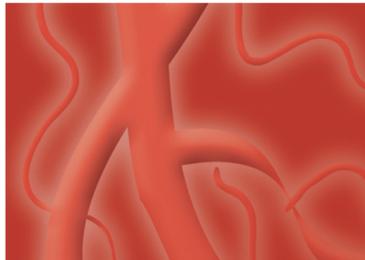


Практична ангіологія[©]



ЗМІСТ

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Ведение пациентов с сахарным диабетом
Рекомендации Американской ассоциации
по изучению диабета – 2013 5

Диабетическая нефропатия
Обзор рекомендаций 2012-2013 гг.
Д.Д. Иванов 42

ПРАКТИКУМ

Клініко-патогенетичні аспекти безбольової ішемії міокарда
С.М. Стаднік 55

Лизиноприл при лечении артериальной гипертонии
у больных с патологией органов пищеварения
Л.Б. Лазебник, О.М. Михеева, И.А. Комиссаренко 60

Рациональная фармакотерапия ишемической болезни сердца
на уровне первичного звена здравоохранения
Н.В. Стуров 71

ЛЕКЦІЯ

Коарктация аорты – 50 років спостереження і лікування
С.О. Дикуха 18

Позиции перинатального консилиума
в ведении беременности и родов при сахарном диабете
М.А. Балюк, И.Ю. Кондратова, М.В. Самойлова и др. 44

КОНФЕРЕНЦІЯ

Академия инсульта
Е.И. Чуканова 47

ОГЛЯД

К вопросу о диагностике и лечении цервикалгий
Т.В. Мироненко, О.Ю. Рыбалка, Е.Г. Леонова, Е.В. Кулешова 23

Клинико-фармакологические подходы к применению
антагонистов кальция в терапии артериальной гипертензии
и ассоциированных состояний
В.В. Косарев, С.А. Бабанов 31

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

Клинические особенности применения ирбесартана
у пациентов с артериальной гипертензией 50

КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Использование глимепирида в современной
сахароснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа
Н.А. Кравчун 66

Медицинские журналы для врача-практика

Рациональная
фармакотерапия
96488
<http://rpht.com.ua>



Нейро News:
психоневрология
и нейропсихиатрия
96489
<http://neuro.health-ua.com>



Практична
ангіологія
94976
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна
імунологія,
Алергологія,
Інфектологія
94977
<http://kiai.com.ua>

Острые
и неотложные
состояния
в практике врача
95403
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар
37812
<http://d-l.com.ua>

Медицинские
аспекты
здоровья женщины
95404
<http://mzg.com.ua>



Медицинские
аспекты
здоровья мужчины
89519

Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м. Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40

Засновник

Ігор Іванченко

Керівник проекту

Тетяна Артюніна

Видавець

**ТОВ «Медичні аспекти
здоров'я людини»**

Генеральний директор

Анастасія Чаплиженко

Медичний директор

Валерій Кідонь

Шеф-редактор

**Марія Ареф'єва
arefieva@id-zu.com**

Відповідальний секретар

Алла Яворська

Медичні редактори

Марина Малей

Інна Субботіна

Ольга Жигунова

Літературні редактори

Алла Яворська

Анастасія Класен

Дизайн/верстка

Олена Заболотна

Директор з маркетингу і реклами

**Галина Солом'яна
Solomyanaya@id-zu.com**

Відділ передплати та розповсюдження

(044) 391-31-40

**Алла Калугіна
parubec@id-zu.com**

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 10332 від 30.08.2005 р.

**Підписано до друку 04.06.2013 р.
Друкарня — ТОВ «Видавничий дім
«Аванпост-Прим».**

**03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3
Передплатний індекс — 94976**

Тираж 10 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали,
не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен,
географічних назв та інших відомостей несуть
відповідальність автори.

Матеріали з позначкою «Р» друкуються
на правах реклами. Позначка «Р»
використовується для публікації рекламного
характеру, що містять інформацію про медичні
лабораторії, послуги медичних клінік, медичну
апаратуру, та інші, в т.ч. лікарські, засоби, які
внесені в перелік заборонених до рекламування.
Матеріали з позначкою «і» містять інформацію
про лікарські засоби та призначені для
медичних і фармацевтичних працівників.
Правовий режим інформації, що подана
у даному виданні або надана для поширення
на спеціалізованих заходах з медичної
тематики, в першу чергу визначається Законом
України від 04.04.1996 р. № 123/96ВР
«Про лікарські засоби». Відповідальність
за зміст рекламних та інформаційних матеріалів
несуть особи, які подали вказані матеріали
для розміщення у журналі.

Передрук матеріалів допускається лише
з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Адреса редакції:

**04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35А,
2-й поверх**

Тел./факс: (044) 391-31-40

www.angio.health-ua.com

Біловол Олександр Миколайович

Член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1
і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

Денисюк Віталій Іванович

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Дзяк Георгій Вікторович

Академік НАМН України, д.мед.н., професор, ректор
Дніпропетровської національної медичної академії

Долженко Марина Миколаївна

Д.мед.н., професор кафедри кардіології та функціональної діагностики
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Зербино Дмитро Діонісійович

Д.мед.н., академік НАМН України та Української екологічної академії наук, директор інституту
клінічної патології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Кобалава Жанна Давидівна

Д.мед.н., професор кафедри внутрішніх хвороб і клінічної фармакології
Російського університету дружби народів

Кулик Любомир Володимирович

К.мед.н., керівник Львівського центру серцевої хірургії

Маньковський Борис Микитович

Член-кореспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри діабетології
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Мироненко Тетяна Василівна

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри нервових хвороб з нейрохірургією
Луганського державного медичного університету

Мітченко Олена Іванівна

Д.мед.н., професор, керівник відділу дисліпідемій
Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»

Міщенко Тамара Сергіївна

Д.мед.н., професор, керівник відділу судинної патології головного мозку
Інституту неврології, психіатрії і наркології НАМН України, головний невролог МОЗ України

Московко Сергій Петрович

Д.мед.н., завідувач кафедри нервових хвороб
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Нікульников Павло Іванович

Д.мед.н., завідувач відділу хірургії судин Інституту хірургії та трансплантології НАМН України

Паньків Володимир Іванович

Д.мед.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань
Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України

Пархоменко Олександр Миколайович

Д.мед.н., професор, завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії
Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»

Сіренко Юрій Миколайович

Д.мед.н., професор, керівник відділу артеріальної гіпертензії
Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»

Трощко Микола Дмитрович

Член-кореспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор, директор
Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка

Фонякін Андрій Вікторович

Д.мед.н., керівник лабораторії кардіоневрології Науково-дослідного інституту неврології РАМН

Яворська Валентина Олексіївна

Д.мед.н., професор кафедри невропатології та нейрохірургії
Харківської медичної академії післядипломної освіти

Ведение пациентов с сахарным диабетом

Рекомендации Американской ассоциации по изучению диабета¹ – 2013*

Диагностика сахарного диабета

Критерии диагностики сахарного диабета (СД):

- уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) \geq 6,5%. Тест должен быть выполнен с использованием стандартизированного метода или
- концентрация глюкозы в плазме крови натощак \geq 126 мг/дл (7,0 ммоль/л). «Натощак» определяется как отсутствие приема калорий на протяжении как минимум последних 8 ч, или
- концентрация глюкозы в плазме крови спустя 2 ч после нагрузки глюкозой при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) \geq 200 мг/дл (11,1 ммоль/л). Тест должен проводиться в соответствии с рекомендациями ВОЗ, согласно которым в качестве нагрузки используют 75 г сухой глюкозы, растворенной в воде, или
- у пациентов с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза: «случайная» концентрация глюкозы в плазме крови \geq 200 мг/дл (11,1 ммоль/л).

