ОИМ) и отделения кардиореанимации больницы скорой медицинской помощи (СМП) г. Днепропетровска (75% госпитализаций с ОИМ) за 2009 г.

Как показали результаты анализа качества лечения больных (все госпитализированные за период с 07.12.09 по 21.12.09 с предварительным диагнозом острый коронарный синдром), которые были включены в Европейское блиц-исследование ОКС (2009) в КОСМП, и их сравнительная оценка с данными предыдущих исследований ACS-I (The Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes I) (2002), ACS-II (2004), – основным фактором задержки начала лечения является позднее обращение самих больных за медицинской помощью (табл. 1, 2). Так, в Украине очень длительным остается время от начала симптомов до момента госпитализации, но преимущественно за счет задержки обращения больного за медицинской помощью, а не за счет быстроты ее предоставления. Аналогичные результаты показал и одновременно проведенный в г. Киеве опрос, где подобная задержка со стороны больных объяснялась недооценкой состояния (33%), самолечением (24%), наличием аналогичных симптомов ранее (14%) и т. п. [2].

Как видим, в Украине ситуация значительно отличается от стран Европейского сообщества, где неотложная помощь предоставляется в среднем через 1 час от начала симптомов ОИМ. Так, в Киеве неотложная помощь предоставляется в среднем через 7,5 часа от начала ОКС [3]. По данным исследования Киевской городской станции

Таблица 1. Сравнительная характеристика быстроты обращения больных, госпитализированных с ОКС по данным разных регистров

	КР-1	КР-2	ACS-I	ACS-II
Среднее время от развития первых симптомов до момента госпитализации больных с ОКС с элевацией сегмента ST, мин	250	197	210	170

Примечания: КР-1 – кардиореанимация г. Днепропетровска; КР-2 – кардиореанимация г. Днепропетровска.

Таблица 2. Сравнительная характеристика времени от первого обращения за медицинской помощью до момента госпитализации больных с ОКС по данным разных регистров

	КР-1	КР-2	ACS-I	ACS-II
Среднее время от первого обращения до госпитализации, мин	98 ± 80	63 ± 30	50	42

неотложной медицинской помощи и медицины катастроф, время от первого обращения до момента госпитализации больных с ОИМ составляет 133 ± 99 мин [2], что несколько дольше, чем в г. Днепропетровске (98 ± 80 мин), возможно, за счет транспортных условий, что подтверждают данные Днепропетровска – менее крупного города (63 ± 30 мин). Данная реальная ситуация является априорным аргументом в пользу стандартного применения такого фибриноспецифического тромболитика, как фармакиназа в госпитальных условиях.

Клинический опыт применения фармакиназы

Количество ТЛТ за 2009 г. в отделении кардиореанимации КОСМП составило 153, из них фармакиназа была использована у 141 (92%) пациента, альтеплаза – у 9, тенектеплаза – у 3. Преобладали больные мужского пола (65,4%).

Возраст больных был от 35 до 86 лет. Ранняя госпитальная летальность в группе ТЛТ составила 5,23% (сроки пребывания в реанимационном отделении – 0-5 дней), летальность в группе без реперфузии – 11,01% в те же сроки. Столь значительная разница в ранней летальности не является следствием только проведенной ТЛТ, поскольку больные без реперфузии были старше, позднее поступали, у них чаще наблюдалась коморбидность, а также были меньшие социальные возможности к полному соблюдению стандарта терапии в ряде случаев.

Количество ТЛТ за 2009 г. в отделении кардиореанимации городской больницы СМП г. Днепропетровска составило 46, из них фармакиназа была использована у 38 (83%) человек, альтеплаза – у 8.

Количество мужчин было практически аналогичным (70%). Дальнейшие расчеты (рис. 1) мы выполняли на 100 ТЛТ, произведенных в референтном центре г. Днепропетровска (КР-1), и сравнивали с данными, полученными

Рис. 1. Общая характеристика обследованных

Признак	Значение
Пол, м/ж	75% / 25%
Возраст, годы	58,25 (± 11,84)
Время*, часы	3 ч 41 мин (± 1 ч 26 мин)
<i>Локализация ИМ</i>	
Передний ИМ	48%
Нижний ИМ	52%

Примечание: * – время от начала симптоматики до начала ТЛТ.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблица 3. Общая характеристика обследованных

Признак	Значение		
Killip, класс	2	8%	17
	3	1%	7
	4	1%	13
NYHA, функц. класс	1	33%	54
	2	59%	37
	3	8%	9
	4	0%	0

Таблица 4. Общая характеристика обследованных

Признак	Значение	
АГ при поступлении	58%	61
АГ в анамнезе	62%	80
Систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст.	8%	13
Сахарный диабет	10%	17

Таблица 5. Общая характеристика обследованных

Признак	Значение	
Сопутствующая патология		
ЦВЗ, АГ	62%	80
Тромбофлебит	8%	13
Язвенная болезнь	10%	17
Хроническое заболевание почек		
Прочие	1% – лейомиома матки	
	11% – хронические обструктивные заболевания легких	

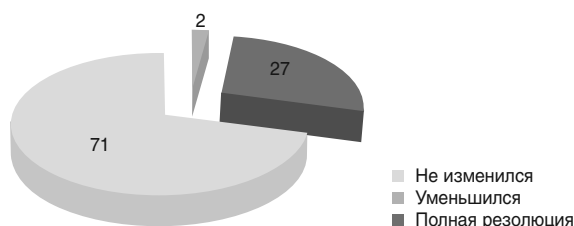


Рис. 5. Реперфузия (клинически). Болевой синдром

в г. Днепродзержинске (КР-2). Средний возраст больных (рис. 1) не отличался в обоих центрах (57–58 лет), частота развития ИМ передней локализации в КР-2 составила 39%, нижней – 61%. Время от начала симптомов и, соответственно, начало терапии были одинаковы: в КР-2 – 3 часа 17 мин в среднем против 3 часов 41 минуты. Согласно функциональному состоянию (табл. 3), у больных (КР-2) значительно более часто отмечались тяжелые острые расстройства гемодинамики, в частности ТЛТ как единственно возможная реперфузионная терапия была применена у 13 больных с IV классом по Killip, которым, согласно общим рекомендациям, показана инвазивная стратегия для восстановления кровотока. Согласно показателям хронических расстройств гемодинамики, состояние больных, наоборот, было лучше. В целом, пациенты обоих центров представляли весь спектр расстройств гемодинамики при ОКС. Достаточно часто больные имели сопутствующую патологию и коморбидность (табл. 4–5), которые могли сказаться на более высоком уровне геморагического (хронические заболевания почек, АГ) и тромботического риска (ЦВЗ, сахарный диабет, тромбофлебиты в анамнезе).

Согласно косвенной клинической оценке реперфузии, полная резолуция болевых симптомов (рис. 5) наблюдалась в 70%, частичная – в четверти случаев

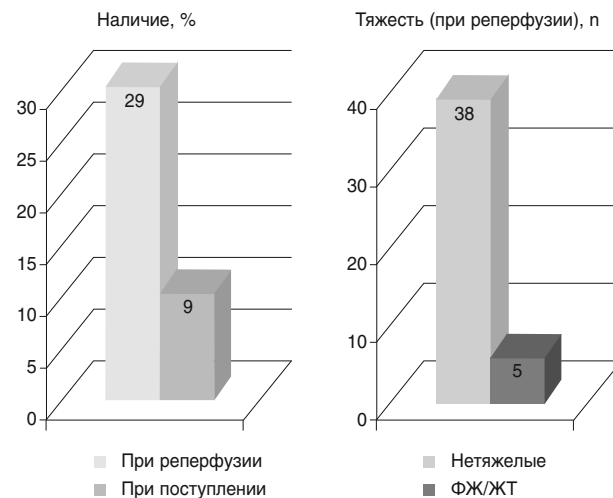


Рис. 6. Реперфузия. Аритмии

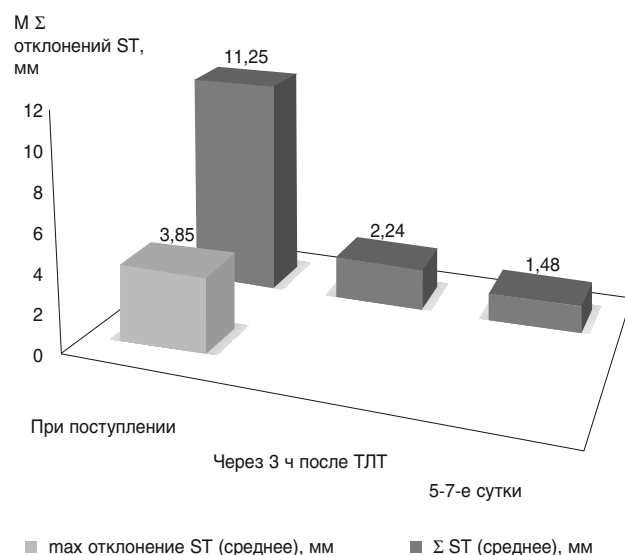


Рис. 7. Реперфузия. ЭКГ-признаки

(26–27%) и отсутствовала – в 2–4% (КР-2). Частота развития реперфузионных аритмий в обоих центрах была значительной в КР-1 (рис. 6), а в КР-2 реперфузионные аритмии наблюдались у всех больных – 91%. Однако тяжелые прогностически значимые аритмии (фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия) были нечастыми: в КР-1 – в 5%, КР-2 – в 2 раза чаще (13%).

Согласно ЭКГ-критериям по средней сумме позитивных отклонений сегмента ST от изолинии (рис. 7), начальная выраженность и объем ишемического повреждения миокарда были более значительными в референтном центре КР-1 и составили в среднем $11,25 \pm 1,2$ мм, а в КР-2 – $5,78 \pm 0,93$ мм (преобладание ИМ нижней локализации). Однако степень восстановления кровотока была хорошей в обеих подгруппах ($2,24 \pm 0,11$ мм и $1,56 \pm 0,13$ мм) и практически полностью разрешилась в острый период в КР-2 ($0,43 \pm 0,05$ мм против $1,48$ мм). Однако, принимая во внимание частое формирование зубца Q на 5–7-е сутки, несмотря на проведенную реперфузию (93%), при его отсутствии при поступлении, что было отмечено в КР-2 в 85%, а также сравнительную частоту формирования QS после ТЛТ фармакиназой и альтеплазой (63,1% и 12,5%), результаты проведенной ТЛТ следует считать хорошими, в половине случаев – удовлетворительными, а не отличными. Более позитивная,

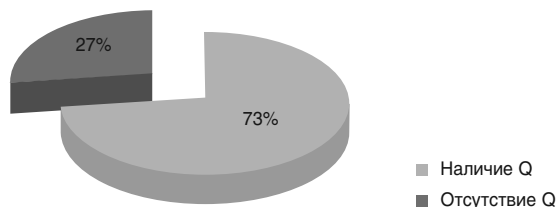


Рис. 7. Реперфузия. ЭКГ-признаки. Наличие зубца Q при поступлении
Примечание. Среднее число отведений с Q – 2,01.

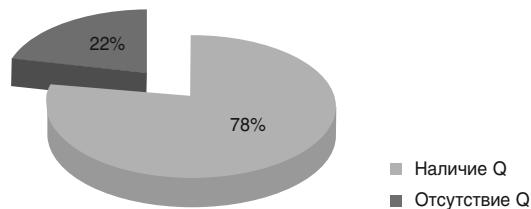


Рис. 8. Реперфузия. ЭКГ-признаки. Появление зубца Q на 5-7-е сутки

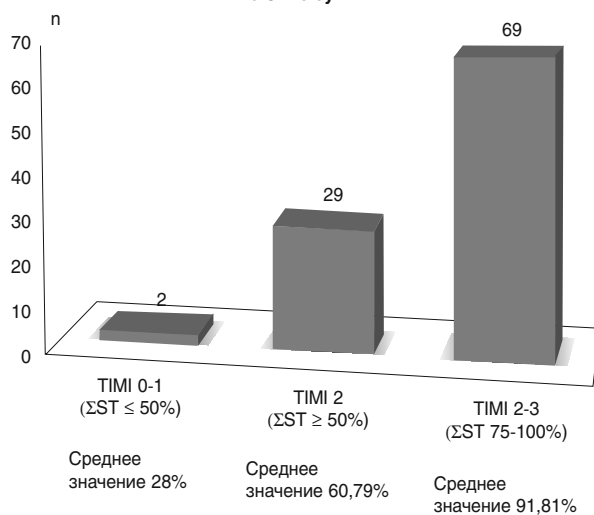


Рис. 9. Восстановление кровотока согласно ЭКГ-эквивалентам (TIMI-SCORE)

но сопоставимая динамика наблюдалась и в КР-1 (рис. 8, 9), возможно, за счет имевшегося в 73% случаев зубца Q на ЭКГ уже при поступлении. Если исходить из нашего предшествующего опыта (КР-1) работы с разными препаратами стрептокиназы и конечной частоты формирования QS в зоне кровоснабжения инфарктзависимой артерии, то применение оригинальной стрептокиназы приводило к этому в 56% случаев (29 человек), эберикиназы – в 70% (23), строкиназы – в 83% (21). Таким образом, фармакиназа среди препаратов стрептокиназы имеет сопоставимый с оригинальной формуляцией профиль эффективности.

Если исходить из косвенного эквивалента TIMI SCORE по степени полноты резолуции сегмента ST, то резолуция от 75 до 100% (TIMI 2-3 [рис. 10]) наблюдалась в КР-1 в 69% случаев, в КР-2 – в 75%. Неэффективная ТЛТ (TIMI 0-1) наблюдалась в КР-1 в 2% случаев, в КР-2 – в 24%, что, возможно, также связано с характером адъювантной терапии. Так, в отделениях применялись практически только генерические препараты клопидогреля, разные в КР-1 и в КР-2. В качестве адъювантной антикоагулянтной терапии в КР-1 в 85% применялся фондапаринукс, в КР-2 – фондапаринукс и эноксапарин. Таким образом, следует констатировать, что использование и эноксапарина, и фондапаринукса

стало рутинным сопровождением ТЛТ, вытеснив более ранний стандарт в виде нефракционированного гепарина, что рационально, учитывая подавляющую частоту использования для ТЛТ препаратов стрептокиназы. Частота геморрагических осложнений была низкой в обоих центрах: в КР-1 – у троих больных, из них у двоих значительные кровотечения, потребовавшие переливания крови и крове-заменителей; в КР-2 – 2 случая, не потребовавшие специальной интенсивной терапии. Наиболее частым «рутинным» осложнением была гипотония разной степени: 54-68% в КР-1 (разные годы) и в 80% – в КР-2, а также довольно частая рвота – 30-20%. Истинные аллергические реакции были редки: в 2% в КР-1 и не отмечались в КР-2.

Выводы

1. Препарат стрептокиназы в виде фармакиназы является эффективным и приемлемо безопасным для проведения ТЛТ, его использование для ТЛТ улучшает прогноз больных.
2. Учитывая время от обращения за медицинской помощью до момента начала ТЛТ в украинских городах с разной численностью населения и интенсивностью дорожного движения, наличие частого возникновения гипотонии и иных осложнений в процессе ТЛТ (рвота, аритмии), базисным следует считать применение подобной ТЛТ на госпитальном этапе.

Литература

1. Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика // Здоров'я України. – 2009. – № 3/1. – С. 34-35.
2. Долженко Н.М. Чинники затримки звернення хворих з гострим інфарктом міокарда за медичною допомогою // Здоров'я України. – 2010. – № 3. – С. 26-27.
3. Коваленко В.М., Корнадський В.М. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу. – К., 2008. – 146 с.
4. Шумаков В.А., Талаева Т.В., Пархоменко О.М. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение. – К., 2006. – 607 с.
5. Ведення хворих з гострими коронарними синдромами: гострі коронарні синдроми без стійкої елевачії сегмента ST / Робоча група з невідкладної кардіології Асоціації кардіологів України під керівництвом О.М. Пархоменка // Український кардіологічний журнал. – 2007. – Додаток 1.
6. Лікування гострого інфаркту міокарда у пацієнтів з елевачією сегмента ST / Робоча група з невідкладної кардіології Асоціації кардіологів України під керівництвом О.М. Пархоменка // Український кардіологічний журнал. – 2008. – Додаток 3.
7. Gruber Luis. OASIS 5: Efficacy and Safety of Fondaparinux vs Enoxaparin in ACS Patients // www.medscape.com/viewarticle/513986
8. ACC/AHA 2008 Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction // www.circ.ahajournals.org.
9. ESC. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – P. 2909-2945.
10. ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1598-1660.
11. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 // European Heart Journal Advance Access published August 14. – 2006.
12. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes // European Heart Journal. – 2002. – Vol. 23. – P. 1190-1201.

Выбор бета-блокатора для лечения пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями

В настоящее время в арсенале врача, занимающегося лечением пациентов с артериальной гипертензией (АГ), имеется большое количество средств, способных стабилизировать состояние, нормализовать уровень артериального давления (АД) и значительно улучшить качество жизни. Но в то же время ориентироваться в данном многообразии средств и постоянно обновляющемся потоке информации становится все сложнее и сложнее. Поэтому стратегия лечения конкретного больного складывается у врача на нескольких уровнях, а именно – на основе имеющейся информации, опыта, состояния пациента и многих других факторов.

Оценка эффективности применения лекарственных средств (ЛС) в клинической практике всегда базируется на четких критериях риска и пользы, а именно:

- степени излечения (выздоровления), улучшения общего состояния пациента, уменьшения выраженности симптомов заболевания, по поводу которого применялось ЛС;
- интенсивности ответной реакции организма на введение ЛС;
- продолжительности действия ЛС [Викторов А.П., Матвеева Е.В., Мальцев В.И. Принципиальные подходы к оценке соотношения риск/польза при выборе лекарственного средства];
- снижении показателей смертности и частоты возникновения осложнений;
- безопасности использования в соответствии с показаниями и противопоказаниями.

В условиях доказательной медицины и на основании данных многоцентровых исследований возникла возможность выделить наиболее приоритетные направления в использовании отдельных ЛС.

Согласно основным международным рекомендациям, препараты группы бета-адреноблокаторов (БАБ) являются средствами первой линии в лечении АГ наряду с диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальция длительного действия.

Целесообразность применения БАБ как базисных антиангинальных препаратов в лечении больных с острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда не вызывает сомнений. При этом было получено большое количество доказательств эффективности БАБ по основным показателям (снижению смертности и улучшению качества жизни

пациентов с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, АГ и сердечной недостаточностью [СН]). Что же дало толчок для проведения исследований по расширению показаний для их использования?

Учитывая, что увеличение общего периферического сосудистого сопротивления является одним из механизмов стойкого повышения АД, бета-1-селективные БАБ имеют значительное преимущество в лечении АГ перед неселективными препаратами, так как в значительно меньшей степени повышают данный показатель. Вазоконстрикторная реакция на катехоламины при использовании БАБ, иногда проявляющаяся резким повышением АД, наблюдается при психоэмоциональном стрессе, курении и употреблении кофе, при гипогликемии у больных сахарным диабетом, а также после внезапной отмены клонидина и других агонистов центральных α_2 -адренорецепторов. Следует отметить, что при использовании метопролола данная реакция выражена значительно слабее в сравнении с препаратами, обладающими неселективными свойствами. **В связи с этим в контролируемых крупномасштабных исследованиях (исследование MAPHY) из изученных БАБ только метопролол оказался эффективным в качестве средства первичной профилактики ишемической болезни сердца при лечении АГ у курящих мужчин.** Отсутствие у метопролола внутренней симпатомиметической активности также является преимуществом данного препарата, так как анализ многоцентровых проспективных исследований показывает, что только средства без этого свойства обладают кардиопротективным эффектом. Как известно, БАБ обладают также антиаритмическими свойствами и относятся ко второму классу антиаритмических препаратов по классификации E.V. Williams (1969). Однако было показано, что только липофильным БАБ свойственен антифибрилляторный эффект. Предполагается, что липофильные БАБ, способные (в отличие от гидрофильных препаратов) проникать через гематоэнцефалический барьер, могут оказывать благоприятное влияние на функциональную активность центра блуждающего нерва в головном мозге и усиливать эффекторные влияния блуждающего нерва на сердце. Данные влияния ослабевают при стрессе и предрасполагают к возникновению фибрилляции желудочков. **Наличие у метопролола липофильных свойств позволяет применять его для профилактики внезапной смерти.**

Несмотря на очевидную положительную роль БАБ в лечении больных с сердечно-сосудистой патологией,

практические врачи неохотно назначают эти препараты, а если и назначают, то обычно используют недостаточные дозы. На практике у большинства врачей препараты группы БАБ ассоциируются с большим количеством различных осложнений (пожилой возраст, обструктивные заболевания легких, тяжелая СН, сахарный диабет, стенозирующие заболевания периферических сосудов, угроза развития импотенции, брадикардии и АВ-блокады). По данным Европейского кардиологического общества, в среднем только 13% больных получают БАБ в острую фазу инфаркта миокарда, дальнейшее лечение БАБ было рекомендовано 52% больным. Кроме того, при наличии большого выбора современных препаратов этой группы до сих пор широко используются устаревшие БАБ или БАБ с недостаточной доказательной базой. Назначение метопролола в России составляет всего около 4% от всех назначений БАБ, при этом наиболее часто назначаются препараты, действующим веществом которых является метопролола тартрат с немедленным высвобождением активного вещества (МТ-IR). Таким образом, многие больные не получают той пользы от лечения, которую оно могло бы дать.

Метопролол [(±)-1-изопропиламино-3-(p-метоксиэтилфеноксид)-2-пропанол] синтезирован в 1975 г. и является кардиоселективным БАБ с доказанной во многих крупных клинических исследованиях эффективностью при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Метопролол является кардиоселективным БАБ, обладающим антигипертензивным эффектом с антиангинальной активностью и кардиопротективными свойствами. Он улучшает прогноз у больных АГ и ишемической болезнью сердца, а также обладает хорошей переносимостью при длительном применении. Предпочтение, отдаваемое многими клиницистами метопрололу, основывается как на обширной доказательной базе в профилактике осложнений АГ этим ЛС, так и на тщательно изученных последствиях активации симпатической нервной системы у больных АГ. **Уникальность фармакологических свойств метопролола проявляется, в первую очередь, кардиоселективностью, липофильностью и отсутствием внутренней симпатомиметической активности.** Из-за плохой растворимости в воде метопролол в лекарственных формах применяется в виде солей. В обычных лекарственных формах используется хорошо растворимая соль винной кислоты (метопролола тартрат). Всасывание препарата в пищеварительном тракте полное и быстрое, максимальная концентрация активного вещества в плазме крови достигается через 1-2 часа. У метопролола существенно выражен эффект первого прохождения через печень, поэтому биодоступность препарата составляет всего 50%. Одновременный прием пищи может увеличивать биодоступность метопролола почти на 40%. Объем распределения препарата составляет 5,6 л/кг. Метопролол интенсивно подвергается метаболизму в печени ферментами системы цитохрома P450.

Технология производства пролонгированной формы метопролола-ретард (Эгилон ретард компании «Эгис») обеспечивает длительное поддержание терапевтической концентрации препарата в плазме крови, создает несомненные предпосылки для более активного применения этого ЛС в клинической практике.

Наиболее частыми причинами исключения из схемы лечения препаратов группы БАБ является пожилой возраст пациентов и нарушение бронхиальной проходимости.

В настоящее время доля пациентов молодого возраста с АГ стремительно растет, тем не менее, пациенты пожилого возраста преобладают. Поэтому даже во многих крупных международных исследованиях существуют ограничения по использованию БАБ.

Считается, что с возрастом, учитывая анатомо-физиологические особенности, увеличивается риск развития осложнений при терапии БАБ. Это приводит к тому, что во многих международных исследованиях, посвященных изучению эффективности БАБ, существуют ограничения по включению пациентов пожилого и старческого возраста. Так, специальное исследование (Cooperative Cardiovascular Project [CCP]) показало, что частота применения БАБ в стационаре у больных в возрасте от 75 до 85 лет с острым инфарктом миокарда снизилась с 36,9 до 26,7%. В амбулаторных условиях этот показатель еще ниже и составляет 8%.

Тем не менее, это же исследование показало, что БАБ сохраняют свою эффективность и у больных старческого возраста. Так, смертность среди пациентов старше 80 лет, которым БАБ назначали в постинфарктном периоде, была на 32% меньше, чем у пациентов того же возраста, не получавших этой терапии. В многочисленных исследованиях по изучению эффективности БАБ у лиц после инфаркта миокарда, в которые включали пациентов без ограничения по возрасту, было показано, что эти препараты эффективны у больных пожилого возраста.

В двойном слепом контролируемом плацебо исследовании STOP-hypertension, в которое были включены 1 627 пациентов в возрасте от 70 до 84 лет, активным препаратом был любой БАБ (атенолол, метопролол или пиндолол) или диуретик (гидрохлортиазид + амилорид). В двух третьих случаев терапия была комбинированной (БАБ и диуретик) и хорошо переносилась. В результате с высокой степенью достоверности удалось доказать, что частота развития инсультов уменьшилась на 47%, а общая смертность — на 43%.

Таким образом, эти исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость БАБ при отдельном их применении либо в комбинации с другими препаратами у лиц до 80 лет и старше.

Также одним из наиболее серьезных препятствий к назначению БАБ является наличие сопутствующих хронических обструктивных заболеваний легких и бронхиальной астмы. Однако результаты исследования ССР показывают, что риск смерти в течение двух лет у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких, перенесших инфаркт миокарда, без терапии БАБ составляет 27,8%, тогда как на фоне лечения БАБ — всего 16,8%. То есть риск развития летального исхода у таких больных на фоне терапии вышеуказанными препаратами — 40%. Например, в США около 17,7% пациентов с бронхиальной астмой после инфаркта миокарда находятся на терапии БАБ.

Негативное влияние БАБ на бронхиальную проходимость обратно пропорционально степени кардиоселективности. При этом следует учитывать, что последняя у различных препаратов неодинакова. Индекс

ОГЛЯД

кардиоселективности характеризует ее степень: для метопролола он составляет 1 : 20, что является хорошим показателем и значительно снижает реакцию бронхолегочной системы на прием препарата. Причина бронхоспазма может быть различной (отек стенок бронхов и бронхиол, их рубцовая деформация, нарушение эвакуации бронхиального содержимого), то есть осложнение не всегда спровоцировано приемом БАБ, а реальный шанс продлить жизнь больного служит достаточным оправданием риска. При этом, если есть только подозрение на наличие гиперчувствительности к БАБ и отсутствуют достоверные признаки бронхиальной астмы или бронхоспазма, оправдывается хотя бы попытка применения препаратов у этой группы пациентов. Естественно, у части больных может наблюдаться ухудшение бронхиальной проходимости, в таком случае прием препарата необходимо отменить.

Что касается других факторов, влияющих на переносимость метопролола, то в ряде исследований было показано, что по переносимости он сходен с иАПФ и превосходит антагонисты кальция. Более того, эффективность и безопасность применения метопролола подтверждена у больных АГ пожилого возраста, которые, как известно, наиболее подвержены развитию побочных эффектов терапии.

Обычно в перечне противопоказаний к применению этой группы препаратов указывают перемежающуюся хромоту при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей. Но это не всегда оправдано, так как БАБ оказывают двухфазное действие на тонус сосудов: непосредственно после первого введения препарата развивается рефлекторное повышение периферического сопротивления в ответ на уменьшение сердечного выброса, однако при продолжающемся приеме наблюдается постепенное снижение их тонуса. Артериолы и вены скелетной мускулатуры в гораздо большей степени зависят от α -адренорецепторов, обеспечивающих констрикторное влияние. Поэтому бета-1-блокаторы, если не происходит значительного снижения АД, не оказывают существенного влияния на течение перемежающейся хромоты и могут успешно применяться у подавляющего большинства пациентов с сопутствующим атеросклеротическим поражением артерий ног.

Примерно 40 лет назад Е. Braunwald et al., используя флюорометрический метод, определили, что у больных с СН обнаруживаются повышенные концентрации норадреналина в плазме, в то время как сердечный пул нейротрансмиттеров истощается. При этом нейротрансмиттеры оказывают положительный инотропный эффект, стимулируя ослабленное сердце, и индуцированная ими вазоконстрикция помогает поддерживать кровоток в жизненно важных органах в условиях значительного снижения сердечного выброса.

Механизмы взаимодействия между симпатoadреналовой системой (САС) и поражением сердца более сложны. В частности, хроническое и избыточное воздействие на сердце норадреналина приводит к гипертрофии, ишемии и повреждению миоцитов. У больных с хронической СН (или систолической СН) имеет место нарушение двух основных механизмов — это снижение насосной функции сердца и хроническая гиперактивность САС. Гипотезу

о том, что САС играет отрицательную роль в развитии СН, также подтверждает тот факт, что БАБ, снижая частоту сердечных сокращений (ЧСС), уменьшают потребность миокарда в кислороде и тем самым защищают кардиомиоциты от гибели (некроз и апоптоз).

У здоровых людей увеличение ЧСС сопровождается усилением контрактильности миокарда — так называемый феномен Bowditch-Треппе. При хронической СН происходят изменения, включающие снижение активности энзимов, регулирующих гомеостаз кальция. Подавляется функция кальциевой АТФазы в саркоплазматическом ретикулуме и возрастает активность сарколемального натрий-кальциевого обмена. Это сопровождается изменением кальциевого гомеостаза с сокращением диастолического захвата кальция в саркоплазматическом ретикулуме с последующим снижением высвобождения кальция во время следующей систолы, что приводит к уменьшению контрактильности миокарда. Выброс внутриклеточного кальция во внеклеточное пространство делает ионы кальция недоступными для включения в цикл сокращения. В результате этих специфических фенотипических трансформаций изменяется соотношение «сила сокращений/частота сокращений», что и приводит к снижению сократительной функции при возрастании ЧСС. При этом оптимальное соотношение может наблюдаться при ЧСС 30 уд./мин.

Обзор результатов крупномасштабных клинических исследований говорит о том, что БАБ снижают риск госпитализации и смерти у больных с СН. Все исследования были проведены с использованием трех препаратов — бисопролола, карведилола и метопролола. При применении буциндолола не удалось показать положительного влияния препарата на выживаемость, в связи с чем было высказано предположение, что не все БАБ эффективны у больных с хронической СН. В настоящее время для лечения больных с хронической СН рекомендованы только три вышеперечисленные БАБ.

Нейрогуморальные ответы при хронической СН практически идентичны и не зависят от этиологического фактора. Убедительно была доказана высокая эффективность БАБ у больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМ). В связи с этим на I Международном совещании рабочей группы по сердечной недостаточности (Амстердам, 1995) было рекомендовано применение БАБ у пациентов с ДКМ. Действие Американской программы исследований по карведилолу у больных с сердечной недостаточностью (US Carvedilol Heart Failure Trials program), рандомизированное исследование метопролола CR/XL (MERIT-HF) и исследование бисопролола при СН (CIBIS II) были прекращены досрочно благодаря значительному снижению смертности в группах, получавших активный препарат.

При проведении метаанализа 22 трайлов, в том числе и исследования COPERNICUS, в которых приняли участие более 13 тыс. больных с СН, вероятность развития летального исхода при приеме БАБ составила 0,65, вероятность госпитализации по причине СН — 0,64. То есть на каждые 100 пациентов, которым проводилась терапия БАБ, удастся спасти 3,8% жизней и избежать четырех случаев госпитализации. Эти результаты были получены при лечении как селективными, так и неселективными БАБ.

Следует отметить, что метопролола-ретард (Эгилок ретард компании «Эгис») преимущественно влияет на среднесуточное систолическое АД, не меняет естественного циркадного ритма колебаний АД. Основной антигипертензивный эффект связан, по-видимому, с блокадой бета-1-рецепторов миокарда, что обуславливает снижение фракции выброса и сердечного индекса у больных с гиперкинетическим типом гемодинамики. Отмечается хорошая переносимость метопролола и отсутствие каких-либо побочных эффектов, в том числе и метаболических, у изученной категории больных. АД нормализуется на 5-7-й день после начала лечения, при продолжительном применении сохранялся стабильный антигипертензивный эффект. Включение в комбинацию диуретика и антагониста кальция способствует потенцированию гипотензивного эффекта. По данным суточного мониторирования АД, исходя из результатов различных отечественных и зарубежных исследований, уже через 48 недель лечения определяется достоверное снижение показателей систолического и диастолического АД на протяжении суток, в периоды сна и бодрствования. Показатели нагрузки давлением, в частности индекс variability, тесно коррелирующие с поражением органов-мишеней, заслуживают особого внимания при оценке эффективности гипотензивных препаратов. Variability отражает все колебания АД в течение определенных промежутков времени. Высокая variability АД является независимым фактором риска поражения органов-мишеней, поэтому нормализация данного показателя рассматривается как одна из основных задач антигипертензивной терапии. На фоне длительного лечения Эгилоком ретард стабильно сохраняется снижение показателей нагрузки давлением, что является исключительно важным достоинством фармакотерапии, так как свидетельствует об уменьшении риска поражения органов-мишеней, а также развития ассоциированных с АГ заболеваний сердечно-сосудистой системы. **Кроме того, позитивным моментом в лечении Эгилоком ретард является достоверное снижение пульсового АД, с величиной которого более 50 мм рт. ст. коррелирует частота органических поражений и неблагоприятный прогноз заболевания.**

Несомненный практический интерес вызывает влияние препарата на исходный уровень симпатического статуса у больных АГ. Общеизвестным критерием адекватности дозировки БАБ является ЧСС, динамика которой не дает, однако, полной информации о характере и структуре автономного баланса. Для этого могут быть использованы хорошо изученные показатели variability ритма сердца, определяемые при 24-часовом холтеровском мониторировании ЭКГ. Больные АГ весьма неоднородны по вегетативному статусу, что, вероятно, отражает различия в патогенетических механизмах развития АГ. У части больных нередко отмечаются явные признаки вегетативного дисбаланса с явлениями гиперсимпатикотонии. Длительное применение Эгилоком ретард приводит к отчетливой положительной динамике показателей variability ритма сердца, что свидетельствует о снижении симпатических влияний на сердце и другие органы и системы.

Значительной проблемой при назначении антигипертензивных средств является приверженность к лечению.

Зачастую пациенты в результате ряда обстоятельств отказываются от лечения. Многочисленными исследованиями показано, что приверженность к лечению явно коррелирует с кратностью приема ЛС. Поэтому совершенствование технологии производства антигипертензивных средств направлено на создание препаратов с длительностью терапевтического эффекта 24 часа и более. Эгилок ретард относится к препаратам, обладающим подобными свойствами, так как при однократном приеме в индивидуально подобранной дозе обеспечивает достижение целевых значений систолического и диастолического АД на протяжении суток у 68% больных.

Таким образом, Эгилок ретард на сегодня является одним из немногих представителей группы БАБ, которые в достаточной мере обладают всеми позитивными свойствами препаратов данной группы при минимуме побочных действий и эффективно применяются в лечении кардиологических больных как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами.

Литература

1. Подзолков В.И., Исайкина О.Ю., Самойленко В.В., Маклюкин В.И. Клиническая эффективность β-адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью // Украинский медицинский часопис. — 2001. — № 2 (22).
2. Красницкий В.Б. Выбор β-блокатора — залог успеха лечения больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 29.
3. Олейников В.Э., Буданова В.А., Кулюшин А.В. Клиническая эффективность и особенности приверженности 48-недельной терапии эгилоком-ретард у больных мягкой и умеренной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2006. — Т. 2, № 2. — С. 25-31.
4. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия — эгилока-ретард — и оригинального препарата метопролола сукцината — беталока зок — у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2005. — № 3. — С. 35-40.
5. Марцевич С.Ю. Бета-адреноблокаторы. Принципы терапии в свете международных рекомендаций // Кардиоваск. тер. профил. — 2005. — № 4. — С. 4-9.
6. Wellstein A., Palm D., Belz G.G. et al. Concentration kinetics of propranolol, bisoprolol and atenolol in humans assessed with chemical detection and a subtype-selective beta-adrenoceptor assay // J Cardiovasc Pharmacol. — 1986. — Vol. 8, Suppl. 11. — P. S41-S45.
7. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.: Изд-во «Бином»; СПб.: Невский диалект, 2002. — С. 134-159.
8. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваск. тер. профил. — 2004. — № 3 (3), Ч. 1. — С. 105-120.
9. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Приложение к Кардиоваск. тер. профил. — 2004.
10. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность. — 2006. — № 8 (2). — С. 1-35.
11. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // JACC. — 2003. — Vol. 41. — P. 159-168.
12. Gillman M., Kannel W., Belanger A. et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study // Am Heart J. — 1993. — Vol. 125. — P. 1148-1154.

Полный список литературы, включающий 18 пунктов, находится в редакции.

Обзор подготовил В.И. Савченко.

Сартаны в лечении артериальной гипертензии, роль олмесартана

Артериальная гипертензия (АГ) — самое распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы и наиболее важный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В Украине в 2007 г. в структуре распространенности и заболеваемости хроническими заболеваниями системы кровообращения среди взрослых и подростков на первом месте стоит гипертоническая болезнь (ГБ) (соответственно 46,2% и 41,7%), к тому же среди больных с АГ — 4,8 млн лиц работоспособного возраста. По данным 2007 г., стандартизированный по возрасту показатель распространенности АГ среди городского населения Украины составил 29,3%: среди мужчин — 32,5%, среди женщин — 25,3%. В сельской популяции частота АГ несколько выше и составляет 36,3%: среди мужчин — 37,9%, среди женщин — 35,1% [3].