Если наличие гипергликемии ставится под сомнение, результаты должны быть подтверждены двумя повторными анализами.

Выявление СД у пациентов без симптомов заболевания

- Целесообразность проведения тестов с целью выявления СД и предиабета у бессимптомных пациентов должна быть рассмотрена у взрослых лиц любого возраста, у которых имеется избыточная масса тела/ожирение (индекс массы тела [ИМТ] \geq 25 кг/м²) и наличие одного и более дополнительных факторов риска СД (табл. 1). У лиц без факторов риска проведение тестов необходимо начинать с возраста 45 лет. (B²)

- В случае если результаты проведенных тестов не отклоняются от нормы, целесообразно выполнить повторные анализы не позже, чем через 3 года. (E)
- С целью выявления СД или предиабета можно использовать измерение уровня HbA_{1c}, глюкозы крови натощак или спустя 2 ч после нагрузки глюкозой. (B)
- У лиц с предиабетом следует определить другие факторы кардиоваскулярного риска и при необходимости назначить соответствующее лечение. (B)

Скрининг с целью выявления СД 2-го типа у детей

Целесообразность обследования с целью выявления СД 2-го типа и предиабета следует оценить у детей и подростков с избыточным весом и двумя (или более) дополнительными факторами риска диабета (табл. 2). (E)

Скрининг с целью выявления СД 1-го типа

Рассмотрите целесообразность направления родственников пациентов, имеющих СД 1-го типа, на анализ для выявления антител к антигенам островковых клеток с целью определения риска в условиях клинического исследования. (E)

Выявление гестационного СД

- Следует провести обследование с целью выявления СД 2-го типа у беременных, имеющих факторы риска, при их первом обращении в женскую консультацию. При этом используются стандартные диагностические критерии. (B)
- У беременных, у которых в прошлом не наблюдалось СД, необходимо провести обследование на 24-28 нед беременности с целью выявления гестационного СД. Для диагностики используют ПТТГ, ориентируясь на показатели концентрации глюкозы, приведенные в таблице 3. (B)

* Впервые опубликовано в журнале «Рациональная фармакотерапия», № 1, 2013; ¹ American Diabetes Association (ADA);

² Здесь и далее в скобках приведены уровни доказательности.

Таблиця 1. Диагностика СД у взрослых, не имеющих симптомов заболевания

Целесообразность проведения анализов должна быть рассмотрена у всех взрослых с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25 кг/м ²) и наличием дополнительных факторов риска СД
• Отсутствие физических нагрузок
• СД у родственника первой степени родства
• Принадлежность к этнической популяции с высоким риском СД (например афроамериканцы, латиноамериканцы, коренные американцы, американцы азиатского происхождения и жители тихоокеанских островов)
• Рождение ребенка весом более 9 фунтов** или гестационный СД
• АГ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) или прием антигипертензивных препаратов
• Концентрация ЛПВП < 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) и/или триглицеридов > 250 мг/дл (2,82 ммоль/л)
• Синдром поликистоза яичников (у женщин)
• $HbA_{1c} \geq 5,7\%$, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, выявляемые в прошлом
• Другие клинические состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью (например ожирение тяжелой степени, акантокератодермия)
• Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе
У лиц без вышеупомянутых факторов риска проведение тестов необходимо начинать с возраста 45 лет
В случае если результаты проведенных тестов находятся в пределах нормы, целесообразно выполнить повторные анализы не позже, чем через 3 года. В зависимости от результатов первичного анализа и имеющегося риска следует рассмотреть необходимость более частого проведения тестов (например у лиц с предиабетом их следует назначать ежегодно)

АГ – артериальная гипертензия; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

* У представителей некоторых этнических групп показатель ИМТ, при котором имеется риск диабета, может быть ниже.

** 4,08 кг.

Таблиця 2. Выявление СД у детей*, не имеющих симптомов заболевания

Целесообразность проведения анализов должна быть рассмотрена у детей с избыточной массой тела (ИМТ > 85 -го перцентиля для данного возраста и пола, вес для данного роста > 85 перцентиля или вес $> 120\%$ от идеального для данного роста) и наличием двух или более дополнительных факторов риска СД
• Отягощенный семейный анамнез: наличие СД 2-го типа у родственника первой или второй степени родства
• Принадлежность к этнической популяции с высоким риском СД (например коренные американцы, афроамериканцы, латиноамериканцы, американцы азиатского происхождения и жители тихоокеанских островов)
• Признаки инсулинорезистентности или состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью (акантокератодермия, АГ, дислипидемия, синдром поликистоза яичников или низкая масса тела (для данного гестационного возраста) при рождении)
• Гестационный диабет у матери во время беременности этим ребенком
Возраст, с которого следует начинать обследование: 10 лет или с наступлением пубертатного периода (если он наблюдается в более младшем возрасте)
Частота: каждые 3 года

* Лица в возрасте до 18 лет.

Таблиця 3. Выявления гестационного СД

У беременных, у которых в прошлом не наблюдалось СД, необходимо на 24-28 нед гестации провести ПТТГ с использованием 75 г сухой глюкозы и измерением концентрации глюкозы в плазме крови спустя 1 и 2 ч после нагрузки
ПТТГ следует проводить утром, при этом пациентка не должна принимать пищу на протяжении последних 8 ч
Диагноз гестационного СД устанавливают на основе одного из следующих показателей концентрации глюкозы:
• натощак ≥ 92 мг/дл (5,1 ммоль/л);
• спустя 1 ч после нагрузки глюкозой ≥ 180 мг/дл (10,0 ммоль/л);
• спустя 2 ч после нагрузки глюкозой ≥ 153 мг/дл (8,5 ммоль/л)

- У женщин с гестационным СД необходимо провести обследование спустя 6-12 нед после родов с целью выявления развития другого типа СД. Для диагностики используют ПТТГ и диагностические критерии для небеременных. (Е)
- У женщин с гестационным СД в анамнезе следует проводить пожизненное наблюдение с целью выявления развития СД или предиабета. Обследование необходимо проводить не реже, чем раз в 3 года. (В)
- Женщины с гестационным СД в анамнезе, у которых выявили предиабет, должны принять меры по изменению образа жизни или получать метформин для профилактики СД. (А)