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает с повышением артериального давления (АД). Продолжительность жизни 35-летнего мужчины с АД 150/100 мм рт. ст. на 16,5 лет меньше, чем у такого же мужчины с АД 120/80 мм рт. ст. В то же время из всех существующих факторов риска контроль АД является самым доступным способом профилактики сердечно-сосудистых осложнений [12, 25]. Проведенный метаанализ выявил линейную зависимость между сердечно-сосудистым и цереброваскулярным риском, с одной стороны, и повышением систолического АД (САД) — с другой [7]. Установлено, что повышение САД на каждые 20 мм рт. ст. ассоциировалось с увеличением сердечно-сосудистого риска в 2 раза у пациентов в возрасте 40-60 лет [23]. Исследование INTERHEART показало, что АГ является одним из наиболее мощных предикторов развития инфаркта миокарда (ИМ) [46].

Положительное влияние снижения АД у пациентов, страдающих АГ, на уменьшение заболеваемости и смертности было продемонстрировано в нескольких исследованиях. Показано, что лечение АГ сокращало количество инсультов на 35-40%, ИМ — на 20-25%, развития сердечной недостаточности (СН) — более чем на 50% [12, 25].

В последние десятилетия XX ст. были получены убедительные доказательства, свидетельствующие о роли повышенной активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в кровяном русле и особенно в тканях. Высокая активность ренина и повышение уровня ангиотензина II (АП) плазме крови расцениваются как показатели неблагоприятного прогноза у больных с АГ и у пациентов

с хронической СН. АП является мощным вазоконстриктором и основным элементом РАС, которая играет основную роль в регуляции АД [9, 10]. Повышение уровня АП в крови является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что у больных ГБ с высокой активностью ренина риск ИМ увеличивается в 4 раза [10]. Кроме АПФ-зависимого пути превращения АІ в АП существуют альтернативные пути с участием химаза, катепсина G, тонина и других сериновых протеиназ. Наибольшая активность этих ферментов определяется в тканях миокарда.

АП играет главную роль в повреждении органов-мишеней. Он вызывает вазоконстрикцию, эндотелиальную дисфункцию, ремоделирование сосудов, в том числе экстра- и интракраниальных, способствует развитию АГ, атеросклероза, апоптоза (гибели клеток). АП принимает участие в развитии гипертрофии миокарда, его фиброза, является фактором риска развития СН и ИМ. Он стимулирует секрецию альдостерона, ухудшает клубочковую фильтрацию, влияет на степень протеинурии [32].

Действие АП реализуется через АТ1- и АТ2-рецепторы, влияние которых противоположно. АТ1-рецепторы оказывают преимущественно отрицательное воздействие — они ответственны за вазоконстрикцию, увеличивают реабсорбции Na, усиливают оксидативный стресс, вызывают эндотелиальную дисфункцию, инициируют образование воспалительных цитокинов, клеточную и тканевую гипертрофию. В противоположность АТ1-рецепторам АТ2-рецепторы способствуют вазодилатации, снижению реабсорбции Na, уменьшению воспаления, способствуют регенерации тканей, ингибируют пролиферацию и рост клеток [11].

Ингибирование РАС может происходить на различных уровнях. Наиболее часто с этой целью используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокирующие превращение АІ в АП. Однако при всей доказанной эффективности иАПФ они имеют пределы терапевтических возможностей — у 12-20% пациентов эффект от их применения отсутствует. Это объясняется, прежде всего, тем, что АП воздействует на АТ1-рецепторы не только через АПФ, но и через химазный путь, где иАПФ неэффективны [11].

В конце 80-х и начале 90-х гг. были синтезированы блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (БРА-1), опосредующие основные сердечно-сосудистые

и почечные эффекты активации РАС. БРА-1 имеют ряд преимуществ перед иАПФ, которые делают перспективным их применение при лечении ГБ, что нашло отражение в Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (2007, 2009) [2, 25]. Во-первых, БРА-1 более эффективно, чем иАПФ, подавляют сердечно-сосудистые и почечные эффекты активации РАС. В отличие от иАПФ, которые воздействуют лишь на один из путей образования основного эффекторного пептида РАС – АП, они действуют как антагонисты АП вне зависимости от того, как именно образовался последний. Во-вторых, действие БРА-1 более специфично, чем действие иАПФ. В отличие от иАПФ, БРА-1 не влияют на активность других нейрогуморальных систем, с которыми связаны характерные для иАПФ побочные эффекты, такие как сухой кашель и ангионевротический отек. Особенности действия БРА-1 являются:

- постепенное снижение АГ и стойкое сохранение антигипертензивного эффекта;
- возможность применения один раз в сутки;
- простой подбор дозы;
- способность сохранять выраженную блокаду тканевых эффектов АП;
- переносимость, приближающаяся к плацебо;
- высокая приверженность пациентов к приему препарата;
- органопротекторные, в том числе кардио- и нефропротекторные свойства, обусловленные модуляцией активности РАС [38].

Первым блокатором АТ1-рецепторов при приеме внутрь был лосартан, синтезированный в 1988 г. В 90-е гг. прошлого века были разработаны другие БРА, которые отличаются от лосартана химической структурой, особенностями фармакокинетики и, главное, более длительным действием.

В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов БРА лежат несколько механизмов. Прямой механизм антигипертензивного действия связан с ослаблением эффектов АП, которые опосредуются АТ1-рецепторами. Блокируя эти рецепторы, БРА-1 уменьшают вызываемую АП артериальную вазоконстрикцию, снижают повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, уменьшают секрецию альдостерона, эндотелина-1, аргинин-вазопрессина и норадреналина. При длительном применении БРА-1 ослабляют пролиферативные эффекты АП, а также других вазопрессоров в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, а также фибробластов и мезангиальных клеток. Косвенные механизмы эффектов БРА-1 связаны с реактивной гиперактивацией РАС в условиях блокады АТ1-рецепторов, которая ведет к повышенному образованию АП и А (1-7). Эти эффекторные пептиды РАС в условиях блокады АТ1-рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию АТ2- и АТ-X-рецепторов, что способствует артериальной вазодилатации, натрийурезу, антипролиферативному эффекту, которые опосредуются АТ2- и АТ-X-рецепторами. В почках стимуляция АТ2-рецепторов в афферентных и эфферентных артериолах сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока [32].

БРА-1 способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических АТ1-рецепторов симпатических нейронов, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую щель по механизму положительной обратной связи. Эта способность в значительной мере определяется липофильными свойствами БРА. Полагают, что стимуляция АТ2-рецепторов лежит в основе церебропротективного действия БРА-1. Переносимость БРА гораздо лучше, чем у других классов антигипертензивных средств [28].

Несмотря на общий механизм действия БРА-1, связывание с рецепторами между препаратами этой группы различается. Олмесартан и кандесартан имеют самую высокую аффинность к АТ1-рецепторам среди всех представителей своего класса. Кандесартан и ирбесартан обладают непреодолимым антагонизмом, в то время как лосартан и валсартан имеют конкурентный антагонизм. Биодоступность, абсорбция, метаболизм и путь элиминации между БРА также различны. Наиболее короткий период полувыведения отмечен у лосартана и валсартана, в то время как у кандесартана, ирбесартана и особенно у олмесартана – наиболее длительный [37].

Применение селективных БРА-2 обладает положительным эффектом как в связи с блокадой АТ1-рецепторов, так и в результате стимуляции АП незаблокированных АТ2-рецепторов (дополнительное гипотензивное и антипролиферативное действие). Высокой селективностью и длительным периодом выведения обладает телмисартан. Данные метаанализа пяти многоцентровых исследований с использованием амбулаторного мониторинга АД показали высокую антигипертензивную активность телмисартана с эффективным контролем АД в течение суток и в наиболее опасные для пациента утренние часы. В параллельном исследовании со слепой оценкой конечных точек, проводившимся в течение 14 недель при назначении телмисартана и рамиприла, выявлено преимущества первого [28]. Аналогичные данные получены и при сравнении с амлодипином.

Отличная от других БРА химическая структура предопределяет особые метаболические свойства телмисартана – способность к частичной активации PPAR γ -рецепторов. PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) – группа ядерных рецепторов (факторов транскрипции), которые регулируют экспрессию генов, кодирующих различные физиологические процессы: метаболизм глюкозы и липидов, формирование атеросклеротической бляшки, тонус сосудов, ангиогенез, дифференциацию клеток, миелогенез и др. [34].

К БРА-1, которые активизируют PPAR γ -рецепторы, относятся эпросартан, лосартан, иберсартан, телмисартан. Они способствуют снижению уровня инсулина натощак у пациентов с артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2-го типа, повышают чувствительность к инсулину и оказывают положительное влияние на липидный обмен [6, 20].

Проведены многоцентровые исследования по эффективности и безопасности сартанов. Наиболее масштабное исследование БРА-1 по влиянию на прогноз у пациентов высокого риска – ONTARGET (сравнение телмисартана с рамиприлом). В нем приняли участие

25 620 больных, длительность составила 5,5 года. Показано, что эффективность телмисартана (80 мг) в предотвращении риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и госпитализации в связи с СН эквивалентна рамиприлу (10 мг), который является «золотым стандартом» в профилактике осложнений у пациентов группы высокого риска. Эффект оказался независимым от степени снижения АД. Телмисартан показал лучший профиль переносимости, что отразилось на длительности приема препарата [28].

Одним из новых представителей класса БРА-2 является олмесартан медоксомил. В семи клинических исследованиях, проведенных с олмесартаном, показаны эффективность и преимущества олмесартана в достижении целевых уровней АД, значительном и достоверном снижении САД и диастолического АД (ДАД) как при офисном измерении, так и при суточном мониторинговании. Доказана отличная переносимость олмесартана: частота развития побочных эффектов препарата в приведенных исследованиях была сравнима с плацебо [9]. Поскольку отмечается незначительное увеличение максимальной концентрации препарата в крови у пациентов с АГ старше 75 лет и при снижении клиренса креатинина, у пациентов этих групп не рекомендуется назначать препарат в суточной дозе, превышающей 20 мг [8, 19, 36].

У больных с умеренным нарушением функции печени однократная доза олмесартана 10 мг хорошо переносится. Он не метаболизируется цитохромом P450 и поэтому не взаимодействует с препаратами, которые подвержены его влиянию [44]. В проведенных исследованиях по взаимодействию препаратов не отмечено изменения фармакокинетических свойств олмесартана медоксомила при приеме совместно с варфарином, дигоксином или антацидами. Концентрация олмесартана в плазме крови не изменяется после гемодиализа, в связи с чем не возникает необходимости в коррекции дозы у таких пациентов [40].

Аффинность (сродство) олмесартана к АТ₂-рецепторам больше, чем у других БРА-2, таких как лосартан (IC_{50} : 92 ± 5 нМ) и его активный метаболит EXP 3174 (16 ± 1 нМ), и такая же, как у кандесартана (12 ± 1 нМ) [13].

При сравнении олмесартана с другими БРА-1 – лосартаном [4], кандесартаном [6], лосартаном, валсартаном и ирбесартаном [29] – показано, что олмесартан в стартовой дозе более эффективно снижает АД по сравнению со стартовыми дозами других представителей класса блокаторов рецепторов к АП II.

В исследовании Chrysant и Marybury сравнивали олмесартан в дозе 20 мг с амлодипином в дозе 5 мг у 440 пациентов с мягкой и умеренной АГ [13-16]. Показатель контроля АД был значительно лучше у олмесартана по сравнению с амлодипином (67,3% vs 64%, $p < 0,01$). В испытании OASYS олмесартан в дозе 20 мг/день сравнивали с нитрендипином в дозе 10 мг 2 раза в день у больных пожилого возраста (65-74 года) и очень пожилых пациентов (старше 75 лет) с АГ в течение 24 недель. Олмесартан был в такой же мере эффективен, как и нитрендипин, в снижении САД и ДАД, однако частота развития периферических отеков у получавших нитрендипин была достоверно выше (6,3%) по сравнению с олмесартаном (1,2%) [24].

Олмесартан снижал офисное ДАД и САД значительно более эффективно по сравнению с каптоприлом (ДАД – 9,9 мм рт. ст. vs 6,8 мм рт. ст.; САД – 14,7 мм рт. ст. vs 7,1 мм рт. ст.). Количество пациентов, ответивших на терапию, было значительно выше в группе олмесартана (53% vs 38%, $p < 0,01$) [45].

Олмесартан в такой же степени, как и атенолол, снижал офисное ДАД, но офисное САД снижалось более значительно (20,7 мм рт. ст. vs 17,2 мм рт. ст.) [41].

Таким образом, проведенные клинические исследования продемонстрировали отличную эффективность олмесартана в снижении офисного ДАД и САД. Очень важен тот факт, что большинство пациентов достигали целевых уровней ДАД < 90 мм рт. ст. [13, 26, 27]. Олмесартан эффективно и быстро действовал, хорошо переносился, количество побочных эффектов было сравнимо с плацебо. Олмесартан показал себя как более эффективный препарат для снижения офисного АД и дневного ДАД при суточном мониторинговании по сравнению с другими блокаторами рецепторов к АП II (лосартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан) [Brunner H.R. et al., 2003; 29]. Олмесартан показал себя таким же эффективным препаратом в плане снижения АД, как и амлодипин, фелодипин, атенолол, и более эффективным по сравнению с каптоприлом [13, 45].

Показано, что 5-летняя терапия олмесартаном поможет избежать 131 случай сердечно-сосудистой смерти на 100 тыс. пациентов и 1 330 сердечно-сосудистых событий по сравнению с лосартаном, 160 случаев сердечно-сосудистой смерти и 1 451 сердечно-сосудистого события по сравнению с валсартаном, 27 случаев сердечно-сосудистой смерти и 473 сердечно-сосудистых события по сравнению с ирбесартаном [35].

Большинство пациентов с АГ принимают более чем один антигипертензивный препарат. Начальная терапия двумя препаратами рекомендована для пациентов с высоким кардиоваскулярным риском или с АД на 20/10 мм рт. ст. выше целевых уровней. Комбинированная терапия эффективна, когда состоит из препаратов, дополняющих друг друга по механизму действия [18; Guidelines, 2009].

Эффективность и переносимость олмесартана у пациентов с мягкой и умеренной АГ как в качестве монотерапии низкими дозами, так и в комбинации с гидрохлортиазидом, если это было необходимо для достижения целевых уровней АД, изучалась в исследовании OLMEBEST [5]. Количество пациентов, у которых нормализовалось ДАД на фоне комбинированной терапии, было больше по сравнению с пациентами, получающими монотерапию 40 мг олмесартана (59% vs 47%), хотя монотерапия олмесартаном 40 мг ассоциировалась с меньшим числом побочных эффектов по сравнению с комбинацией с гидрохлортиазидом (21,5% vs 28,3% соответственно) [16, 30].

В исследовании COACH изучалась эффективность и переносимость комбинированной терапии олмесартаном в различных дозах и амлодипином в дозе 5 или 10 мг у 1 940 пациентов с мягкой и умеренной АГ (ДАД 95-120 мм рт. ст.) в течение 8 недель [15]. Достижение целевых уровней АД через 8 недель в наибольшей мере

наблюдалось у пациентов, получающих комбинированную терапию (35,0-53,2%), в отличие от монотерапии олмесартаном (20,0-36,3%) и монотерапии амлодипином (21,1-32,5%) ($p < 0,005$) по сравнению с плацебо (8,8%). С.В. Ram [31] изучал эффективность олмесартана или валсартана в комбинации с амлодипином в течение 8 недель терапии по сравнению с монотерапией каждым из препаратов. Комбинированная терапия в максимальных дозах препаратов (амлодипин 10 мг/олмесартан 40 мг и амлодипин 10 мг/валсартан 320 мг) показала преимущества в снижении АД над любым из препаратов монотерапии. При данных комбинациях офисное САД снижалось на 28,5 и 28,4 мм рт. ст. соответственно.

У пациентов с сахарным диабетом активация внутрипочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) способствует развитию поражения почек из-за увеличения резистентности сосудов почек и повышения внутривенного давления. Исследование олмесартана медоксомила по сравнению с плацебо у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа показало, что после приема 40 мг олмесартана в течение 12 недель происходило достоверное снижение резистентности сосудов почек, увеличение почечного плазматического и клубочковой фильтрации [17].

Известно, что у пациентов с АГ и утолщением интимы-медиа сонных артерий наблюдается увеличение сердечно-сосудистого риска. В MORE study исследовали изменения толщины интимы-медиа сосудистой стенки и объема атеросклеротических бляшек в течение двух лет на фоне приема олмесартана 20-40 мг по сравнению с ателололом 50-100 мг через 28, 52 и 104 недели терапии у 165 пациентов с АГ (САД/ДАД – 140-180/90-105 мм рт. ст.). Толщина интимы-медиа и АД снижались одинаково на фоне приема олмесартана и ателолола, но лишь при приеме олмесартана, а не ателолола наблюдалось уменьшение объема больших атеросклеротических бляшек на 11,5 мкл [39].

На модели животных было исследовано влияние олмесартана на СН и показано уменьшение гипертрофии левого желудочка и фиброза у крыс с СН, а также уменьшение жесткости и улучшение расслабления миокарда. Высокие дозы олмесартана уменьшали смертность у крыс после ИМ [22]. После 28 дней приема олмесартана улучшалась сократительная способность миокарда у крыс после ИМ [26]. Кардиопротекторные и противовоспалительные свойства олмесартана (путем уменьшения продукции цитокинов) были показаны на модели крыс с острым аутоиммунным миокардитом [33]. Эффект олмесартана на коронарный околососудистый фиброз был показан на модели крыс с ожирением. В исследовании на обезьянах была показана способность олмесартана предупреждать развитие атеросклероза путем уменьшения стенки интимы-медиа в аорте, не влияя при этом на уровень общего холестерина [22, 32]. Таким образом, проведенные исследования на животных показали преимущества олмесартана как препарата, обладающего выраженными органопротекторными свойствами.

У пациентов с АГ часто имеются другие сопутствующие заболевания, например атеросклероз, которые значительно увеличивают сердечно-сосудистый

риск [1]. Исследование MORE поможет в будущем определить преимущества олмесартана в уменьшении сердечно-сосудистого риска у пациентов с атеросклерозом [39]. Продолжающееся сейчас 5-летнее исследование ROADMAP по предупреждению развития микроальбуминурии у пациентов с СД 2-го типа поможет ответить на вопросы о предупреждении сердечно-сосудистого риска и поражения почек у этой категории пациентов [42].