Профилактика СД 2-го типа

- Пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (А), нарушенной гликемией натощак (Е) или значениями HbA_{1c} в пределах 5,7-6,4% следует постоянно консультировать относительно необходимости снизить вес на 7% от исходного и увеличить физические нагрузки (не менее 150 мин в неделю такой умеренной физической нагрузки, как ходьба).
- Периодическое консультирование пациента является залогом успешной профилактики. (В)
- Целесообразность назначения метформина с целью профилактики диабета может быть рассмотрена у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (А), нарушенной гликемией натощак (Е) или концентрацией HbA_{1c} в пределах 5,7-6,4% (Е), особенно у лиц с ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$, моложе 60 лет и у женщин с гестационным СД в анамнезе. (А)
- Предлагается проводить обследование пациентов с предиабетом с целью выявления СД не реже одного раза в год. (Е)
- Предлагается проводить выявление и лечение модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. (В)

Ведение пациентов с СД

Составляющие всестороннего обследования пациентов с СД приведены в таблице 4.

Гликемический контроль

Контроль концентрации глюкозы крови

- Пациенты, получающие многократные инъекции инсулина или помповую инсулинотерапию, должны проводить самоконтроль уровня глюкозы крови по крайней мере:
 - перед едой;
 - иногда после приема пищи;
 - перед сном;
 - перед физическими нагрузками;
 - при подозрении на низкий уровень глюкозы;
 - после его коррекции, до нормализации;
 - перед важными действиями, такими как вождение автомобиля. (В)
- При использовании метода самоконтроля уровня глюкозы крови (как составляющей образователь-

ной программы по СД) его результаты могут быть полезными для принятия решений врачом относительно лечения и/или для самостоятельного контроля своего состояния пациентами, получающими инсулин менее часто или принимающими пероральные сахароснижающие препараты. (Е)

- Назначая больному метод самоконтроля уровня глюкозы, необходимо убедиться, что он понял инструкцию по его применению. Следует проводить регулярную оценку умения пациента использовать эту технику и его способности проводить коррекцию лечения на основе полученных результатов. Также необходимо анализировать полученные пациентом результаты (Е).
- Интенсифицированная инсулинотерапия с непрерывным контролем уровня глюкозы может быть эффективным методом снижения концентрации HbA_{1c} у отдельных пациентов (в возрасте 25 лет и старше) с СД 1-го типа. (А)
- Хотя доказательства целесообразности снижения концентрации HbA_{1c} у детей, подростков и лиц молодого возраста менее убедительны, применение непрерывного мониторинга уровня глюкозы может оказаться полезным и у этих возрастных категорий больных. Успешность достижения целевых уровней коррелирует с приверженностью к постоянному использованию соответствующего прибора. (С)
- У пациентов, которые не могут распознавать состояние гипогликемии и/или у которых наблюдаются частые эпизоды гипогликемии, непрерывный мониторинг концентрации глюкозы может быть дополнительным методом самоконтроля уровня глюкозы крови. (Е)

HbA_{1c}

- Следует проводить определение концентрации HbA_{1c} не реже 2 раз в год у пациентов, у которых удалось достичь целевых значений (и у которых гликемический контроль является стабильным). (Е)
 - Необходимо проводить определение концентрации HbA_{1c} каждые 3 мес у пациентов, у которых была изменена схема терапии или у которых не удалось достичь целевых значений. (Е)
- Экспресс-диагностика HbA_{1c} дает возможность более своевременно изменить схему лечения. (Е)

В таблице 5 приведено соответствие между значениями HbA_{1c} и средними показателями глюкозы в плазме.

Целевой уровень гликемии у взрослых

- Было показано, что снижение концентрации HbA_{1c} до уровня ниже или около 7% снижает риск микроваскулярных осложнений диабета и, если проводится сразу после постановки диагноза, приводит к долгосрочному снижению риска макроваскулярного заболевания. Таким образом, для большинства пациентов с СД (за исключением беременных) целевым уровнем HbA_{1c} целесообразно считать показатель $< 7\%$. (В)
- В отдельных случаях можно применить более жесткий контроль HbA_{1c} (например целевым

Таблиця 4. Комплексное обследование пациентов с СД

Медицинский анамнез
Возраст, обстоятельства, при каких выявили диабет (например диабетический кетоацидоз)
Особенности питания, физической активности, нутритивный статус, данные о весе и его изменении; у детей и подростков – характеристики роста и развития
Информация касательно обучения по вопросам диабета
Предыдущее лечение и ответ на терапию (показатели концентрации HbA _{1c})
Теперешнее лечение диабета, включая перечень лекарственных препаратов, комплаенс и возможные причины плохой приверженности, план питания, характеристику физических нагрузок, готовность к изменению своего поведения
Результаты мониторинга уровня глюкозы и анализ того, как их использует пациент
Частота, тяжесть и причины диабетического кетоацидоза
Эпизоды гипогликемии
Невозможность распознавать состояние гипогликемии
Любая тяжелая гипогликемия: частота и причины
Осложнения, связанные с СД:
<ul style="list-style-type: none"> • микроваскулярные: ретинопатия, нефропатия, нейропатия (при сенсорной – включая данные о язвах на стопах; при автономной – включая выявление сексуальной дисфункции и пареза желудка); • макроваскулярные: ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология и заболевания периферических артерий; • другие: психологические проблемы, заболевания зубов
Физикальное обследование
Рос, вес, ИМТ
Измерение АД, включая ортостатическую пробу при наличии показаний
Осмотр глазного дна
Пальпация щитовидной железы
Осмотр кожных покровов (выявление акантокератодермии и осмотр мест инъекций инсулина)
Комплексное обследование стоп
Осмотр
Пальпация пульса на тыльной артерии стопы и задней большеберцовой артерии
Выявление наличия/отсутствия коленного и ахиллова рефлексов
Определение проприорецепции, вибрационной чувствительности, тактильной чувствительности с использованием монофиламента
Лабораторные исследования
Концентрация HbA _{1c} , если она не определялась на протяжении последних 2-3 мес
Следующие измерения, если они не проводились (или их результаты неизвестны) на протяжении последнего года
Профиль липидов натощак, включая общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин ЛПВП, триглицериды
Функциональные печеночные пробы
Оценка показателя экскреции альбумина с мочой и определение соотношения альбумин/креатинин с использованием разовой порции мочи
Креатинин сыворотки и расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ)
Тиреотропный гормон при СД 1-го типа, дислипидемии и у женщин старше 50 лет
Направление на консультацию
Офтальмолог ежегодно для комплексного обследования глаз
Специалист по семейному планированию (если пациент – женщина репродуктивного возраста)
Диетолог для коррекции рациона питания
Обучение с целью самоконтроля СД
Стоматолог для комплексного обследования зубов и десен
Психиатр, если это необходимо

Таблица 5. Корреляция между показателями HbA_{1c} и глюкозы

Концентрация HbA _{1c} , %	Средняя концентрация глюкозы в плазме крови	
	мг/дл	ммоль/л
6	126	7,0
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

уровнем считать < 6,5%) при условии его достижения без риска выраженной гипогликемии или других побочных эффектов лечения. Такой подход можно применить к пациентам с небольшой длительностью течения СД, большой ожидаемой продолжительностью жизни и отсутствием серьезных сердечно-сосудистых заболеваний. (С)

- Менее жесткий контроль уровня HbA_{1c} (< 8%) может быть приемлем у пациентов с тяжелой гипогликемией в анамнезе, ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, прогрессирующими микро- или макроvasкулярными осложнениями или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Также он рекомендован больным с длительным течением СД, у которых трудно достичь целевых уровней, несмотря на обучение по самостоятельному контролю заболевания, приемлемый контроль гликемии и использование эффективных доз нескольких сахароснижающих препаратов, включая инсулин. (В)

Фармакотерапия и общие подходы к лечению

Инсулинотерапия при СД 1-го типа

- Большинство пациентов с СД 1-го типа должны получать многократные инъекции инсулина (34 инъекции в день базального и прандиального инсулинов) или постоянную подкожную инфузию инсулина. (А)
- Большинство больных с СД 1-го типа нужно обучить тому, как подобрать дозу прандиального инсулина в зависимости от количества потребляемых углеводов, уровня глюкозы крови перед едой и предполагаемой нагрузки. (Е)
- Большинству пациентов с СД 1-го типа необходимо получать аналоги инсулина с целью снижения риска гипогликемии. (А)
- В соответствующих случаях следует рассмотреть целесообразность обследования пациентов с СД 1-го типа для выявления других аутоиммунных заболеваний (патологии щитовидной железы, дефицита витамина В₁₂, целиакии). (В)

Медикаментозная коррекция гипергликемии при СД 2-го типа

- Метформин является предпочтительным препаратом для начальной фармакотерапии СД 2-го типа, при условии отсутствия противопоказаний и наличии переносимости. (А)
- У пациентов с впервые выявленным СД, которые имеют значительно выраженную симптоматику и/или повышенный уровень глюкозы крови или HbA_{1c}, необходимо рассмотреть целесообразность изначального назначения инсулина с использованием дополнительных препаратов или без них. (Е)
- Если с помощью монотерапии пероральным сахароснижающим препаратом в максимально переносимых дозах не удается достичь или поддерживать целевой уровень HbA_{1c} на протяжении 36 мес, следует назначить второй пероральный сахароснижающий препарат, агонист глюкагон-подобного пептида 1 или инсулин. (А)
- При выборе лекарственного препарата следует использовать так называемый пациент-центрированный подход. Он предусматривает оценку эффективности, стоимости лечения, потенциальных побочных реакций, влияния терапии на вес, риска гипогликемии, а также учет сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента. (Е)
- В связи с прогрессирующим характером СД 2-го типа инсулинотерапию со временем назначают многим пациентам с этим заболеванием. (В)

Лечебное питание

Общие рекомендации

С целью достижения целевого уровня глюкозы крови больные с предиабетом и СД должны придерживаться индивидуальной диеты, разработанной врачом-диетологом. (А)

Энергетический баланс, избыточная масса тела и ожирение

- Уменьшение веса рекомендовано всем пациентам с избыточной массой тела или ожирением, у которых наблюдается СД или риск его возникновения. (А)
- Для снижения массы тела диеты с низким содержанием углеводов или жиров и ограничением калорий или средиземноморская диета могут быть эффективными в краткосрочной (до 2 лет) перспективе. (А)
- У пациентов, придерживающихся диеты с низким содержанием углеводов, следует проводить мониторинг концентрации липидов крови, функционального состояния почек и контроль потребления белков (при наличии нефропатии), а также коррекцию доз сахароснижающих препаратов, если она необходима. (Е)
- Физические нагрузки и правильный образ жизни являются важными составляющими мероприятий по снижению массы тела и особенно полезны для поддержания уменьшенного веса. (В)

Первичная профилактика СД 2-го типа

- Лицам с высоким риском развития СД 2-го типа рекомендуются мероприятия по изменению

образа жизни, предусматривающие умеренное снижение массы тела (на 7% от исходной), в том числе регулярные физические нагрузки (150 мин в неделю) и ограниченное потребление калорий и жиров, поскольку вышеперечисленные меры могут снизить риск развития диабета. (А)

- Лицам с высоким риском СД 2-го типа следует принимать пищевые волокна (14 г волокон на 1000 ккал) и продукты, содержащие цельное зерно (должны составлять половину от всех зерновых продуктов рациона). (В)
- Лиц с высоким риском СД 2-го типа необходимо поощрять ограничивать потребление сахаросодержащих напитков. (В)

Ведение пациентов с диабетом

Макроэлементы

- Для достижения метаболического контроля и удовлетворения предпочтений пациента с СД можно провести коррекцию соотношения углеводов, белков и жиров в его рационе. (С)
- Мониторинг потребления углеводов (подсчет количества граммов углеводов в пище, порций [1 порция – 15 г углеводов] или оценка содержания углеводов, основанная на опыте пациента) остается ключевой стратегией для достижения контроля гликемии. (В)
- Насыщенные жиры должны составлять менее 7% от общей калорийности ежедневного рациона. (В)
- Ограничение употребления трансизомерных жирных кислот приводит к снижению уровня холестерина ЛПНП и повышению уровня холестерина ЛПВП (А). Таким образом, потребление трансизомерных жирных кислот должно быть сведено к минимуму. (Е)

Другие диетические рекомендации

- Если пациенты с СД употребляют алкоголь, то они должны свести его суточное потребление к умеренным дозам (не более одной порции для взрослых женщин и не более двух порций³ для взрослых мужчин) и принять особые меры предосторожности для предупреждения гипогликемии. (Е)
- Пищевые добавки, содержащие антиоксиданты, такие как витамины Е, С и каротин, не рекомендуются для планового назначения, поскольку на сегодняшний день отсутствуют доказательства их эффективности и безопасности с учетом отдаленного прогноза. (А)
- В индивидуализированном плане питания необходимо учитывать получение рекомендуемых доз всех микроэлементов. (Е)

Обучение и поддержка пациентов с СД

- Сразу после постановки диагноза и при необходимости в дальнейшем следует обучать пациентов самостоятельному контролю заболевания и обеспечивать им поддержку в этом в соответствии с национальными стандартами. (В)

- Достижение эффективного самоконтроля и нормального качества жизни является главной задачей обучения и поддержки пациента. Мониторинг и оценку самоконтроля больного необходимо осуществлять в процессе его ведения. (Е)
- Обучение и поддержка должны включать психосоциальные аспекты, поскольку эмоциональное здоровье тесно связано с благоприятным прогнозом СД. (С)
- Применение программ по обучению самостоятельному контролю заболевания и поддержке пациентов целесообразно также у лиц с предиабетом, поскольку эти программы помогут выработать и поддерживать поведение, направленное на предупреждение развития СД. (С)