Обладая хорошим профилем переносимости, олмесартан потенциально обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению и минимальный риск прерывания приема препарата. Фармакокинетический профиль с длительным периодом полувыведения позволяет осуществлять однократный прием препарата в сутки. Недавние исследования показали, что олмесартан обладает способностью полной блокады РААС в течение 24 часов [35]. В рекомендуемых дозах он снижает АД сильнее, чем другие представители класса сартанов. Препарат олмесартан – шестой представитель класса сартанов (лосартан, ирбесартан, валсартан, кандесартан, эпросартан) – имеет доказанную высокую антигипертензивную активность и хорошую переносимость и может рассматриваться как препарат первой линии для лечения пациентов с АГ.

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о ряде преимуществ блокаторов рецепторов ангиотензина II:

- постепенное снижение АГ и стойкое сохранение антигипертензивного эффекта;
- возможность применения один раз в сутки;
- простой подбор дозы;
- способность сохранять выраженную блокаду тканевых эффектов АП;
- переносимость, приближающаяся к плацебо;
- высокая приверженность пациентов к приему препарата;
- органопротекторные, в том числе кардио- и нефропротекторные свойства, обусловленные модуляцией активности РАС.

Максимально защищая органы-мишени (органопротекция), блокаторы ангиотензиновых рецепторов улучшают выживаемость в первую очередь у больных артериальной гипертензией осложненного течения: с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка, нарушением почечной функции, сахарным диабетом, СН, цереброваскулярным поражением. Хорошо доказаны кардиопротективные свойства БРА, в первую очередь способность уменьшать степень гипертрофии левого желудочка. По данным метаанализа A.U. Kingbeil et al., у БРА этот эффект выражен в наибольшей степени по сравнению с препаратами других классов [21].

В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. для БРА появилась еще одна интересная «ниша» – фибрилляция предсердий (рецидивирующая), что основано на данных исследований LIFE и VALUE, в которых было показано, что БРА (лосартан, валсартан) уменьшают риск развития новых случаев фибрилляции предсердий у пациентов с АГ [43].

Благодаря выигрышному сочетанию хорошей переносимости, органопротекции, благоприятного метаболического профиля и доказанного в клинических исследованиях

снижения риска развития осложнений, этот класс антигипертензивных препаратов следует рассматривать как средства первого выбора для многих больных с повышенным АД.

Литература

1. Адонина Е.В., Верткин А.А., Галкин И.В. и др. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II в терапии артериальной гипертензии у пациентов с полипатией // Артериальная гипертензия. — 2010. — № 1 (9). — С. 53-58.
2. Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2010. — № 1 (9). — С. 63-106.
3. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. — 2008. — 80 с.
4. Ball K. A multi-centre, double-blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II antagonist Olmesartan medoxomil versus losartan in patients with mild to moderate essential hypertension // J Hypertens. — 2001. — Vol. 19 (suppl. 2). — P. 153.
5. Barrios V. et al. Boccanelli A., Ewald S. et al. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil in patients with mild to moderate essential hypertension: the OLMEBEST Study // Clin Drug Investig. — 2007. — Vol. 27. — P. 545-558.
6. Benson S.C., Pershadsingh H.A., Ho C.I. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-modulating activity // Hypertension. — 2004. — Vol. 43. — P. 993-1002.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaborations. Effect of different blood-pressure-lowering regimens of major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 1527-1545.
8. Brunner H.R., Arakawa K. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil in achieving 24-hour blood pressure reductions and ambulatory blood pressure goals // Clin Drug Investig. — 2006. — Vol. 26. — P. 185-193.
9. Brunner H.R., Brunner H.R. Clinical efficacy and tolerability of olmesartan // Clin Ther. — 2004. — Vol. 26 (suppl. A). — P. A28-A32.
10. Brunner H.R., Nussberger J. Relevance of clinical pharmacological models for the evaluation of therapeutic dose range of an AT1-receptor antagonist // J Hypertens. — 2001. — Vol. 19 (suppl. 1). — P. S15-S20.
11. Burnier M., Brunner H. Angiotensin II receptor antagonists // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 637-645.
12. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // JAMA. — 2003. — Vol. 289. — P. 2560-2572.
13. Chrysant S.G., Marbury T.C., Robinson T.D. The antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension // J Hum Hypertens. — 2003. — Vol. 17. — P. 425-432.
14. Chrysant S.G., Marbury T.C., Silfani T.N. Use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring to assess blood pressure control: a comparison of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate // Blood Press Monit. — 2006. — Vol. 11. — P. 135-141.
15. Chrysant S.G., Melino M., Karki S., Lee J., Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study // Clin Ther. — 2008. — Vol. 30. — P. 587-604.
16. Chrysant S.G., Weber M.A., Wang A.C., Hinman D.J. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide // Am J Hypertens. — 2004. — Vol. 17. — P. 252-259.
17. Fliser D., Wagner K., Loss A. et al. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes // J Am Soc Nephrol. — 2005. — Vol. 16. — P. 1135-1140.
18. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // J of Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.

19. Heagerty A.M., Mallion J.M. Olmesartan medoxomil in elderly patients with essential or isolated systolic hypertension: efficacy and safety data from clinical trials // Drugs Aging. — 2009. — Vol. 26. — P. 61-76.
20. Honji S., Nishi Y., Wada Y., Hamamoto Y., Koshiyama H. Possible beneficial effect of telmisartan on glycemic control in diabetic subjects (Letter) // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 498.
21. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // Amer J Med. — 2003. — Vol. 115. — P. 41-46.
22. Koga K., Yamagishi S., Takeuchi M. et al. CS-886, a new angiotensin II type 1 receptor antagonist, ameliorates glomerular anionic site loss and prevents progression of diabetic nephropathy in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats // Mol Med. — 2002. — Vol. 8. — P. 591-599.
23. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 1903-1913.
24. Mallion J.M. Data presented at the 15th European meeting on hypertension during the symposium on «The Evolution of Angiotensin Receptor Blockade: More patients, better control, vascular benefits» at Milan (Italy), June 17. — 2005.
25. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.
26. Neutel J.M. Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist // Am J Cardiol. — 2001. — Vol. 87. — P. 37C-43C.
27. Norwood D., Branch E., Smith B. et al. Olmesartan medoxomil for hypertension: a clinical review // Drug Forecast. — 2002. — Vol. 27. — P. 611-618.
28. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patient at high risk for vascular events // N Engl J Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 1547-1559.
29. Oparil S., Williams D., Chrysant S.G. et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension // J Clin Hypertens. — 2001. — Vol. 3. — P. 283-291.
30. Punzi H.A. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil alone and in combination with hydrochlorothiazide // Expert Rev Cardiovasc Ther. — 2009. — Vol. 7. — P. 229-239.
31. Ram C.V. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil or valsartan in combination with amlodipine: a review of factorial-design studies // Curr Med Res Opin. — 2009. — Vol. 25. — P. 177-185.
32. Rodriguez-Iturbe B., Sato T., Quiroz Y. AT-1 receptor blockade prevents proteinuria, renal failure, hyperlipidemia and glomerulosclerosis in the Imai rat // Kidney Int. — 2004. — Vol. 66. — P. 668-675.
33. Saito I., Kushiro T., Ishikawa M. et al. Early antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil // J Clin Hypertens. — 2008. — Vol. 10. — P. 930-935.
34. Schupp M., Janke J., Clasen R. et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferators-activated receptor-gamma activity // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2054-2057.
35. Scott L.J., McCormack P.L. Olmesartan medoxomil: a review of its use in the management of hypertension // Drugs. — 2008. — Vol. 68. — P. 1239-1272.
36. Smith D.H. Dose-response characteristics of olmesartan medoxomil and other angiotensin receptor antagonists // Am J Cardiovasc Drugs. — 2007. — Vol. 7. — P. 347-356.
37. Smith D.H. Comparison of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of essential hypertension // Drugs. — 2008. — Vol. 68. — P. 1207-1225.
38. Spinnar J., Vitovek J., Sausek M. et al. CORD: Comparison of Recommended Doses of ace inhibitors and angiotensin II receptor blockers // Intern J Cardiol. — 2009.
39. Stumpe K.O., Agabiti-Rosei E., Zielinski T. et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study // Ther Adv Cardiovasc Dis. — 2007. — Vol. 1. — P. 97-106.

Полный список литературы, включающий 46 пунктов, находится в редакции.

P. Zamboni¹, R. Galeotti¹, E. Menegatti¹, A.M. Malagoni¹, G. Tacconi¹, S. Dall'Ara¹,
I. Bartolomei², F. Salvi²

Хронічна цереброспінальна венозна недостатність у пацієнтів з множинним склерозом

Множинний склероз (МС) — це запальне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС) невідомого патогенезу [1, 2]. Магнітно-резонансна флебографія (МРФ) [3-6] і патоморфологічні дослідження продемонстрували топографічні відповідності між бляшками МС і церебральною венозною системою.

У хворих на МС дренаж через екстракраніальний венозний відтік раніше не досліджувався.

У забезпеченні адекватного цереброспінального венозного відтоку важливу роль відіграють положення тіла та механіка дихання [8]. На момент закінчення видиху внутрішньогрудний тиск складає приблизно 25 см водн. ст., а на момент вдиху, за рахунок активізації дихальних м'язів, може сягати 28 см водн. ст.

У результаті градієнт сприяє поверненню венозної крові в праві відділи серця, що може бути легко оцінено за допомогою ехоколордоплерографії (ЕКД) з високою роздільною здатністю і транскраніальної колордоплерографії (ТКДС), за допомогою яких можна досліджувати гемодинаміку мозкового венозного відтоку [9-19].

Крім того, за допомогою ЕКД здійснювався ортостатичний контроль екстракраніальних шляхів відтоку [8-12]: відтік внутрішньою яремною веною (ВЯВ), який є основним шляхом у лежачому положенні. Дані підтверджуються підвищеною площею поперечного перерізу (ППП) ВЯВ, що пов'язано зі збільшеним обсягом крові в цьому положенні тіла.

Переспрямування венозного відтоку до хребетних вен (ХВ) відбувається у вертикальному положенні з сумісним скороченням ППП ВЯВ.

МРФ і селективна флебографія (СФ) обмежуються оцінкою мозкової венозної гемодинаміки при різних положеннях тіла і респіраторних захворюваннях. Тим не менше, ці методи хоча і не дозволяють визначати статичних деталей кровотоку, однак візуалізують морфологічні відмінності.

Ми представляємо результати дослідження, де оцінювали порушення мозкового венозного відтоку у хворих на МС, використовуючи ЕКД/ТКДС та СФ.

Матеріали та методи дослідження

Неінвазивний скринінг

У дослідженні взяли участь 65 пацієнтів з клінічно визначеним МС (КВМС) і діагностованим відповідно до переглянутих критеріїв Макдональда [20].

Ця група включала 35 пацієнтів зі зворотно-ремітуючими (ЗР) клінічними проявами захворювання, 20 — із вторинно-прогресуючим перебігом (ВП), 10 — з первинно-прогресуючим (ПП) [21-22].

У кожній групі оцінювалося пов'язане із хворобою поширення інвалідності [23]. Дані пацієнтів вищеперерахованих груп щодо клінічних, демографічних і генетичних особливостей, магнітно-резонансної томографії (МРТ), показники олігоклональних імуноглобулінів у спинномозковій рідині (СР) представлені в таблиці 1. Хворі з ПП перебігом МС та 18 з 55 пацієнтів із ЗР/ВП перебігом не отримували лікування під час дослідження.

До групи контролю ввійшли 235 осіб, які розподілились наступним чином (табл. 2):

Таблиця 1. Клінічні та демографічні характеристики пацієнтів з МС

	Усього хворих МС (n = 65)	ЗР МС (n = 35)	ВП МС (n = 20)	ПП МС (n = 10)
Вік, роки	41 (34-48)	35 (29-41)	45 (42-52)	58 (46-60)
Чоловіки (%), чоловіки/жінки	46%, 30/35	46%, 16/19	45%, 9/11	50%, 5/5
Шкала інвалідності EDSS	2,5 (1-5)	1,5 (0,5-2)	5 (3,5-6,5)	4,3 (3-6,5)
Тривалість захворювання, роки	6 (3-13)	4 (1-7)	13 (6-21)	10 (5-14)
Носії гаплотипів HLA2 (DR15)	54%, 15/28	71%, 10/14	27%, 3/11	67%, 2/3
Олігоклональні смуги СР	91%, 40/44	86%, 19/22	100%, 17/17	80%, 4/5
Проведення принаймні трьох з чотирьох МРТ за критеріями Макдональда, %	100%, 65/65	100%, 35/35	100%, 20/20	100%, 10/10

Примітки: статистично значущих відмінностей серед хворих на МС у підгрупах за віком, шкалою інвалідності EDSS або тривалістю захворювання не було; HLA2 (DR15) —генетичний аналіз був достовірний у 28 з 65 пацієнтів, аналіз СР — у 44 досліджуваних з 65.

¹ Vascular Diseases Center, University of Ferrara, Ferrara, Italy.

² Department of Neurology, Bellaria Hospital, Bologna, Italy.

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

Таблиця 2. Демографічні дані групи контролю

	НМ-С (n = 60)	НА-С (n = 82)	НАВ-С (n = 48)	ОНД (n = 45)
Середній вік (25-75 перцентиль)	37 (28-49)	58 (51-72)	55 (32-70)	60 (51-77)
Чоловіки (%), чоловіки/жінки	46% 28/32	40% 29/43	56% 27/21	56% 25/20

1. Група НМ-С – 60 здорових осіб, що відповідали за віком та статтю пацієнтам з МС.

2. Група НА-С (група контролю здорових осіб похилого віку) – 82 здорові особи старші за середній вік маніфестації клінічних ознак МС. Вони мали гемодинамічні відхилення, які спостерігались у даній групі. Ми не можемо стверджувати, що гемодинамічні проблеми відіграють певну роль у виникненні та розвитку МС, оскільки поява хвороби в цій віковій категорії не очікувалась.

3. Група ОНД – 45 пацієнтів, які страждають іншими неврологічними захворюваннями. До цієї групи увійшли пацієнти з нейродегенеративними (хвороба Паркінсона і бічний аміотрофічний склероз) й іншими неврологічними аутоімунними захворюваннями (в тому числі міастенія та мультифокальна моторна нейропатія) та цереброваскулярними патологіями (ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки).

4. Група НАВ-С – 48 осіб групи контролю, що не страждали неврологічними захворюваннями, але у яких планувалося проведення флебографії з приводу іншої патології: вибіркової діагностики ВЯВ у пацієнтів з первинним/вторинним гіперпаратиреоїдизмом, варикоцеле та/або синдромом тазового венозного повнокров'я; синдромом Кокетта й компресійним синдромом верхньої аперттури грудної клітки; з центральними венозними катетерами або кардіостимуляторами; стенозами венозного доступу для гемодіалізу та видалення тимчасових кава-фільтрів.

Критерії виключення. Ми виключили осіб, які мали хворобу Бехчета, васкуліти, мальформації судин головного мозку, а також вроджені судинні мальформації (синдроми Кліппел-Треноне, Паркса-Вебера, Сервелі Марторелла і Бадда-Кіарі).

Особи групи контролю пройшли неінвазивні дослідження спинномозкового венозного відтоку в судинному центрі. Ультразвукові та фізикальні інтерпретації отриманих даних пацієнтам діагностичної категорії не повідомлялися.

Дослідження цереброспінального венозного відтоку

Дослідження спинномозкового венозного відтоку проводилося в пацієнтів у положенні лежачи. Поєднання таких двох методів, як екстракраніальна ЕКД, за допомогою якої вибірково досліджували ВЯВ і ХВ, та ТКДС, дозволило вивчати глибокі мозкові вени (ГМВ) [9-19].

Особливу увагу ми зосередили на вивченні п'яти параметрів, які відсутні в звичайних дослідженнях:

- рефлюкс у ВЯВ та/або ХВ сидячи та у положенні на спині;
- рефлюкс у ГМВ;

- ознаки стенозів ВЯВ у В-режимі приладів високої роздільної здатності;

- кровотік, що не виявляється за допомогою доплера у ВЯВ та/або ХВ;

- зворотна ортостатична регуляція основних церебральних венозних шляхів відтоку.

Рефлюкс у ВЯВ та/або ХВ сидячи та у положенні на спині

У нормі потік крові у ВЯВ і ХВ спрямований до серця в будь-якому положенні голови [8-15].

Згідно з даними нещодавнього дослідження порогових значень часу рефлюксу, було виявлено зворотній потік крові від його фізіологічного напрямку, а час рефлюксу склав 0,88 с.

Потік був оцінений протягом короткого періоду апное після нормального видиху [9] без застосування прийому Вальсальви [13-14].

Оцінювали наявність рефлюксу зі зміною положення тіла відповідно на 0° і +90° в чотирьох екстракраніальних венозних дренажних шляхах [19].

Рефлюкс у ГМВ

Фізіологічний внутрішньочерепний венозний відтік – однонаправлений [16-19].

За допомогою ТКДС було виявлено наявність рефлюксу у деяких ГМВ (внутрішні мозкові вени, базальні вени Розенталя, велика вена Галена).

Учасники дослідження були обстежені у положенні як сидячи, так і лежачи на спині. Венозний відтік виявлено шляхом активного дихання, установлюючи час рефлюксу до значення 0,5 с [18-19].

Докази проксимальних стенозів ВЯВ при застосуванні приладів з високою роздільною здатністю у В-режимі

Наявність стенозуючих венозних зображень судин ший оцінювали за допомогою ЕКД з високою роздільною здатністю у В-режимі, а також вимірювання ППП ВЯВ.

ППП 0,3 см² не визначається у здорових осіб і тому це значення взято як довідкове [15].

Кровотік у ВЯВ та/або ХВ, що не візуалізується за допомогою доплера

За допомогою доплера було діагностовано відсутність венозного відтоку у ВЯВ та/або ХВ, незважаючи на численні глибокі вдихи при положенні голови пацієнта на 0° і +90° у чотирьох екстракраніальних шляхах венозного кровотоку.

У здорових осіб цей висновок не підтвердився у вертикальному положенні [9], однак у 6% випадків був зареєстрований при переміщенні досліджуваних у горизонтальне положення [12].

Ортостатичний контроль основних шляхів венозного відтоку

ДППП ВЯВ, отримана шляхом віднімання ППП, вимірної в положенні на спині, від значення ППП в сидячому положенні, в нормі є позитивною величиною [8-11, 19].

Ми розцінили негативні значення ДППП як втрату ортостатичного контролю відтоку венозної крові в лежачому положенні.