Физические нагрузки

Взрослым пациентам с СД следует рекомендовать умеренные аэробные физические нагрузки не реже 150 мин/нед (при этом частота сердечных сокращений должна достигать 50-70% от максимальной). Нагрузки следует распределять следующим образом: не меньше 3 раз в неделю, при этом не должно быть более двух дней подряд без нагрузок. (А)

При отсутствии противопоказаний лицам с СД 2-го типа следует рекомендовать силовые упражнения 3 раза в нед. (А)

Оценка психосоциального статуса больного

- При ведении пациентов с СД целесообразно проводить регулярную оценку их психосоциального состояния. (Е)
- Такая оценка должна включать (но не ограничиваться только этим) выяснение отношения больного к своей болезни, ожиданий от результатов лечения, эмоциональных реакций/настроения, качества жизни в общем и связанного с наличием СД, наличия ресурсов (финансовых, социальных, эмоциональных) и психиатрических заболеваний в анамнезе. (Е)
- При плохом самоконтроле пациента следует провести обследования для выявления психосоциальных расстройств, таких как депрессия и стресс вследствие заболевания, тревожность, расстройства пищевого поведения, когнитивные нарушения. (В)

Коррекция гипогликемии

- У пациентов с риском гипогликемии во время каждого визита следует выяснять наличие эпизодов симптоматической и бессимптомной гипогликемии. (С)
- Применение глюкозы (15-20 г) является предпочтительным лечением у пребывающих в сознании больных с гипогликемией, хотя могут быть использованы любые формы углеводов, содержащие глюкозу. Если результаты самоконтроля уровня глюкозы спустя 15 мин после получения

³ Одна порция приблизительно составляет 360 мл пива, 150 мл вина или 45 мл крепких спиртных напитков.

таковой показывают удерживающуюся гипогликемию, необходим повторный прием глюкозы. Как только результаты самоконтроля уровня глюкозы окажутся в пределах нормы, пациент должен поесть или перекусить с целью предотвращения повторного эпизода гипогликемии. (Е)

- Глюкагон следует назначать всем лицам со значительным риском тяжелой гипогликемии. Введение глюкагона могут проводить не только медицинские работники, но и члены семьи пациента, получившие необходимые инструкции. (Е)
- Если пациент не может распознавать состояние гипогликемии или у него случался один или более эпизодов гипогликемии, необходимо пересмотреть схему лечения. (Е)
- Получающим инсулин пациентам, которые не могут распознавать состояние гипогликемии или у которых наблюдался эпизод тяжелой гипогликемии, следует рекомендовать ориентироваться на более высокие целевые значения уровня глюкозы во избежание развития гипогликемии, по крайней мере, в течение нескольких недель, а также с целью частичного устранения проблемы развития бессимптомной гипогликемии и снижения риска эпизодов гипогликемии в будущем. (А)
- Если у больного выявлено снижение когнитивной функции и/или ее отклонения, рекомендована оценка когнитивной деятельности с особой бдительностью относительно гипогликемии со стороны врача, пациента и лиц, ухаживающих за ним. (В)

Бариатрическая хирургия

- Целесообразность проведения бариатрической хирургии может быть рассмотрена у пациентов с СД 2-го типа и ИМТ ≥ 35 кг/м², особенно если контроль диабета или сопутствующих заболеваний трудно достижим с помощью соответствующего образа жизни и фармакотерапии. (В)
- Пациентам с СД 2-го типа, перенесшим бариатрическое вмешательство, необходимо соблюдение соответствующего образа жизни и пожизненное наблюдение у врача. (В)
- Небольшое количество исследований показали позитивное влияние бариатрического вмешательства на гликемический контроль у пациентов с СД 2-го типа и ИМТ 30-35 кг/м². Однако на сегодняшний день не имеется достаточно доказательных данных для того, чтобы рекомендовать применение бариатрической хирургии у пациентов с ИМТ < 35 кг/м² в широкой клинической практике. (Е)
- Отдаленная польза, соотношение стоимость/эффективность и риски бариатрической хирургии у пациентов с СД 2-го типа должны быть изучены в рандомизированных клинических исследованиях с хорошим дизайном; группа сравнения должна включать пациентов, получающих оптимальное медикаментозное лечение и придерживающихся рекомендованного образа жизни. (Е)

Иммунизация

- Ежегодно всем пациентам с СД в возрасте ≥ 6 мес следует проводить вакцинацию против гриппа. (С)
- Все лица с СД в возрасте ≥ 2 лет должны получить пневмококковую полисахаридную вакцину. Однократная ревакцинация рекомендована лицам старше 64 лет, у которых предыдущая вакцинация была проведена в возрасте моложе 65 лет, при условии, что с тех пор прошло более 5 лет. Другими показаниями к повторной вакцинации являются нефротический синдром, хроническая болезнь почек и другие иммунокомпрометированные состояния, например после проведения трансплантации. (С)
- Взрослым невакцинированным лицам в возрасте 19-59 лет, имеющим СД, следует провести вакцинацию против гепатита В. (С)
- Необходимо рассмотреть целесообразность вакцинации против гепатита В у невакцинированных пациентов 60 лет и старше, имеющих СД. (С)

Профилактика и лечение осложнений диабета

Сердечно-сосудистые заболевания

Артериальная гипертензия (АГ)/ контроль АД

Скрининг и диагностика

- Измерение АД должно проводиться при каждом посещении врача. Пациентам, у которых выявлено повышенное АД, следует провести повторное измерение АД в другой день. (В)

Целевые уровни АД

- Лицам с СД и АГ следует назначить антигипертензивное лечение; целевым является систолическое АД (САД) < 140 мм рт. ст. (В)
- Для некоторых пациентов, например более молодого возраста, могут быть целесообразны более низкие целевые значения САД (например < 130 мм рт. ст.), если их возможно достичь без дополнительного лечения. (С)
- Пациентам с СД следует проводить лечение до достижения диастолического АД (ДАД) < 80 мм рт. ст. (В)

Лечение

- Пациентов с АД $> 120/80$ мм рт. ст. следует проконсультировать относительно изменения образа жизни с целью снижения АД. (В)
- Для достижения целевых значений АД пациентам с подтвержденным АД $\geq 140/80$ мм рт. ст. в дополнение к мерам по изменению образа жизни следует незамедлительно назначить начальную медикаментозную терапию с последующей периодической титрацией дозы. (В)
- Терапия, направленная на изменение образа жизни при повышенном АД, включает снижение массы тела при избыточном весе; специальную диету, предусматривающую ограничение приема

натрия и увеличение потребления калия⁴; сведение приема алкоголя к умеренным количествам; увеличение физических нагрузок. (B)

- Фармакотерапия пациентов с СД и АГ должна включать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА). В случае непереносимости препаратов одного класса следует назначать препараты другого. (C)
- Обычно для достижения целевого АД требуется использование нескольких лекарственных средств (два или более препаратов в максимальных дозах). (B)
- Пациенту следует принимать один или более антигипертензивных препаратов перед сном. (A)
- При использовании ИАПФ, БРА или диуретиков необходимо проводить мониторинг креатинина/расчетной СКФ и уровня сывороточного калия. (E)
- У беременных с СД и хронической АГ предлагаемым целевым уровнем АД является 110-129/65-79 мм рт. ст. Достижение таких значений АД позволяет в долгосрочной перспективе сохранить материнское здоровье и минимизировать риск нарушений развития плода. ИАПФ и БРА противопоказаны во время беременности. (E)

Дислипидемия/гиполипидемическая терапия *Скрининг*

- У большинства взрослых пациентов следует проводить оценку профиля липидов натощак не реже 1 раза в год. (B)
- У лиц с низким риском дислипидемии (концентрация холестерина ЛПНП < 100 мг/дл, холестерина ЛПВП > 50 мг/дл и триглицеридов < 150 мг/дл) измерение уровня липидов можно проводить каждые 2 года. (E)

Лечение и целевые уровни

- С целью улучшения профиля липидов пациентам с СД следует рекомендовать изменение образа жизни, включающее: ограничение потребления насыщенных жирных кислот, трансизомеров жирных кислот и холестерина; увеличение количества принимаемых омега-3-жирных кислот, вязких пищевых волокон, растительных станолов и стеролов; снижение массы тела (если показано) и увеличение физических нагрузок. (A)
- Независимо от исходных показателей липидов в дополнение к мерам по изменению образа жизни необходимо назначать статины пациентам с СД:
 - имеющим клинически проявившуюся сердечно-сосудистую патологию в анамнезе (A);
 - старше 40 лет, у которых отсутствуют сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, но имеется один или несколько факторов их риска (сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе, АГ, курение, дислипидемия или альбинурия). (A)

- При более низком риске, чем упомянутый (например отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и возраст моложе 40 лет), целесообразность назначения статинов в дополнение к мерам по изменению образа жизни следует рассмотреть у больных, у которых уровень холестерина ЛПНП удерживается > 100 мг/дл или имеется несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. (C)
 - У пациентов без явных сердечно-сосудистых заболеваний целевым уровнем холестерина ЛПНП является < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). (B)
 - У больных с клинически проявившимся сердечно-сосудистым заболеванием возможно снижение холестерина ЛПНП до целевых значений < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) при назначении высоких доз статинов. (B)
 - Если с помощью максимально переносимых доз статинов у пациентов не удается достигнуть указанных целевых значений, снижение концентрации холестерина ЛПНП на приблизительно 30-40% от исходных показателей может рассматриваться как альтернативный целевой уровень. (B)
 - Желательным является достижение уровня триглицеридов < 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), а холестерина ЛПВП > 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин и выше 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин. (C) При этом предпочтительной стратегией является снижение концентрации ЛПНП с помощью статинов. (A)
 - Показано, что комбинированная терапия не обеспечивает дополнительную пользу в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с монотерапией статинами. В связи с этим комбинированное лечение не рекомендуется. (A)
 - Статины противопоказаны при беременности. (B)
- #### **Антиагрегантная терапия**
- Следует рассмотреть целесообразность использования аспирина (75-162 мг/сут) как средства первичной профилактики у пациентов с СД 1-го или 2-го типа и повышенным сердечно-сосудистым риском (риск в ближайшие 10 лет > 10%). К этой категории больных относятся мужчины старше 50 лет и женщины старше 60 лет, которые дополнительно имеют по крайней мере один основной фактор риска (сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе, АГ, курение, дислипидемия, альбинурия). (C)
 - Аспирин для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний не рекомендуется лицам с СД и низким сердечно-сосудистым риском (риск в ближайшие 10 лет < 5%, например, мужчины моложе 50 лет и женщины моложе 60 лет, не имеющие других основных факторов риска), поскольку потенциальные побочные эффекты в виде кровотечений перевешивают потенциальную пользу от применения препарата. (C)

⁴ Диета DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension.

- У лиц этой возрастной категории с несколькими другими факторами (например риск в ближайшие 10 лет 5-10%) следует проводить индивидуальную клиническую оценку. (E)
- Необходимо использовать аспирин (75-162 мг/сут) как средство вторичной профилактики у пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. (A)
- У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и непереносимостью аспирина следует использовать клопидогрель (75 мг/сут). (B)
- Комбинированная терапия аспирином (75-162 мг/день) и клопидогрелем (75 мг/сут) целесообразна на протяжении периода до одного года у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома. (B)

Отказ от курения

- Всех пациентов следует убеждать не курить. (A)
- Консультирование относительно отказа от курения и другие формы терапии никотиновой зависимости должны быть планомерно включены в практику ведения пациентов с диабетом. (B)

Ишемическая болезнь сердца

Скрининг

У бессимптомных пациентов рутинное обследование с целью выявления ишемической болезни сердца не рекомендуется. Если проводится лечение факторов кардиоваскулярного риска, применение такого скрининга дополнительно не улучшает исход заболевания. (A)

Лечение

- Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует назначать (при отсутствии противопоказаний) аспирин и статины (A) и рассмотреть целесообразность применения ИАПФ (C) с целью снижения риска кардиоваскулярных событий. Пациентам с перенесенным инфарктом миокарда прием β -адреноблокаторов следует продолжать на протяжении не менее 2 лет после инфаркта. (B)
- Необходимо избегать назначения тиазолидиндионов пациентам с клиническими признаками сердечной недостаточности. (C)
- Метформин может быть использован у пациентов со стабильным течением застойной сердечной недостаточности при нормальной почечной функции. Назначения этого лекарственного средства нужно избегать у больных с нестабильным течением застойной сердечной недостаточности или в случае госпитализации. (C)

Нефропатия

Общие рекомендации

- С целью снижения риска или замедления прогрессирования нефропатии следует оптимизировать гликемический контроль. (A)
- С целью снижения риска или замедления прогрессирования нефропатии необходимо оптимизировать контроль АД. (A)

Скрининг

- Ежегодно следует проводить определение показателя экскреции альбумина с мочой у всех паци-

ентов с СД 1-го типа при длительности заболевания 5 лет и более, а также у всех пациентов с СД 2-го типа с момента постановки диагноза. (B)

- Следует измерять уровень креатинина в сыворотке крови не реже 1 раза в год у всех взрослых пациентов независимо от уровня экскреции альбумина с мочой. Показатель креатинина сыворотки крови следует использовать для расчета СКФ, а также для определения стадии хронической болезни почек при ее наличии. (E)