Критерії ЕКД/ТКДС до флебографії

Підозрілий або ж патологічний екстракраніальний церебральний венозний відтік, виявлений під час ЕКД-оцінки двох з п'яти перерахованих вище параметрів, є підставою для подальшого проведення флебографії. Критерії були прийняті як індикатор для продовження дослідження, використовуючи СФ у всіх підозрілих випадках. Це дослідження було схвалено Комітетом з етики університетської лікарні Феррара. Даний Комітет схвалив використання СФ тільки в осіб з аномальними даними венозного ультразвукового дослідження (УЗД). Інвазивні дослідження (потенційно небезпечні впромінювання/катетеризації здоровим людям) визнаються недоцільними, якщо дані ЕКД-сканування на рівні ший без особливостей.

Тому ми використовували УЗД як скринінг-метод для відбору пацієнтів на флебографію. Нарешті, Комітет затвердив проведення додаткових флебографічних досліджень у хворих без неврологічних захворювань, навіть якщо при передопераційному обстеженні венозного відтоку не виявлено аномалій.

Селективна флебографія

Шістдесят п'ять пацієнтів з МС, що відповідали скринінг-критеріям ЕКД/ТКДС, та 48 пацієнтів групи контролю HAV-C пройшли селективну катетеризацію непарної вени (НВ) та системи ВЯВ.

Флебографію проводили пацієнтам зі встановленими діагнозами за показаннями. Значним стенозом ми вважали будь-яке зниження венозного просвіту більше 50% [24-28].

Крім того, СФ дозволила нам оцінити за допомогою манометра венозний тиск у верхній порожнистій вені (ВПВ), НВ і обох ВЯВ.

Статистичний аналіз

Клінічні та демографічні дані виражені як медіана і 25-75 перцентиль, а венозний тиск — як середній. Відмінності між групами були перевірені відповідно до однобічного дисперсійного аналізу (ANOVA).

Двосторонній точний критерій Фішера був використаний для визначення ймовірного ризику МС у разі позитивних результатів УЗД, порівнюючи групу хворих на МС з контрольною групою. Даний критерій також був

використаний для тестування відмінностей екстракраніальних венозних стриктур між лікованими пацієнтами, хворими на МС і пацієнтами, котрі не отримували медикаментозного лікування.

Відмінності значень венозного тиску у пацієнтів основної групи і групи контролю, а також поперечних стенозів були проаналізовані за допомогою тесту Манна-Уїтні.

χ^2 тест на незалежність використовувався для оцінки клінічних відмінностей хворих на МС серед різних конфігурацій перешкод екстракраніального венозного відтоку.

Статистично достовірним вважалося значення $p < 0,05$.

Результати дослідження**Неінвазивний скринінг**

З таблиці 3 видно, що п'ять критеріїв, які оцінювалися за допомогою ЕКД/ТКДС, використали для дослідження наявності аномального екстракраніального венозного відтоку, а також для відносного розподілу ЗР, ВП і ПП клінічних варіантів перебігу МС і групи контролю. Жоден із пацієнтів контрольної групи, в тому числі тих, хто належав до групи HAV-C (табл. 3), не виявився позитивним для більш ніж одного критерія.

У пацієнтів з МС ми виявили 180 позитивних і 145 негативних критеріїв (табл. 3), у групі контролю позитивних критеріїв виявилось 33, негативних — 1 142. Отже, ризик МС збільшувався у 43 рази (відносний ризик [ВР] 43; 95% довірчий інтервал [ДІ] 29-65; $p < 0,0001$). В 37% випадків у В-режимі зображень з високою роздільною здатністю були візуалізовані приховані стенози у ВЯВ (рис. 1А, В; табл. 3).

Селективна флебографія

Дані вибіркової флебографії показали, що виявлені за двома з п'яти зазначених ЕКД/ТКДС-критеріїв підозрювані аномалії екстракраніального венозного відтоку (чого ніколи не відбувалося в сегменті здорового населення) були завжди пов'язані з кількома значними екстракраніальними венозними стенозами, локалізованими на шийному, грудному і, рідше, абдомінальному рівнях.

У жодного із досліджуваних групи HAV-C, які пройшли флебографію з негативними даними УЗД щодо

Таблиця 3. ЕКД/ТКДС з високою роздільною здатністю дослідження. Критерії підозрюваних аномалій венозного відтоку

Критерії ЕКД/ТКДС	ЗР МС (N; %)	ВП МС (N; %)	ПП МС (N; %)	Усього МС (N; %)	Контрольна група (N; %)	ВР (95% ДІ)	p
Постійно присутній рефлюкс у ВЯВ та/або ХВ від голови від 0° до +90°	27/35 77%	15/20 75%	4/10 40%	46/65 71%	0/235 0%	1 123 (67-19 000)	< 0,0001
Рефлюкс у ГМВ	19/35 54%	12/20 60%	9/10 90%	40/65 61%	0/235 0%	748 (45-12 542)	< 0,0001
Докази проксимальних стенозів ВЯВ (В-режим, висока роздільна здатність)	9/35 26%	10/20 50%	5/10 50%	24/65 37%	1/235 0%	137 (18-1 041)	< 0,0001
Невізуалізований доплером відтік крові у ВЯВ і/або ХВ, незважаючи на численні глибокі вдихи з поворотом голови від 0° до +90°	22/35 63%	7/20 35%	5/10 50%	34/65 52%	7/235 3%	36 (15-88)	< 0,0001
Негативні значення Δ ППП у ВЯВ	18/35 51%	13/20 65%	5/10 50%	36/65 55%	25/235 11%	10 (5-20)	< 0,0001

Примітка: ВР був розрахований для кожного ультраехографічного критерія за допомогою двостороннього критерія Фішера, порівнюючи все населення з МС з контрольною групою.

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

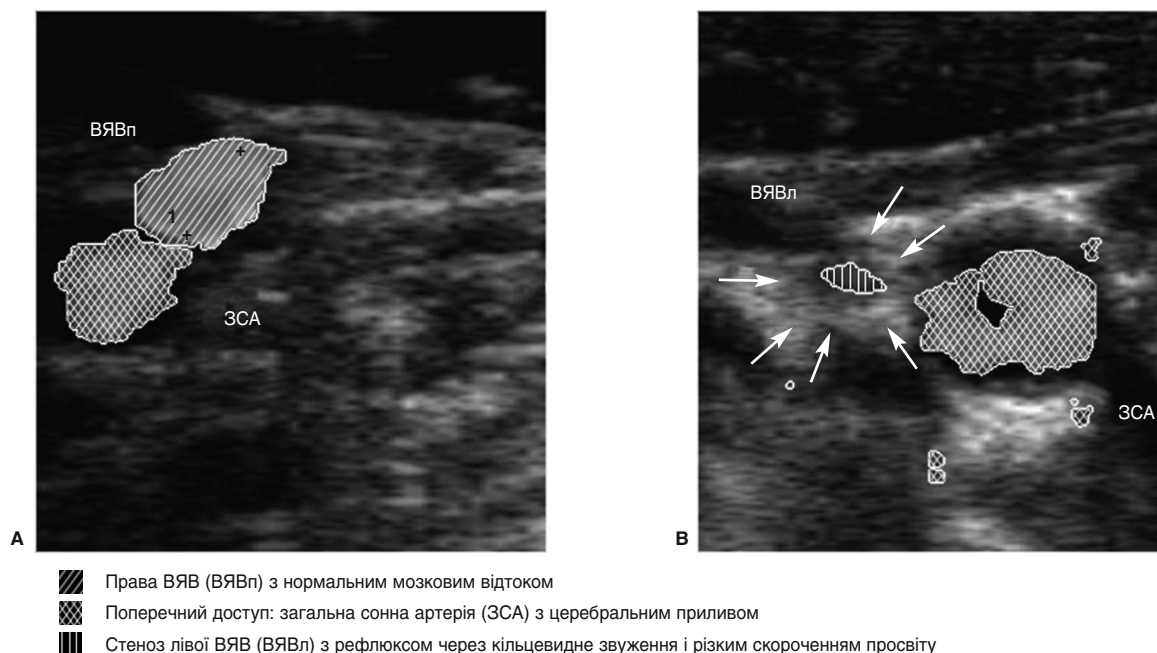


Рис. 1. Висока роздільна здатність, В-режим. Виявлення венозного стенозу (А – права сторона шії, В – ліва сторона шії)

порушення венозного відтоку, не виявлено ознак стенозу ВЯВ, НВ і вен поперекового басейну (рис. 2А [a], В [e], С [i]).

Зокрема, НВ у групі досліджуваних з МС була аномальною у 86% випадків. Більшість випадків перешкод венозному відтоку виявлені у місці з'єднання з ВПВ. Перешкоди венозному відтоку спостерігались у вигляді перегородок, атрезій та звивистості, які можна бачити на рентгенівських знімках (рис. 2А [b, c, d]). У системі НВ виявлені стенози у декількох ділянках аж до атрезії поперекового сплетення (18%) (рис. 2С [j, k, l]).

Яремні вени виявилися звуженими на одній стороні або двобічно в 59 з 65 хворих (91%). Стенози часто виявлялись у вигляді кільця та перетинки, супроводжуючись

атрезіями. Звивистість вен (рис. 2В [f, g, h]) не спостерігалася. Кількість екстракраніальних стенозів венозної стінки несуттєво розрізнялися у пацієнтів, які отримували імуносупресивну/імунomodуючу терапію, від осіб, яким ніколи її не проводили.

Венозний тиск

Венозний тиск ВПВ, НВ і ВЯВ у всіх групах істотно не відрізнявся.

Гradient тиску у пацієнтів з МС значно відрізнявся на-впроти місця стенозу.

Наприклад, тиск у ділянці проксимального стенозу НВ на 3,9 см водн. ст. виявився вищим порівняно з тиском у сусідній ВПВ тих же пацієнтів ($p < 0,01$). Тиск

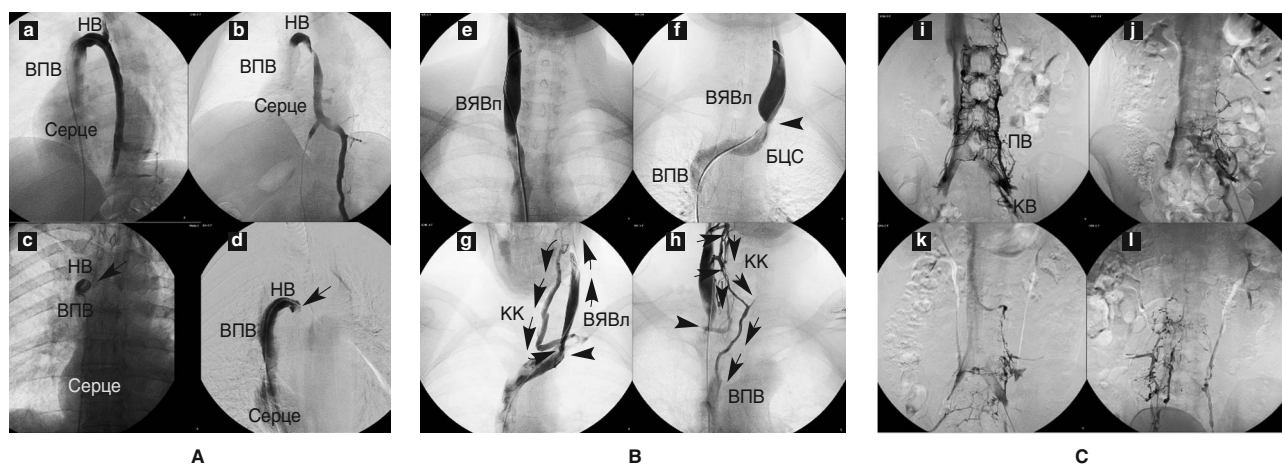


Рис. 2. Аналіз даних СФ у всіх досліджуваних групах

Примітки: А – СФ непарної вени в групі НАВ-С (a) і у групі МС (b, c, d); a) НВ, дуга НВ та низхідний стовбур у нормі; ВПВ; b) звивистість трохи нижче дуги НВ; c) мембранні перешкоди на стику НВ з ВПВ; d) перетинка в проксимальній ділянці НВ.

В – СФ ВЯВ у групі НАВ-С (e) і в групі МС (f, g, h); e) права ВЯВ з нормальним відтоком і без стенозу після ін'єкції; f) кільце ВЯВл на кордоні з брахіоцефальним стовбуром (БЦС); g) закриття стенозом ВЯВл з рефлюксом після введення контрасту та колатеральний кровотік (КК); h) кільце з ВЯВп з рефлюксом і активізацією численних шийних колатералей, пов'язаних із щитовидною веною, одна з яких повертається у ВПВ.

С – СФ поперекових вен (ПВ) у групі НАВ-С (i) та групі хворих на МС (j, k, l); i) СФ висхідної ПВ з клубовою веною (КВ): нормальний зовнішній вигляд з характерною гексагональною формою інтрахідального сплетення, яке забезпечує функцію зовнішніх емісаріїв у ПВ і вгору в напрямку системи НВ (j, k, l).

Враховуючи скудність венозного поперекового дерева у хворих на МС у поєднанні з агенезією і атрезією. Ця картина в подальшому пов'язана з багаторівневими стенозами системи НВ з формуванням хронічної цереброспінальної венозної недостатності (ХЦСВН) за типом форми D.

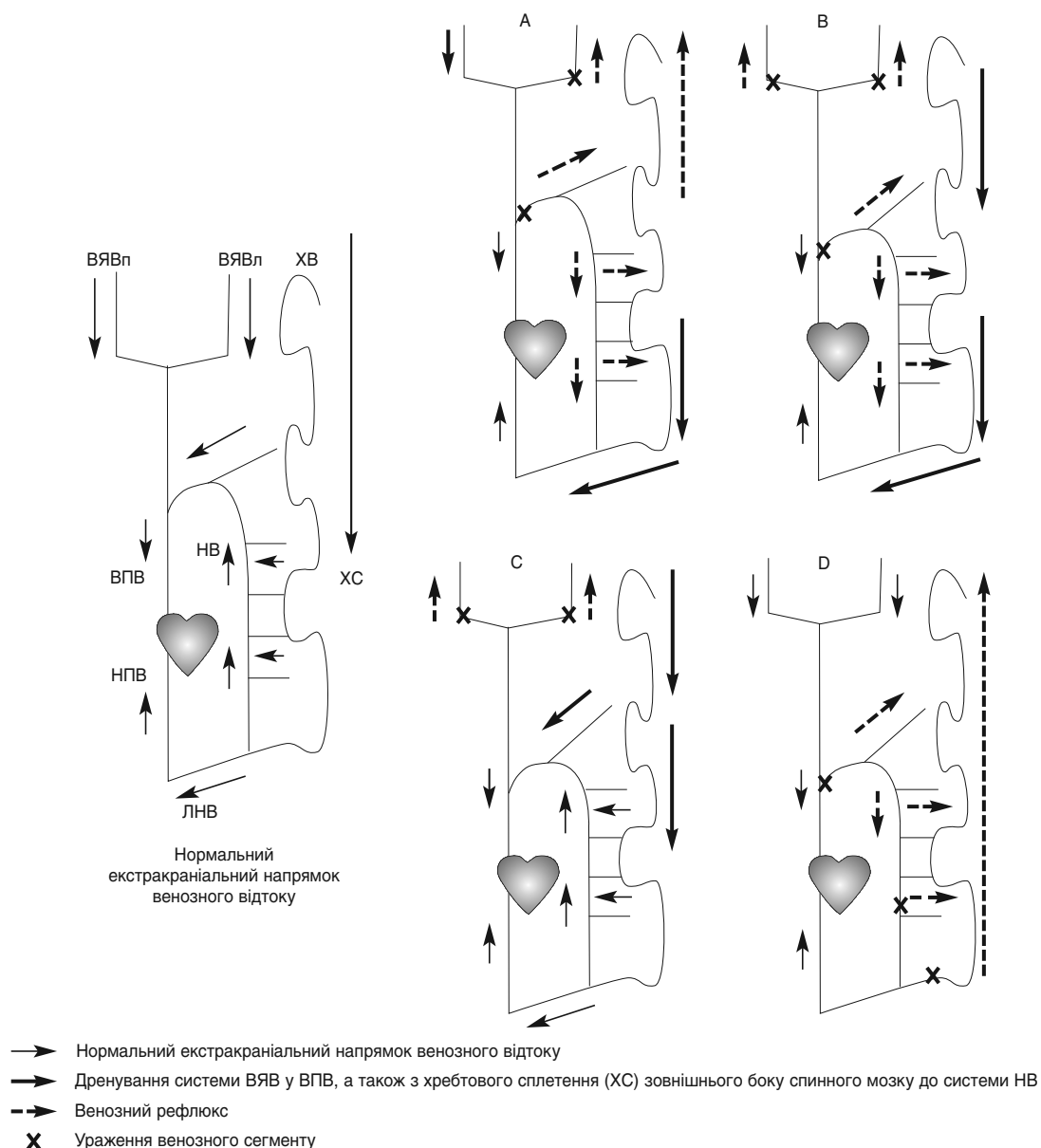


Рис. 3. Форми ХЦСВН у пацієнтів з МС

Примітки: НПВ – нижня порожниста вена; ЛНВ – ліва ниркова вена.

у стенозованій ВЯВ був на 1,8 см водн. ст. вищим, ніж у порожнистій вені ($p < 0,04$).

Форми ХЦСВН

СФ дозволила не тільки точно локалізувати місця венозних звужень, але й визначити шляхи венозного рефлюксу і компенсаторні колатералі, порівнюючи дані напрямку кровотоку, отриманих за допомогою ЕКД/ТКДС. Таким чином, можна було окреслити картину ХЦСВН, пов'язаної з МС, для якої ми визначили чотири основні форми (рис. 3).

Форма А (30%): характеризується стенозуванням і обструкцією у проксимальному відрізку НВ, поєднуючись із закритим стенозом однієї з двох ВЯВ.

Венозний рефлюкс завжди з'являвся у всіх положеннях тіла, наближених до горизонтального, виникаючи у звуженій ділянці ВЯВ з компенсаційними контрлатераліями ВЯВ.

Рефлюкс у ГМВ виявлено за допомогою транскраніальної кольорової доплерографії в 60% випадків.

Рефлюкс у НВ впливає на ПВ, оскільки кров здатна повторно повертатися колом однієї з двох порожнистих вен напряму або через систему напівнепарної-лівої ниркової вени або шляхом повторного повернення всередину хребта.

Форма В (38%) характеризується значними стенозами обох ВЯВ і проксимальною ділянкою НВ.

Рефлюкс виявляється в усіх трьох венозних сегментах. Церебральний венозний відтік із метою подолання стенозу ВЯВ повертається в серце в основному через венозні колатералі шиї (рис. 1В); утруднений венозний відтік по НВ знову включає колатералі внутрішньохребтових шляхів або системи ниркової та напівнепарної вен.

Форма С (14%) характеризується двостороннім стенозом у обох ВЯВ з нормальною системою НВ.

Рефлюкс зустрічається не в хребтових венах, а у ВЯВ з шийними або внутрішньочерепними колатералами, які скидають кров у ВПВ або систему НВ. У результаті відбувається перевантаження системи НВ.

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

Таблиця 4. Форми венозних перешкод залежно від клінічного перебігу МС

Форма	ЗР	ПП	ВП	p, χ^2
A	10 (75%)	5 (25%)	0 (0%)	< 0,0001
B	19 (66%)	9 (31%)	1 (3%)	
C	4 (44%)	5 (56%)	0 (0%)	
D	2 (17%)	1 (8%)	9 (75%)	

Форма D (18%) характеризується постійним ураженням різних сегментів системи НВ, у результаті чого венозний відтік спрямовується до внутрішньохребтових судинних кіл у висхідному напрямку.

Хребтові вени виявили під час зворотного руху крові, яка по внутрішньочерепним колатераліям намагається дістатися до ВЯВ, що підтверджується рефлюксом до ГМВ у 90% випадків.

Водночас ВЯВ також були уражені (6 випадків, 50%), спричиняючи додаткову обструкцію у цих пацієнтів.

Взаємозв'язок між типами ХЦСВН та клінічним перебігом

Виявлено значну відмінність у розподілі клінічних перебігів серед форм ХЦСВН ($p < 0,0001$) (табл. 4). Зокрема розташування венозних перешкод є одним з ключових елементів, що впливають на клінічний перебіг хвороби. Типи А і В корелюють із ЗР перебігом (83%), який переходить у ВП перебіг у 70% випадків. ВП клінічний перебіг частіше зустрічається при формі D (75%).

Обговорення

У даній роботі ми описали зв'язок між МС і зміненним механізмом венозного відтоку, який визначався множинними екстракраніальними венозними стриктурами.

Флебографія відображала нормальне зображення екстракраніальних спинномозкових вен.

Перешкоджання цереброспінальному венозному відтоку у хворих на МС формує комплекс гемодинамічних порушень, який визначається як ХЦСВН.

ХЦСВН характеризується множинною додатковою циркуляцією з дуже високою частотою виникнення рефлюксу як у інтра-, так і екстракраніальному венозних сегментах, а також зниженням ортостатичної регуляції венозного відтоку.

Механізм, що лежить в основі цього рефлюксу, відрізняється від рефлюксу, викликаного неспроможністю яремного клапана.

В останньому випадку клапанна недостатність, оцінена за допомогою проби Вальсальви, може бути пов'язана з картиною транзиторної глобальної амнезії [14].

У нашому дослідженні рефлюкс відбувався в будь-якому положенні тіла пацієнта. Можна припустити, що даний рефлюкс не є проявом клапанної неспроможності, а швидше стенотичним ураженням вен, і не пов'язаний зі зміною положення тіла або дихальними рухами.

Запасні кола є альтернативними шляхами або компенсаторними венозними шунтами [29] (рис. 3), що дозволяє

транспортувати кров до доступних венозних сегментів за межами ЦНС.

Відповідно до особливостей обструкцій, інтра- та внутрішньокраніальні вени також можуть забезпечувати додаткову циркуляцію крові, дозволяючи перенаправляти кров'яний потік та запобігаючи внутрішньочерепній гіпертензії. Проте з часом вони стають перевантаженими, оскільки через них перетікає два різних потоки – власний потік дренажу і шунтовий (рис. 3).

ЕКД/ТКДС-протокол був виконаний групою науковців одноразово, що не дозволяє оцінити коефіцієнт мінливості в одного та різних дослідників.

Це є обмеженням нашого дослідження, хоча за його межами це питання, безумовно, заслуговує подальшого вивчення.

Слід зазначити, що запропоновані нами ультразвукові оцінки можуть легко здійснюватися в клінічних умовах, і, незважаючи на залежність від того, хто проводить УЗД, існує загальна згода щодо пропонованого технічного обладнання [9-19].

Отримані результати потребують вирішення двох основних питань:

1. Який вплив ХЦСВН має на клінічний перебіг МС?
2. Чи є венозний стеноз причиною або продуктом МС?

По-перше, ми визначили 4 основні форми ХЦСВН відповідно до місця розташування, кількості та поєднання

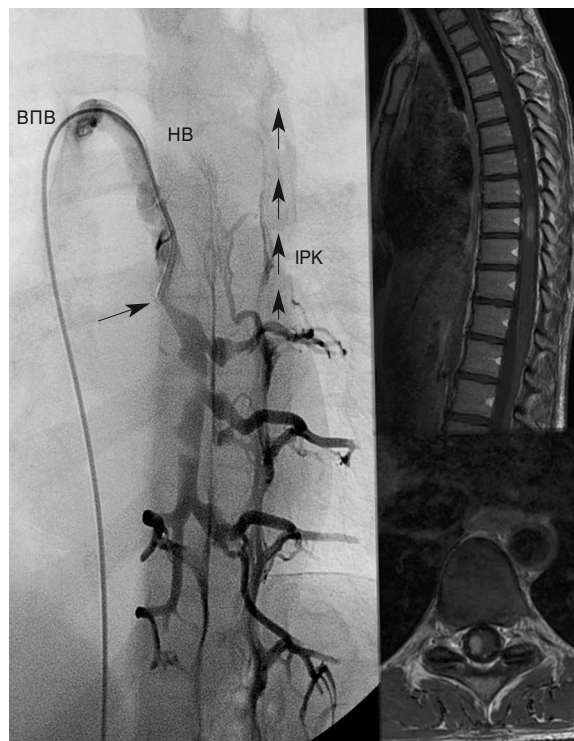


Рис. 4. СФ та МРТ при КВМС з картиною ХЦСВН, форма D

Примітки. Ліворуч СФ показує наявність мембранної перешкоди виходу НВ у поєднанні з атрезією нижньої ділянки НВ. В зв'язку з багаторівневою обструкцією системи НВ виникає розширення хребтового сплетення нижче атрезії і кров відводиться через інтракраніальні колатералі (ІРК) у висхідному напрямі.

Вгорі праворуч: сагітальне Т1-зображення після наступної ін'єкції гадолінію з типовими ураженнями спинного мозку, які спостерігаються при МС.

Поліпшене зображення, отримане завдяки введенню гадолінію, показує інтракраніальне венозне сплетення у вигляді дрібних плям.

Внизу праворуч: осьове Т2-зображення на шийному рівні з розширеними екстракраніальними венозними сплетеннями.

венозних стенозів, а також модальність колатерального кровообігу.

Ми також відзначили, що ПП перебіг був пов'язаний з формою ХЦСВН, істотно відрізняючись від ЗР і ВП МС.

Імовірно, це пояснюється розташуванням перешкод для венозного відтоку, що відіграє ключову роль у визначенні клінічного перебігу МС.

Наприклад, ПП перебіг, звичайно, характеризувався повільно прогресуючим синдромом зі спастичним парезом та магнітно-резонансною візуалізацією бляшок МС у спинному мозку [20, 30-32] і значною мірою був пов'язаний з перешкодами на декількох рівнях НВ і поперекового сплетення (форма D, рис. 3, табл. 4).

У даному випадку венозна кров зі спинного мозку може бути дренажна тільки вище і шунтується до вен усередину хребта (рис. 3, 4), тим самим пояснюючи взаємозв'язок між формою D і залученням у процес спинного мозку у хворих із ПП перебігом МС.

ЗР перебіг МС значною мірою був пов'язаний з формами А і В ХЦСВН (83%) і, зокрема, з формою А, групою, до якої належить три чверті хворих із ЗР клінічним перебігом МС (табл. 4).

Більш сприятливий клінічний перебіг МС може бути пояснений наявністю вільної прохідності ВЯВ (рис. 3) із компенсаторним відтоком, зумовленим підвищеною ППП (дані не наводяться).

Трансформація у ВП клінічний перебіг МС послідовно спостерігалась при формах А, В, С ХЦСВН (95%), хоча була пропорційно вище у пацієнтів з обома заблокованими ВЯВ (56% форма С).

Однак є необхідність у проведенні лонгітюдних досліджень із клінічними та розширеними аналізами даних МРТ [3] щодо розповсюдженості МС у часі і популяції залежно від форми ХЦСВН.

Під час огляду літератури, присвяченій проблемі МС, було виявлено взаємозв'язок між екстракраніальними венозними обструктивними мальформаціями, описаними в цьому документі, і картиною неврологічного дефіциту. Проте останній був визначений авторами загальною як мієлопатія без визначення генезу, не пов'язуючи з МС [27-28].

Венозну гіпертензію розглянули в якості причини МС [33, 34]. Кров'яний тиск вивчався тільки в контрольній групі.

Проте нещодавно було показано, що градієнт тиску через місце максимального венозного стенозу 2,2 см водн. ст. відповідає зниженню ППП більш як на 50% [35].

У даному дослідженні градієнт тиску у ділянці стенозу між порожнистою веною й дугою НВ істотно розрізнявся і становив 3,9 см водн. ст. (рис. 2А).

Градієнт між стенозованою ВЯВ і ВПВ був нижчим і сягав 1,8 см водн. ст.

Крім того, відсутність доплерівських і флебографічних ознак ХЦСВН в групі контролю наводить на думку, що порушений венозний відтік внаслідок венозних перешкод може бути причиною МС, а не випадковою знахідкою.

Цікаво, що подібні венозні стенози вважаються мальформаціями і описані при інших захворюваннях, тобто як мембранні перешкоди НПВ і хронічна венозна патологія нижніх кінцівок [27-28].

Така венозна обструкція призводить до недостатнього венозного відтоку відповідно на рівні печінки і шкірної тканини, згодом викликаючи запалення, склероз і дегенеративні вогнища [24, 25, 36].

На відміну від гіпотези венозних мальформацій, випадки білої клітинної інфільтрації й ендоефлебогіпертрофії венозних клапанів пов'язувались із ендокардитом.

Навіть якщо б ця кореляція ніколи не вивчалася при МС, повідомлення про вальвуліт у випадках значних запальних захворювань, безумовно, мали б привернути увагу, оскільки вони підтверджують гіпотезу про те, що ці мальформації швидше є результатом КВМС, аніж його причиною.

Однак, якщо судинна патологія була б пов'язана із запально-аутоіммунними захворюваннями, вона б достовірно рідше зустрічалась у пацієнтів, які отримували імуномодулятори чи імунодепресанти.

Навпаки, наш аналіз у ЗР/ВП групах клінічного перебігу МС не демонструє збільшення числа екстракраніальних венозних стенозуючих уражень у групі нелікованих пацієнтів порівняно з досліджуваними, котрі отримували лікування.

Нарешті, додаткові можливості можуть бути пов'язані з побічною дією медичних препаратів на венозну стінку, котрі застосовуються для лікування МС, хоча такі дані ніколи не повідомлялися в літературі [38].

Гіпотеза вроджених/набутих венозних мальформацій як першопричини розвитку КВМС видається правдоподібною.

Однак необхідні додаткові лонгітюдні дослідження для підтвердження цієї гіпотези, а також для можливості зрозуміти роль хронічної венозної недостатності в процесах запалення й нейродегенерації ЦНС.

На основі наших досліджень ми пропонуємо введення ЕКД/ТКДС-протоколу для пацієнтів, у яких маніфестує перший гострий епізод демієлінізуючого походження, в основному пов'язаний з клінічними ознаками пошкодження зорового нерва, або при так званому клінічно ізольованому синдромі (КІС).

На даний час лише за допомогою лонгітюдних клінічних та МРТ-спостережень у динаміці можна дослідити можливість переходу КІС у КВМС [20].

Висновки

Клінічно виражений МС пов'язується із ХЦСВН. Дотепер дані, що характеризуються ненормальною венозною гемодинамікою із наявністю численних екстракраніальних венозних стенозів невідомого походження, ніколи не публікувались. Розташування венозних перешкод грає ключову роль у визначенні клінічного перебігу МС.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується скорочено. Вперше опублікована в журналі J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, Vol. 80, p. 392-399.

Переклад підготувала Н.В. Карпенко.

Т.Г. Височанська, Т.В. Костенко, Л.В. Вознюк, С.О. Бородій,
Вінницька обласна психоневрологічна лікарня імені О.І. Ющенка

Транзиторна ішемічна атака та мозкові кризи

На сьогодні проблема минулого порушення мозкового кровообігу — транзиторної ішемічної атаки (ТІА) — залишається актуальною. Порівняно з 2002 р. захворюваність на ТІА збільшилась в Україні в 1,4 раза.

Раптовий неврологічний дефіцит практично завжди супроводжується драматичним суб'єктивним ураженням пацієнта від виниклого епізоду. Ці прояви слугують причиною госпіталізації хворого з підозрою на розвиток інсульту. З іншого боку, будь-який судинний мозковий криз та ТІА є відомим предиктором розвитку повного завершеного інсульту в найближчий період і тому вимагають особливої уваги. Вирішити всі проблемні моменти водночас неможливо через часте «перекриття» клінічних проявів ТІА з іншими кризовими станами, в тому числі і психовегетативного походження. Тому лікар-невролог у такому випадку вирішує складну диференційно-діагностичну проблему.

У визначенні стану важливе первинне значення мають суто анамнестичні відомості про: неврологічний дефіцит, який минув на момент огляду (для ТІА); «перекриття» клінічних ознак ТІА психовегетативними проявами (досягати поширеними в популяції «панічними атаками»); інтерпретацію отриманих відомостей та суб'єктивних скарг пацієнта (залежить від позиції лікаря).

Типів мозкових кризів існує багато, і ми наводимо лише найпоширеніші у практиці, а не повну їх класифікацію, яка, можливо, і не може бути вичерпною, але нагадує про їх численний спектр.

Типи церебральних кризів: гіпертонічна церебральна криза з переважанням загально-мозкових симптомів; гіпотонічна церебральна криза з синкопальними проявами; вестибулярна криза (синдром Мен'єра, гострий вестибулярний синдром, купулолітіаз); кардіocereбральний синдром; ендокринні кризи.

Необхідно зауважити, що гіпердіагностика вестибулярних порушень як проявів інсульту реально присутня в практиці невролога. Слід пам'ятати: якщо прояви обмежуються тільки вестибулярним синдромом — в усій його різноманітності, але при цьому не виявляються суто стовбурові ознаки чи мозочкова дисфункція, то слід дуже обережно інтерпретувати такі прояви в рамках інсульту. Скільки людей з банальними вестибулярними порушеннями периферичного походження роками живуть з діагнозом-вироком — «перенесений інсульт»!

Причини минулих порушень мозкового кровообігу є теж досить різноманітними: стенозуючі процеси в магістральних судинах ший та голови; порушення серцевого ритму та міокардіопатія; вірогідне незрощення овального отвору; септичний ендокардит; синдром ортостатичної гіпотензії (наприклад, пізня стадія цукрового діабету).

В будь-якому випадку інтерпретація минулих неврологічних розладів є важливим моментом для визначення подальшої лікувальної тактики та долі хворого.

Відомо, що ТІА та церебральні кризи є результатом порушення ауторегуляції мозкового кровообігу. Сучасні погляди вимагають такого відношення до цих пацієнтів, як і до хворих з інсультом. Тому в рамках нашого інсультного відділення виділені ліжка для пацієнтів з такими порушеннями.

Незважаючи на минучість неврологічних ознак ТІА, основна увага приділяється швидкому та повноцінному обстеженню, яке починається з комп'ютерної томографії. Нейровізуалізація за допомогою магнітно-резонансного дослідження дає змогу встановити зону ішемії і так звані німі в клінічному сенсі інсульту. Такі знахідки суттєво підтверджують судинну природу стану хворого і формують відповідний індивідуальний прогноз.

Вирішальним для діагностики стенозуючих процесів у магістральних судинах є ультразвукове доплерівське дослідження, яке проводиться в нашій клініці. Саме за допомогою нього можна встановити показання для подальшого хірургічного втручання — ендартеректомії як певного кроку в профілактиці можливого наступного гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

В комплекс обстеження входить повне клінічне та біохімічне обстеження, визначення стану когнітивних та емоційних функцій, спеціальні консультації спеціалістів за необхідності, холтеровське моніторування, добове моніторування тиску тощо.

Ми проаналізували 50 послідовних історій хвороб пацієнтів — мешканців Вінницької області, які перебували на стаціонарному лікуванні в інсультному відділенні протягом першого кварталу 2009 р. Серед обстежених — 21 чоловік та 29 жінок. Середній вік — 50 ± 24 роки. *Діагноз при вступі:* ГПМК — 14 (28%); ТІА — 12 (24%); гостра церебральна криза — 17 (34%); гострий вестибулярний синдром — 5 (10%).

В результаті проведеного обстеження виставлено такі *клінічні діагнози:* ТІА — 11 (22%); стенозуюче ураження прецеребральних судин без інсульту — 18 (36%); гостра церебральна гіпертонічна криза — 13 (26%); гострий вестибулярний синдром — 8 (16%).

Таким чином, обстеження пацієнтів згідно з сучасними алгоритмами дозволяє уникнути гіпердіагностики щодо ГПМК (при виписці 22% проти 52% при вступі).

Обстеження та спостереження за хворими з підозрою на ТІА зазвичай триває 3-5 днів і завершується обґрунтованим висновком та відповідними рекомендаціями, які включають основні типи вторинної профілактики. Такі хворі після виписки залишаються під уважним наглядом співробітників відділення і, як правило, відвідують лікаря раз на місяць. Повторні обстеження через 2-3 місяці дозволяють остаточно визначитись як з факторами ризику, так і з типом перебігу судинно-мозкового захворювання, встановити найліпшу тактику подальшого лікування.

Ми вважаємо цей розділ роботи дуже важливим та перспективним саме в плані профілактики розвитку великих мозкових катастроф.

Е.Е. Гогин,
Центральная клиническая больница Правительственного медицинского центра РФ, г. Москва

Задачи оптимизации базисной (патогенетической) и симптоматической терапии артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) – синдромный диагноз, охватывающий большую группу многообразных по своей природе и причинам возникновения заболеваний, имеющих разный прогноз и при которых требуются различные лечебные мероприятия.

АГ часто становятся предвестником (маркером) сердечно-сосудистых, неврологических или эндокринных заболеваний и пусковым механизмом ассоциированных с ними болезней. Наиболее распространенной в экономически развитых странах формой АГ, обуславливающей высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, являются не симптоматические гипертензии, а эссенциальная гипертензия – гипертоническая болезнь (ГБ).

ГБ – нозологически идентифицируемое заболевание, синоним принятого в международных классификациях Всемирной организации здравоохранения диагноза «эссенциальная гипертензия», основным («сущностным») проявлением которого служит повышенное артериальное давление (АД) в отсутствие болезней, вызывающих симптоматическую АГ. В популяциях технически высокоразвитых стран эссенциальная гипертензия определяет 90-95% случаев АГ.