Лечение

- При лечении пациентов (за исключением беременных) с умеренно (30-299 мг/сут) (C) или значительно повышенной (≥ 300 мг/сут) (A) экскрецией альбумина с мочой рекомендуются ИАПФ или БРА. (A)
- Рекомендуется ограничение употребления белка до 0,8-1,0 г/кг массы тела в сутки у лиц с СД и ранними стадиями хронической болезни почек и до 0,8 г/кг/сутки у пациентов с поздними стадиями хронической болезни почек, поскольку такие меры могут улучшить функцию почек (показатели экскреции альбумина с мочой, СКФ). (C)
- При использовании ИАПФ, БРА или диуретиков следует проводить мониторинг уровня креатинина и калия сыворотки крови с целью выявления отклонения в этих показателях. (E)
- Целесообразно проводить непрерывный мониторинг уровня экскреции альбумина с мочой для оценки ответа на терапию и степени прогрессирования заболевания. (E)
- При расчетной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² необходимо оценить наличие потенциальных осложнений хронической болезни почек и при показаниях назначить соответствующее лечение. (E)
- В случае неопределенной этиологии заболевания почек, при наличии трудностей в ведении пациента или прогрессирующей болезни почек следует оценить необходимость направления пациента к нефрологу. (B)

Ретинопатия

Общие рекомендации

- С целью снижения риска или замедления прогрессирования ретинопатии следует оптимизировать гликемический контроль. (A)
- С целью снижения риска или замедления прогрессирования ретинопатии нужно оптимизировать контроль АД. (A)

Скрининг

- Взрослые и дети в возрасте 10 лет и старше с СД 1-го типа должны пройти первое комплексное обследование глаз (в т.ч. с расширенным зрачком) у офтальмолога в течение первых 5 лет после выявления у них диабета. (B)
- Пациенты с СД 2-го типа обязаны пройти первое комплексное обследование глаз (в т.ч. с расширенным зрачком) у офтальмолога вскоре после выявления у них диабета. (B)

- Больные СД 1-го и 2-го типа должны ежегодно проходить повторные обследования у офтальмолога. Если после одного или нескольких повторных обследований у пациента не выявлено патологии, посещение офтальмолога может быть менее частым (каждые 2-3 года). При прогрессировании ретинопатии количество обследований следует увеличить. (В)
- С помощью высококачественных снимков глазного дна можно выявить наиболее клинически значимую диабетическую ретинопатию. Оценка снимков должен проводить опытный специалист. Хотя снимки сетчатки могут служить средством для скрининга ретинопатии, использования только этого метода недостаточно для комплексного обследования глаз. Последнее должно проводиться после постановки диагноза СД, а также в последующем с периодичностью, рекомендованной врачом. (Е)
- Женщинам с предиабетом, планирующим беременность, или беременным следует назначить комплексное обследование глаз и проинформировать о риске развития и/или прогрессирования диабетической ретинопатии. Первое обследование глаз следует провести в I триместре, а в последующем такие женщины должны находиться под тщательным наблюдением на протяжении беременности и одного года после родов. (В)

Лечение

- Пациентов с макулярным отеком, тяжелой непролиферативной диабетической ретинопатией или пролиферативной диабетической ретинопатией любой степени тяжести следует незамедлительно направить к специалисту по диабетической ретинопатии. (А)
- Лазерная фотокоагуляционная терапия с целью снижения риска утраты зрения показана больным с высоким риском пролиферативной диабетической ретинопатии, клинически значимым макулярным отеком и, в некоторых случаях, больным с тяжелой непролиферативной диабетической ретинопатией. (А)
- При диабетическом макулярном отеке показано применение ингибитора фактора роста эндотелия сосудов. (А)
- Наличие ретинопатии не является противопоказанием к назначению аспирина с целью кардиопротекции, поскольку использование этого препарата не повышает риск кровоизлияний в сетчатку. (А)

Нейропатия

Скрининг

- Всех пациентов необходимо обследовать с целью выявления дистальной симметричной полинейропатии сразу после постановки диагноза в случае СД 2-го типа или спустя 5 лет после выявления заболевания при СД 1-го типа. Впоследствии такое обследование должно проводиться не реже чем 1 раз в год. При этом следует использовать простые клинические тесты. (В)

- Необходимость в применении электрофизиологических методов возникает редко, за исключением случаев с нетипичными клиническими симптомами. (Е)
- Обследование с целью выявления симптомов кардиоваскулярной автономной нейропатии следует провести сразу же после выявления СД 2-го типа и спустя 5 лет после постановки диагноза СД 1-го типа. Проведение специальных тестов необходимо в редких случаях, а полученные результаты могут не иметь значения для коррекции лечения и исхода заболевания. (Е)

Лечение

Рекомендуется назначение лекарственных средств с целью устранения специфических симптомов дистальной симметричной полинейропатии и автономной нейропатии, поскольку это улучшает качество жизни пациента. (Е)

Уход за стопами

- У всех пациентов с СД следует ежегодно проводить комплексное обследование стоп с целью выявления факторов риска развития язв или необходимости ампутаций. Обследование стоп должно включать осмотр, измерение пульса и тесты на выявление потери защитной чувствительности (с использованием монофиламента массой 10 г плюс одного из следующих тестов для оценки: вибрационной чувствительности с помощью камертона 128 Гц; болевой чувствительности с использованием иглы; ахиллового рефлекса; порога вибрационной чувствительности). (В)
- Всех пациентов с СД следует обучить самостоятельному уходу за стопами. (В)
- Больные, имеющие язвы и высокий риск ухудшения состояния стопы (особенно те, у которых в анамнезе отмечена язва или проведение ампутации), должны наблюдаться у врачей разных специальностей (междисциплинарный подход). (В)
- Курящие пациенты, лица с потерей защитной чувствительности или структурными нарушениями нижних конечностей, а также больные с осложнениями со стороны нижних конечностей в анамнезе должны быть направлены к специалисту по диабетической стопе для обеспечения профилактического ухода и пожизненного наблюдения. (С)
- Первичное обследование с целью выявления патологии периферических артерий должно включать выявление у пациента перемежающейся хромоты в анамнезе, а также измерение пульса на стопах. Поскольку у многих больных с патологией периферических артерий симптомы заболевания отсутствуют, следует рассмотреть целесообразность определения лодыжечно-плечевого индекса. (С)
- Больных с клинически значимой перемежающейся хромотой или с пониженным лодыжечно-плечевым индексом необходимо направить на дальнейшее обследование для оценки

состояния сосудов с целью определения объема физических нагрузок, а также подбора медикаментозного и/или хирургического лечения. (С)

Оценка наиболее частых сопутствующих заболеваний

У пациентов с соответствующими факторами риска, признаками или симптомами необходимо рассмотреть целесообразность диагностики и лечения патологий, сопутствующих СД (В).