Важнейший клинический критерий диагностики АГ – измерение основных показателей АД – был разработан в начале XX века Н.С. Коротковым (1905) и М.В. Яновским. После того как аускультативный метод получил клиническое распространение, Е. Франк в 1911 г. сформулировал концепцию эссенциальной гипертензии. Возникла альтернатива утвердившимся в XIX веке представлениям о почечном (Р. Брайт, 1836; С.П. Боткин, 1867), либо «пресклеротическом» (Г. Юшар, 1889) генезе АГ. С 50-х гг. прошлого века в нашей стране утвердилась доктрина нейрогенной АГ (Г.Ф. Ланг, А.Л. Мясников). Завершающей (третьей) стадией ГБ Георгий Федорович считал почечную, а Александр Леонидович – необратимую атеросклеротическую. В западных странах углубленно изучались факторы риска развития заболевания, и с 70-х гг. начата целенаправленная популяционная и вторичная профилактика АГ и ее осложнений. Эффективность проведенных мероприятий в США и Европе

была уже в течение первых 15-20 лет доказана 50%-м снижением смертности от инфаркта миокарда, а в Японии – четырехкратным (!) снижением смертности от геморрагических инсультов.

Парадоксальная («вопреки закону Лапласа») вазоконстрикторная реакция артерий на повышение АД, обнаруженная Бейлисом еще в 1902 г., биологически целесообразна (сохранение стабильности местного кровотока) и поэтому безоговорочно принималась за нейрогенную.

Этиология и патогенез ГБ

Клинические и эпидемиологические данные все более успешно дополнялись результатами экспериментальных и фундаментальных исследований. Однако только в конце XX века было показано, что тонус микроциркуляторного русла, объем местного кровотока и регионарное периферическое сопротивление автономно регулируются эндотелием (Р. Фурхгофф и Дж. Завадски, 1980), а не непосредственно центральной нервной системой (ЦНС) (что подтверждено и на переживающих сосудах в пробирке). Статья А. Катца «Ангиотензин II – регулятор гемодинамики или фактор роста?» (1990) и многочисленные последующие исследования позволили выявить не только ключевую роль ангиотензина II как вазоконстриктора, инициирующего весь биохимический вазопрессорный каскад, но и как индуктора возникающей затем гипертрофии гладких мышечных клеток и обогащения матрикса стенки артерий коллагеном. Тканевое пара- и интракринное звено ангиотензиновой системы оказалось первым и решающим в развитии гипертензиогенного ремоделирования сосудов.

В клинику уверенно вошли понятия «дисфункция эндотелия», «тканевое звено ангиотензиновой системы», «медленный прессорный компонент», «ремоделированное сосудистое русло», «ограничение коронарного резерва», «ауторегуляция интрацеребральных сосудов». Доминирующая роль ангиотензиновых механизмов в развитии и структурно-функциональном построении сосудистого русла, в регуляции системы кровообращения имеет древние филогенетические корни и закреплена генетической программой, а в онтогенезе ее приоритет и длительная

ЛЕКЦІЯ

монополия подтверждены этапами эмбриологического развития.

Концепция ГБ пересмотрена: доказано, что местные сосудистое сопротивление и объем кровотока автономно определяются на периферии резистивным отделом артериального русла в соответствии с рабочей потребностью органов и тканей.

При АГ толщина комплекса интимы-медиа возрастает, что приводит к сужению просвета сосудов, их внутреннему ремоделированию (рис. 1). И.П. Павлов вновь и вновь повторял: природу патологического процесса выявляет локализация отправной точки, стартовой площадки, места «полома». При ГБ «местом полома» становятся ремоделированные сосуды. На каждый вазоконстрикторный импульс такой сосуд отвечает избыточно — становится гиперреактором, а при физических нагрузках в капиллярном русле возникает гипоперфузия и ишемия тканей. Эндотелий в такой же мере осуществляет ауторегуляцию церебрального русла и, в зависимости от нагрузки, — использование коронарного резерва в соответствии с метаболическим запросом миокарда. Еще в XIX веке было показано, что кровоток распределяется по регионам и органам так же, как электрический ток в цепи параллельных потребителей — согласно формуле Ома: $Q = V/R$, где Q — сила тока (а в гемодинамике — объем кровотока), V — напряжение в сети (АД), R — сопротивление (периферическое сопротивление). Если рассечена артерия, то R — сопротивление кровотоку — критически падает и кровотоку угрожает опорожнить сосудистое русло (Q резко возрастает). В норме периферическая вазодилатация обеспечивает усиление местного кровотока, повышение же тонуса резистивного сектора ограничивает его, защищая капиллярное русло от гиперперфузии и гипертензии.

Ремоделирование артерий происходит не только при АГ, но и при атеросклерозе, сахарном диабете и метаболическом синдроме с инсулинорезистентностью. Оно также наблюдается при возрастном (инволюционном) склерозировании сосудов (рис. 2).

В зависимости от вызвавшей изменение сосудов причины характер и морфологические признаки ремоделирования существенно различаются в зависимости от строения и функционального предназначения последовательных сегментов сосудистого русла.

Аорта предоставляет основной объем для беспрепятственного поступления систолического объема крови из левого желудочка. Она не имеет мышечной оболочки

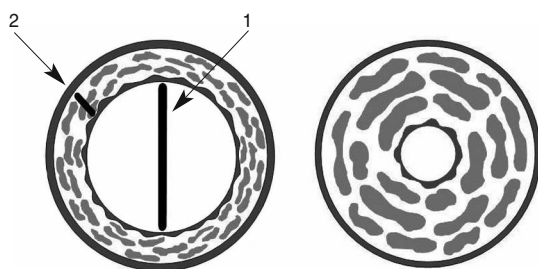


Рис. 1. Схема соотношений просвета артерии и толщины ее стенки в норме и при АГ

Примечания: слева — нормальные соотношения, справа — гипертоническая гипертензия, резко нарушающая артериальную податливость: 1 — диаметр просвета артерии; 2 — ширина медиа.

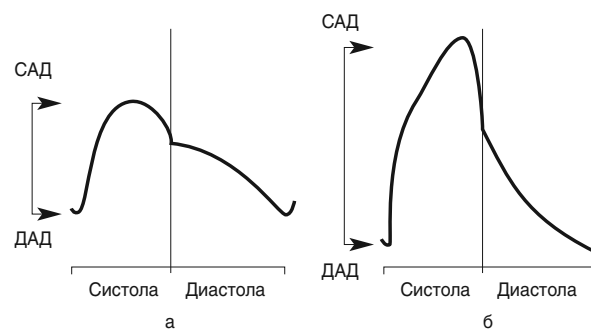


Рис. 2. Влияние АГ на конфигурацию кривой давления в аорте у пациента молодого возраста с нормальным АД (а) и у пациента пожилого возраста с изолированной систолической гипертензией (б)

Примечания: стрелками обозначен диапазон пульсового давления. САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

и податлива пульсовой волне за счет эластичности своей стенки, которая ограничена опорной жесткостью адвентициальной оболочки (рис. 3). Аорта — центральное накопительное звено «компрессионной камеры»: ее тонус поддерживает непрерывный центробежный кровоток в период диастолы сердца — «периферическое сердце», по М.В. Яновскому.

Распределительное русло — ветви аорты и их разветвления от магистральных и среднего калибра артерий до мелких — сосуды мышечно-эластического типа, активно меняющие свой тонус и пропускную способность в зависимости от рабочей нагрузки снабжаемого региона. Они являются важной составной частью компрессионной камеры (рис. 4). Эластические сосуды также изменяют соотношения просвета и толщины стенки, но не за счет изменений мышечного тонуса, а в силу своей растяжимости давлением пульсовой волны (рис. 3). До уровня периферического микроциркуляторного русла в артериях в норме не возникает градиента давления, среднегемодинамический показатель практически не меняется.

Резистивный отдел микроциркуляторного русла богат снабжен циркулярными мышечными волокнами и жомами, контролирующими необходимый ткани объем кровотока. По выражению И.М. Сеченова, это «краны сосудистой системы» (рис. 5). Здесь формируется местное сосудистое сопротивление, АД снижается до капиллярного.

Необходимость этого универсального функционального барьера обусловлена образом жизни высших

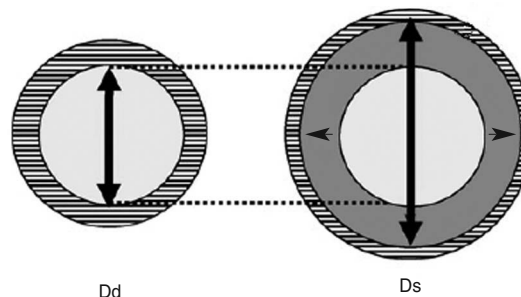


Рис. 3. Сечение крупного артериального ствола до и в период прохождения пульсовой волны

Примечания: вертикальные стрелки обозначают диаметр просвета артерии; Dd — диаметр в диастолу; Ds — диаметр в систолу; заштрихованные кольца — толщина стенки сосуда до и после растяжения; серое поле в Ds — зона расширения просвета.

ЛЕКЦІЯ

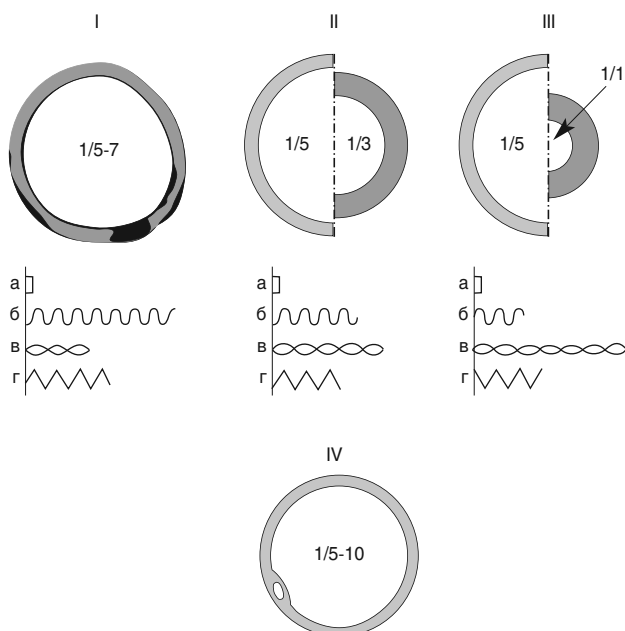


Рис. 4. Приблизительная структура стенки сосудов и соотношение между толщиной стенки и внутренним радиусом сосуда в разных частях сосудистого ложа (соотношение показано цифрами внутри просвета сосуда)

Примечания: I – «эластическая» артерия (1-2 см); II – «мышечная» артерия (0,1-1 см); III – артериола (20-200 мкм); IV – капилляр (6-7 мкм). Левая часть – сосуд дилатирован, правая часть – вазоконстрикция: а – эндотелиальный монослой; б – эластический компонент; в – гладкомышечный компонент; г – коллагеновый матрикс (по Burton, 1962).

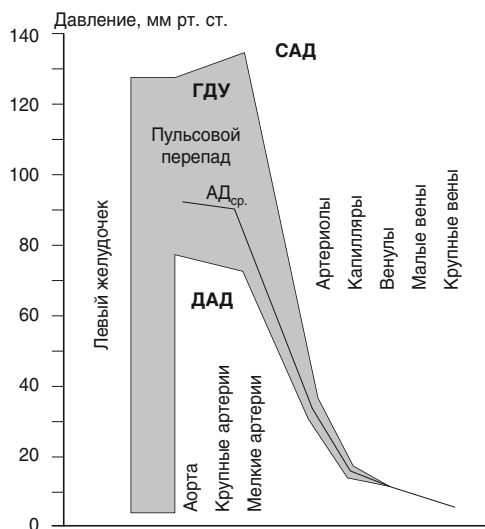


Рис. 5. Профиль давления в артериальном и микроциркуляторном русле

Примечания: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; АД_{ср.} – среднее АД; ГДУ – гемодинамический удар.

Табл. 1. Упрощенная схема сосудистого русла с указанием градиентов давления в последующих сегментах (M. Davis et al., 1986; E.A. Rosei, D. Rizzoni, 2005)

Диаметр просвета	Наименование отрезка сосудистого русла	Градиент давления, мм рт. ст.	% от общего периферического сопротивления
0,4 мм -150 мкм	Мелкие артерии резистивного типа	102 → 43	62,8
100 мкм - 7 мкм	Артериолы	41 → 18	13,8
	Капилляры	18 → 16	12,8
	Венулы	16 → 8	8,5

Q, мл/мин на 100 г ткани органа

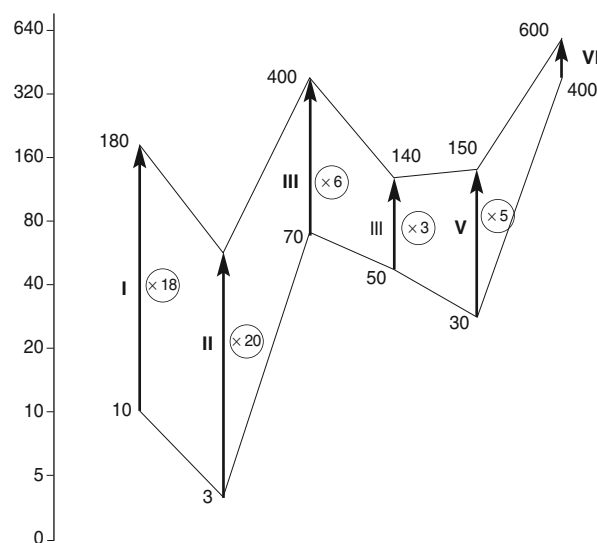


Рис. 6. Соотношение объемов кровотока (Q) в покое и при нагрузке

Примечания: I – в коже; II – в мышцах; III – в миокарде; IV – в мозге; V – в печени; VI – в почках.

представителей животного мира. В частности у человека при физической нагрузке кровоток в мышцах немедленно возрастает в 20 раз по сравнению с покоем – с 3 мл/100 г ткани до 60 мл/мин; миокард в условиях основного обмена потребляет 70 мл, а при нагрузках (в условии нормального коронарного резерва) – до 400 мл/100 г/мин (рис. 6, табл. 1). Прекапиллярный шлюз ослаблен только у почки – разница на максимуме кровотока всего на треть больше минимального кровотока – почке стабильно необходим высокий объем кровоснабжения, резкие перепады физиологических функций отсутствуют. При различных заболеваниях с повышением АД почка оказывается в числе наиболее уязвимых органов-мишеней. В почках ввиду снижения эффективности барьера прекапиллярного русла экстраординарные повышения системного АД приводят к гипертензии клубочков и увеличению в 2 раза фильтрационной фракции, резко возрастает вязкость крови в капиллярах и процент многомерных форм деградации фактора Виллебранда, образуются «монетные столбики» эритроцитов, увеличивается число их плотных агрегатов, возникают сгустки и тромбы. Повышение фильтрационной фракции в одних клубочках сочетается с дегенерацией других, развивается почечная недостаточность.

Ремоделирование резистивного отдела артериального русла знаменует собой первичную фазу патогенеза эссенциальной гипертензии, отличает морфологически закрепившуюся болезнь от нейроциркуляторных дистоний и ситуационных повышений АД при стрессовых и экстремальных эпизодах, а также при обратимых нагрузочных гипертензиях.

Изменения распределительных артерий и аорты, в отличие от первичного ремоделирования микроциркуляторного русла, происходят при прогрессировании ГБ вторично, наряду с другими органами-мишенями.

Для гипертензиогенной функционально-структурной перестройки сосудистого русла характерно относительно

ЛЕКЦІЯ

равномерное внутреннее ремоделирование с увеличением толщины комплекса интимы-медиа и кольцевым сужением просвета (рис. 1). Первоначально процесс имеет компенсаторное значение, подкрепляя затянувшуюся вазоконстрикцию, но в последующем приводит к гипоперфузии при нагрузках и ишемии тканей.

АГ, кроме внутреннего, приводит также к неравномерному наружному ремоделированию, растяжению аорты и магистральных сосудов, увеличению их внутреннего диаметра. При этом удается обнаружить обогащение сети периадвентициальных *vasa vasorum*, свидетельствующее о процессе дополнительного укрепления наружной оболочки артерии. При выраженном атеросклерозе аорты ее аневризматическое растяжение приводит к расслаиванию внутренних слоев (расслаивающая аневризма аорты).

Атеросклеротическое ремоделирование сосудов часто возникает на фоне гипертензионного, но относится к разным заболеваниям. АГ обычно начинается раньше атеросклероза и форсирует его развитие. Гемодинамические факторы имеют не меньшее значение для возникновения субэндотелиальных отложений холестерина, чем дислипидемия (исключение составляет «семейная гиперхолестеринемия»). Даже при мультифокальном атеросклерозе аорты и ее ветвей сосуды малого круга остаются интактными. Причина этого — разница в уровне АД, которое в большом круге в 3 раза выше, чем в легочном, ввиду необходимости надежного обеспечения распределительной функции прекапиллярного шлюза. При легочной гипертензии артерии малого круга, наоборот, поражаются атеросклерозом преимущественно, иногда даже исключительно, в отсутствие атеросклероза аорты.

Гемодинамические причины вызывают образование бляшек выборочно в зонах турбулентного кровотока в устьях и бифуркациях артерий. Атероматозные бляшки и атеросклеротические стенозы возникают только в зонах пульсовых перепадов АД, они не характерны для мелких артерий периферического русла.

Поскольку цель настоящей статьи — оптимизация выбора лечебной тактики при ГБ в свете уточнившихся представлений о ее патогенезе, ограничим изложенным гемодинамические аспекты, тем более что в 2008 г. на эту тему издана наша с В.М. Емельяненко небольшая монография: «Пульсовая волна и артериальная гемодинамика».

Крайне сложны и многокомпонентны детальные механизмы развития эссенциальной гипертензии, изучение которых в настоящее время проводится на биохимическом и субклеточном уровнях.

Ангиотензиновую систему подкрепляет эндокринная, наиболее непосредственно — альдостероновые механизмы; сложилась единая ренин-ангиотензин-альдостероновая система, регулирующая электролитный и водный баланс (под контролем натрийуретических пептидов, главным образом предсердных и мозговых).

Многогранна и не менее сложна обеспечивающая вазодилатацию система, начиная с эндотелиального механизма образования оксида азота и системы простагланцинов и калликреин-кининов, и заканчивая интегрирующей барорецепторной и нейроэндокринной

регуляцией. Однако при ГБ депрессорная система отнесена на второй план: ее активность подавляется с момента образования тканевого ангиотензина II и установления доминанты ангиотензиногенного каскада вазопрессорных механизмов. Ранее, исходя из представлений об исключительной роли ЦНС в регуляции сосудистого тонуса, казалось, что отпадает необходимость выяснения периферических механизмов патогенеза ГБ. Но теперь, когда ответственность за возникающие нарушения возлагается на эндотелий, требуется конкретизация механизмов дисрегуляции.

В Руководстве для врачей (2008) констатируется: «Эндотелий — монослой клеток, обладающих крайне высокой метаболической и секреторной активностью. Основная функция эндотелия — поддержание равновесия противоположных процессов, ответственных за ремоделирование сосудов:

- вазодилатации/вазоконстрикции;
- противовоспалительные/провоспалительные процессы;
- антитромботические/протромботические реакции;
- антиоксидантные/прооксидантные процессы;
- ингибирование/стимуляция пролиферации;
- регуляция сосудистой проницаемости, адгезии лейкоцитов;
- тромбоцитарно-сосудистые взаимодействия».

Только можно ли возложить все разнообразие перечисленных функций на эндотелиальные клетки, функционально идентичные и слабо между собой связанные? Эндотелий активно вовлечен во все перечисленные процессы, но столь же значительно участие в них тромбоцитов, эритроцитов, в целом системы крови, иммунной системы клеток-потребителей. В период патологических ситуаций надлежит особо отметить роль безъядерных, но функционально высокоактивных и чутких к изменяющимся условиям кровотока и состоянию эндотелия тромбоцитов. На параметры их агрегации и адгезии, на тромбообразование влияет, в частности, образование у них гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa.

В этом сложном ансамбле эволюция каждому определила свою роль: многокомпонентные, взаимозависимые и перекрещивающиеся процессы и реакции гармонично скоординированы, находятся в субординации и включаются последовательно по запрограммированным сигналам.

Формирование высших млекопитающих и, наконец, человека, стало возможным только в ходе всестороннего развития системы кровообращения. Длинный эволюционный путь к организму высших животных и самого человека успешно прослеживается в филогенезе по вехам ныне живущих представителей типов, семейств и родов, последовательно возникавших в сменявшиеся на Земле эры. Сопоставление этих наблюдений представляет неоценимые материалы для понимания последовательности закладки и дифференцировки тканей и органов, а также подсказывает моменты вероятного возникновения врожденных дефектов («Самое непостижимое в мире, что он постижим» — Альберт Эйнштейн). Другой великий физик и мыслитель — Г. Гельмгольц, начинавший работать врачом, подчеркивал: «Я считаю, что изучение медицины было той школой,

ЛЕКЦІЯ

при помощи которой я глубже, чем каким-либо другим способом, усвоил незыблемые законы научного исследования».

Выбор тактики лечения

Перед врачами стоит дилемма: либо изучать основы фундаментальных знаний, либо ограничиться в своей лечебной деятельности предельно примитивными рекомендациями, основанными на тезисе о том, что «снижение АД имеет абсолютный приоритет перед выбором средства для достижения целевого значения», вопреки тому, что эффективно снижающие АД препараты заведомо неравноценны, поскольку различаются по механизму действия.

Старый метод проб и ошибок в настоящее время стал неоправданным. В распоряжении врача имеется как минимум 8 групп эффективных антигипертензивных препаратов, обладающих разными точками приложения — «мишенями». За последние 4 десятилетия лечебные средства разработаны и апробированы высокопрофессиональными коллективами врачей, фармакологов, биологов и биохимиков в западных странах на основе современных знаний патофизиологии, субклеточных и молекулярных процессов, а фармацевтические фирмы сделали лекарственные препараты доступными во всем мире. Однако всегда ли мы учитываем разницу между симптоматическим и базисным (патогенетическим) лечением? Ключевой механизм вазопрессорной реакции — вазоконстрикторный ангиотензивный каскад с немедленным (за доли секунды) образованием ангиотензина II из ангиотензина I под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который является лимитирующим фактором вазоконстрикции. Задержать, эффективно ослабить эту реакцию способны только ингибиторы АПФ. Базисное лечение больного ГБ ингибиторами АПФ направлено на ограничение образования ангиотензина II, нормализацию эндотелиальных механизмов управления тонусом сосудов, восстановление ремоделированных сосудов. Хотя все антигипертензивные препараты снижают повышенное АД, большинство из них не устраняет структурную первопричину АГ, закрепившей ГБ: сосуды пациента, у которого АД нормализовано любыми препаратами, остаются ремоделированными, каждый симпатический импульс вызывает их неадекватную реакцию, может приводить к гипертоническому кризу на любой стадии ГБ (рис. 7, табл. 2). По существу это не лечение ГБ, а купирование гипертензии на данный момент или период, оно направлено на предотвращение осложнений, на вторичную профилактику, а не на устранение «поломки» сосудистых механизмов закрепления и прогрессирования ГБ. Базисное лечение пациента с АГ достигается только длительным, регулярным применением ингибиторов АПФ пролонгированного действия — одна таблетка ежедневно. Такое лечение необременительно, оно позволяет сохранить приверженность пациента к назначенному лечению на годы, не вызывает побочных эффектов, обеспечивает нефро- и вазопротективное действие. Иная ситуация возникает при лечении ГБ у беременной женщины. Каждая клетка развивающегося эмбриона должна быть обеспечена циркуляторной

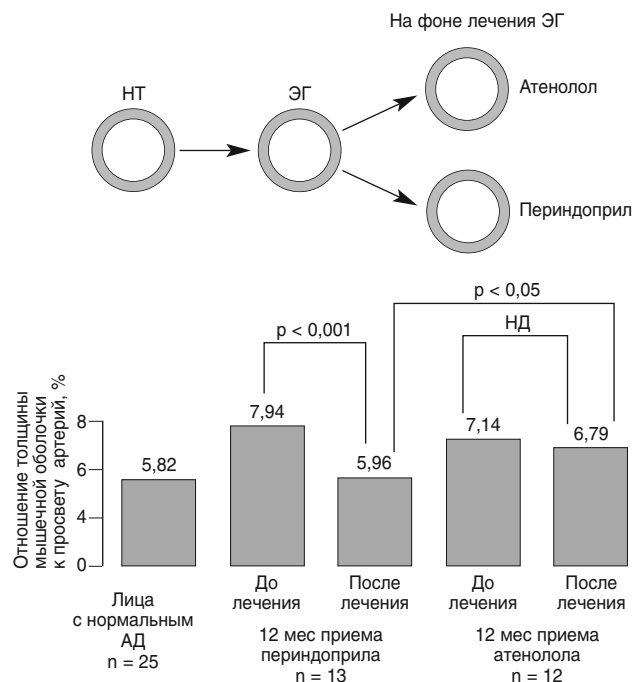


Рис. 7. Результаты сравнения эффекта 12-месячного лечения больных эссенциальной гипертензией периндоприлом и ателололом

Примечания: ЭГ — эссенциальная гипертензия; НТ — нормотензия; НД — различия статистически незначимы.

Табл. 2. Результаты сравнения эффекта 12-месячного лечения больных ЭГ периндоприлом и ателололом

	Лица с нормальным АД (n = 25)	12 мес приема периндоприла (n = 13)		12 мес приема ателолола (n = 12)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АД _{ср.} , мм рт. ст.	90	122	101 ²	126	98 ²
Диаметр просвета сосуда, мкм	237	208	247 ^{1, 3}	222	208

Примечания: по сравнению с состоянием до лечения: ¹ — p < 0,05, ² — p < 0,01; по сравнению с ателололом: ³ — p < 0,01.

системой для полноценного обмена веществ и функционирования.

Получая снабжение через плаценту матери, зародыш автономно формирует собственную сосудистую систему, организует ангиогенез и гемопоэз. Этот сложный комплексный процесс изначально координируется тканевой ангиотензиновой системой эмбриона. Мать в период беременности и кормления не должна получать ингибиторы АПФ, поскольку это нарушает ангиогенез и кровоснабжение плода, а также чревато возникновением врожденных пороков, а у беременной прием ингибиторов АПФ дезорганизует плацентарное кровообращение, способствует развитию преэклампсии и гестоза. Из всех антигипертензивных препаратов ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности наиболее строго. Постнатально интеграцию системной гемодинамики контролирует нейроэндокринная система. Но и тогда базисная регуляция тонуса микроциркуляторного русла остается за эндотелием. В экстремальных ситуациях, при которых возникает ГБ, значение

базисных механизмов управления сосудистым тонусом существенно возрастает (такой процесс называют рекапитуляцией), эндотелиальные биохимические механизмы вазоконстрикции переходят на новый режим, активизируется ангиотензиновый каскад, подавляется вазодилатация, ГБ закрепляется. Однако при этом участие аппарата ЦНС в регуляции системы кровообращения не снижается, а даже возрастает и патологически изменяется, возникает симпатическая доминанта: на поздних стадиях ГБ (вторая, третья) нарушается биоритм АД, обострения ГБ протекают с церебральными кризами, коронарным синдромом или острой левожелудочковой недостаточностью. В этом случае на первый план выступают диуретики, антагонисты кальция, периферические вазодилаторы — артериоловеноулярные (нитраты) и селективно-артериолярные (гидралазины, diazoxid), β -блокаторы, агонисты α_2 -адреноблокаторов и селективные агонисты имидазолиновых рецепторов центрального действия (моксонидин).

В периоды нестабильности и обострения ГБ эти препараты оказывают прямое патогенетическое действие, их эффект в этих случаях не сводится только к симптоматическому. После стабилизации состояния пациента их применение уместно не всегда, но бывает целесообразным при наличии дополнительных показаний.

Из диуретиков надежное антигипертензивное действие оказывают гипотиазид и индапамид. Они потенцируют действие других антигипертензивных препаратов, поэтому их малые дозы включают в комплексные рецептуры с ингибиторами АПФ или используют одновременно с ними.

Депрессорная система высококомобильна, поэтому, когда удается устранить прессорную дисфункцию на первых стадиях болезни, ее регуляция не нуждается в медикаментозной поддержке. На стадии «склеротической» АГ, ассоциированной с атеросклерозом, лечение дополняют донаторами нитратов, β -блокаторами или антагонистами кальция, а в ряде случаев — статинами и их адьювантными синергистами и, учитывая риск развития тромбофилии, — антиагрегантами и антикоагулянтами.

Причины пандемии ГБ и стратегия ее профилактики

Продолжающееся распространение ГБ во многих странах и регионах имеет хорошо изученные причины. Оно происходит предсказуемо и все теснее связывается с ростом ряда ассоциированных сердечно-сосудистых болезней — форсированным мультифокальным атеросклерозом, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, нередко выступая их предшественником и инициатором. Ранняя нетрудоспособность и высокая смертность от сердечно-сосудистых болезней зависят от осложнений: инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, острых нарушений мозгового кровообращения, гипертонической и атеросклеротической энцефалопатии, реже от почечной недостаточности, облитерирующего атеросклероза нижних конечностей и гангрены, «диабетической стопы», тромбофилий и конгеймовских кровотечений. Большое значение имеют возрастной фактор и инволюционные процессы,

причем наиболее «уязвимой» признается популяция 40-60-летних мужчин.

Эпидемиологические данные, прослеженные в течение минувшего века, исключают зависимость увеличения числа больных АГ за счет симптоматических гипертензий — не менее 90% нуждающихся в медицинском патронаже больных АГ относятся к группе с эссенциальной гипертензией. Пандемия ГБ не может быть объяснена генетической деградацией, наследуемыми мутациями, полиморфизмом генов (хотя обнаружены и всесторонне оцениваются расовые особенности клинического течения ГБ и различия по эффективности у разных расовых групп антигипертензивных средств).

Увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости, в частности числа новых случаев ГБ и ее обычных спутников, характерно для регионов, достигающих технического развития — для «обществ потребления», особенно среди успешных социальных слоев городского населения. В числе причин ГБ и сердечно-сосудистой заболеваемости в целом на первый план выступают моделируемые факторы окружающей среды, нездоровый образ жизни, изменение характера рабочих и повседневных бытовых нагрузок, неадекватное питание, ставшие модными вредные привычки, в том числе курение, избыточное употребление поваренной соли и эпизоды неумеренного употребления алкоголя (рис. 8).

Однако решающим для популяции является малоподвижный образ жизни, который у иных благополучных пациентов, ведущих «сидячий» образ жизни, приравнивают к медленному самоубийству; еще А.С. Пушкин писал о «казни покоем».

Не так жили люди на протяжении тысяч поколений, когда формировался фенотип человека. Таким образом, генетический фактор в распространении сердечно-сосудистой заболеваемости, конечно, присутствует, но в основном как причина развития дезадапционного синдрома к изменившемуся образу жизни современных популяций. Так, спортсмен, прекративший тренировки, не может показать свои былые достижения, его толерантность к нагрузкам снижается, падает сопротивляемость, жизнерадостная активность сменяется ранней депрессией. Поэтому какой бы лечебной тактики ни пришлось придерживаться у такого пациента, первой должна быть рекомендация здорового образа жизни и тренирующих нагрузок. Даже в период реабилитации после инфаркта миокарда или инсульта необходима разумная рекомендация постельного режима.

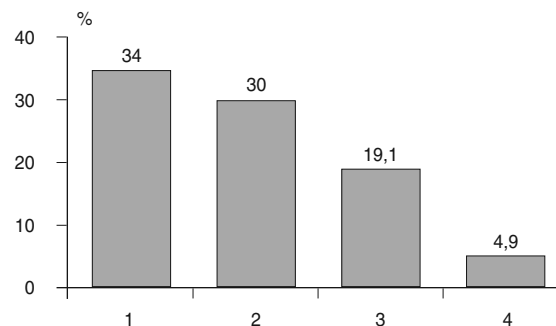


Рис. 8. Частота развития АГ у работников различных предприятий

Примечания: 1 — ликероводочный завод; 2 — пивоваренный завод; 3 — табачная фабрика; 4 — мясокомбинат.

ЛЕКЦІЯ

Медицина завжди почиталась за високе мистецтво. Она немало способствовала развитию научного мышления и накоплению бесценного опыта практических наблюдений, а в XIX-XX веках прочно стала на научную базу. Успехи медицины достигнуты на основе результатов лечения клинически и нозологически изученных болезней. Это позволило целенаправленно решать задачи сохранения здоровья людей и достигнуть небывалых успехов в помощи больным.

Но и хорошо оснащенная научная медицина не перестает быть искусством, требующим от лечащего врача глубокого интереса к судьбе пациента и творческого таланта. При всей отработанности стандартов лечения при каждой болезни и алгоритмов выбора необходимых инструментальных и лабораторных исследований каждый пациент остается индивидуально больным человеком, нередко с выраженными отклонениями от «средневзвешенной» нормы как в описании жалоб и своего анамнеза, так и в субъективном отношении к заболеванию и к жизни. Индивидуализировать приходится и опрос, и порядок обследования, и подходы к лечению. Возраст пациента, уровень его образования, семейный анамнез, предыдущие контакты с врачами и проводившееся ранее лечение имеют немалое значение.

Особые проблемы возникают при оказании помощи женщине в период беременности, пациентам с сопутствующими заболеваниями. Лечение больного в период гипертонического криза и острых осложнений коренным образом отличается от проблем медицинского патронажа в стабильный период и при ремиссии болезни. Профессия врача обязывает ко многому, для своих пациентов он может остаться на долгие годы незаменимым.

Фундаментальные открытия механизмов регуляции гемодинамики обуславливают необходимость в уточнении лечебных подходов при сердечно-сосудистых заболеваниях, четкого понимания различий патогенетического (базисного) лечения и лечения симптоматического для снижения АД. Препараты, эффективно снижающие АД неравноценны, потому что различаются по механизму действия. Каждый из современных препаратов имеет свою «нишу» и предпочтителен при том или ином варианте течения АГ и в зависимости от сложившейся гипертензионной ситуации.

Статья печатается в сокращении.

Впервые опубликована в журнале Kardiol serdecno-sosud hir, 2009; 3: 4.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Чи є зв'язок раку легенів із блокаторами ангіотензинових рецепторів?

Згідно з даними нового метааналізу, встановлено певний ризик розвитку раку легень при застосуванні блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА).

Зокрема встановлено 25% ризик захворювання на рак легенів при застосуванні препаратів цього класу, однак повідомлення щодо раку молочної залози та простати не наводяться.

БРА – це клас антигіпертензивних препаратів, який широко використовується для лікування серцевої недостатності та діабетичної нефропатії і на сьогодні посідає сьоме місце на ринку США, забезпечуючи багатомільярдні доларові надходження з продажу. В дослідженні CHARM (2003) виявлено значне перевищення випадків від смертельних ракових захворювань, яке спостерігалось у пацієнтів, що приймали кандесартан, однак дослідники уникали будь-яких висновків через можливу випадковість отриманих даних.

Останніми роками було проведено кілька інших мультицентрових досліджень з вивчення БРА, тому вирішено виконати метааналіз усіх наявних літературних даних, забезпечивши відкритий доступ до них на сайті федерального департаменту з контролю лікарських засобів (FDA).

Провідний науковець цього дослідження доктор Ike Sirañi (університетський госпіталь Клівеленд, штат Огайо) не вважає захворювання на рак легенів масовим і порівнює ситуацію з раком, який виникав у пасивних курців. Однак наголосив, що такі висновки були зроблені вперше.

Хоча число хворих на рак у дослідженні становило 105 осіб за чотири роки, що свідчить про невеликий ризик,

з огляду на мільйони пацієнтів, які приймають препарати даної групи, це число не таке маленьке. Воно дає нам уявлення про те, скільки потенційно випадків раку може бути викликане цими ліками. Слід вважати, що для всього населення цей зв'язок є дуже відносним.

Доктор Michael D Peake (лікарня Гленфілд, Велика Британія), представник британської асоціації раку легень, який не брав участі у цьому дослідженні, повідомив, що зростання захворюваності на рак легенів у пацієнтів, що приймали БРА, виявлена в даному метааналізі, є незначним. Вчений відмітив, що ризик розвитку раку легень продовжує залежати від куріння тютюну і зростає на 200%, 300% і вище у курців, а також збільшується приблизно на 60% у осіб з обтяженим сімейним анамнезом.

Нові дані про рак легенів були оприлюднені у п'яти дослідженнях (61 950 пацієнтів) – ONTARGET, PROFESS, LIFE, TRANSCEND та CHARM-Overall. Пацієнти в даному метааналізі отримували в якості досліджуваних препаратів телмісартан, лозартан або кандесартан. Крім того, є дані про випадки смерті від раку в дослідженнях LIFE, TRANSCEND, VALIANT та Val-HeFT.

Залишається невідомим, чи інші представники БРА – ірбесартан, валсартан, олмесартан і епросартан – пов'язані з підвищеним ризиком захворювання на рак. Загалом, з огляду на обмежений обсяг даних, неможливо зробити висновки про точний ризик розвитку раку, пов'язаного з кожним БРА окремо.

www.theheart.org