К заболеваниям, риск которых повышается при СД, относят:

- нарушения слуха;
- синдром обструктивного апноэ во сне;
- жировую дистрофию печени;
- низкий уровень тестостерона у мужчин;
- заболевания периодонта;
- определенные виды злокачественных новообразований;
- переломы;
- когнитивные нарушения;
- депрессию.

Дети и подростки

Детей с диабетом и предиабетом следует поощрять уделять внимание физической нагрузке ежедневно не менее 60 мин. (В)

Гликемический контроль при СД 1-го типа

У детей и подростков с СД 1-го типа определение целевого уровня глюкозы должно проводиться с учетом возраста: у детей младших возрастных групп необходим менее жесткий гликемический контроль. (Е)

Хронические осложнения при СД 1-го типа

Нефропатия

- У детей, достигших 10-летнего возраста при длительности течения СД не менее 5 лет следует оценить необходимость ежегодного проведения анализа мочи (с использованием разовой порции мочи для определения соотношения альбумин/креатинин) с целью выявления микроальбуминурии. (Е)
- Целесообразность назначения ИАПФ с титрованием дозы до нормализации экскреции микроальбумина должна быть рассмотрена в случае повышенного показателя альбумин/креатинин, подтвержденного двумя последовательными анализами. (Е)

Артериальная гипертензия

- АД следует измерять на каждом визите. У детей с высоким нормальным АД или АГ следует провести повторную оценку АД в другой день. (В)
- Начальное лечение высокого нормального АД (САД или ДАД постоянно превышает 90-й перцентиль для данного возраста, пола и роста) предусматривает назначение соответствующей диеты и физических нагрузок. Целью такой терапии должен являться контроль массы тела и повышение физической активности при необходимости. Если целевого уровня АД не удается достичь на протяжении 36 мес на фоне

измененного образа жизни, следует рассмотреть целесообразность медикаментозного лечения. (Е)

- Необходимость фармакотерапии АГ (САД или ДАД постоянно выше 95-го перцентиль для данного возраста, пола или роста или постоянно > 130/80 мм рт. ст., если 95% превышает этот показатель) должна быть оценена сразу же после подтверждения диагноза. (Е)
- Следует оценить целесообразность назначения ИАПФ в качестве стартового препарата для лечения АГ. Перед принятием решения необходимо обсуждение с соответствующим специалистом возможных тератогенных эффектов препарата и его влияния на репродуктивную функцию. (Е)
- Целевым является постоянное АД < 130/80 или ниже 90-го перцентиль для данного возраста, пола или роста (из этих двух показателей выбирается более низкий). (Е)

Дислипидемия

Скрининг

- У детей старше 2 лет, у которых семейный анамнез отягощен (гиперхолестеринемия или развитие кардиоваскулярных событий в возрасте до 55 лет) или неизвестен, следует оценить целесообразность исследования профиля липидов натощак сразу после постановки диагноза СД (после достижения гликемического контроля). Если семейный анамнез не отягощен, первое измерение концентрации липидов может быть проведено в подростковом возрасте (10 лет и старше). У всех детей, у которых диабет был выявлен в пубертатном периоде или позже, следует рассмотреть необходимость анализа профиля липидов натощак сразу после постановки диагноза СД (после достижения гликемического контроля). (Е)
- При отклонениях в показателях целесообразно определять профиль липидов ежегодно. Если показатели холестерина ЛПНП соответствуют уровню допустимого риска (< 100 мг/дл [2,6 ммоль/л]), измерение концентрации липидов можно проводить каждые 5 лет. (Е)

Лечение

- Начальная терапия может заключаться в оптимизации контроля глюкозы и лечебном питании, предусматривающем ограничение употребления насыщенных жиров. (Е)
- Назначение статинов целесообразно пациентам старше 10 лет, у которых, несмотря на диету и адекватный образ жизни, показатель холестерина ЛПНП составляет > 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) или > 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) при наличии одного и более факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Целевым является уровень ЛПНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). (Е)

Ретинопатия

- Первое офтальмологическое обследование следует проводить у детей в возрасте ≥ 10 лет, у которых длительность течения диабета составляет 35 лет. (Е)

- В последующем рекомендуется направлять пациента на плановые обследования ежегодно. Проведение обследований менее часто приемлемо только с согласия офтальмолога. (Е)

Целиакия

- У пациентов с СД 1-го типа следует оценить необходимость обследования с целью выявления целиакии, включающего определение антител к тканевой трансглутаминазе или эндомиозию (при этом необходимо подтверждение нормальных концентраций сывороточного IgA) как можно раньше после постановки диагноза СД. (Е)
- Целесообразность анализов нужно рассмотреть у детей, у которых наблюдается задержка роста, отсутствие прибавки или потеря веса, диарея, метеоризм, абдоминальная боль, признаки мальабсорбции, а также частые эпизоды гипогликемии, которую невозможно объяснить, или ухудшение гликемического контроля. (Е)
- Следует оценить необходимость направления детей без симптомов целиакии, но имеющих позитивные результаты теста на выявление антител, к гастроэнтерологу для проведения эндоскопии и биопсии с целью подтверждения диагноза целиакии. (Е)
- Детям с целиакией, подтвержденной результатами биопсии, необходимо назначение безглютеновой диеты и консультация диетолога, имеющего опыт ведения больных диабетом и целиакией. (В)

Гипотиреоз

- У детей с СД 1-го типа сразу же после постановки диагноза необходимо рассмотреть целесообразность определения антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину с целью выявления патологии щитовидной железы. (Е)
- Определение концентрации тиреотропного гормона целесообразно провести вскоре после постановки диагноза СД 1-го типа и оптимизации метаболического контроля. При нормальных значениях следует рассмотреть необходимость повторных анализов каждые 1-2 года, особенно при появлении симптомов дисфункции щитовидной железы, тиреомегалии или отклонениях в показателях роста. (Е)

Перевод из педиатрической службы в систему медицинской помощи взрослым

- Медицинские специалисты и члены семьи должны распознавать многие волнующие подростка вопросы, связанные с взрослением (В), и проводить его подготовку, начиная с раннего/среднего подросткового возраста и по крайней мере за год до перевода (Е).
- Врачи педиатрической службы и специалисты системы медпомощи взрослым должны сотрудничать по вопросам поддержки и обеспечения информацией подростков, переходящих во взрослый возраст. (В)

Женщины, планирующие беременность

- Перед планируемой беременностью уровень HbA_{1c} должен быть как можно ближе к нормальному (< 7%). (В)
- Консультирование по вопросам беременности при СД должно быть внедрено в рутинную практику ведения всех женщин детородного возраста, начиная с подросткового. (С)
- Женщины с СД, планирующие беременность, должны пройти обследование с целью выявления диабетической ретинопатии, нефропатии, нейропатии и сердечно-сосудистых заболеваний. При необходимости следует назначить соответствующее лечение. (В)
- Медикаментозная терапия таких женщин должна быть рассмотрена еще до беременности, поскольку лекарственные средства, обычно используемые для купирования СД и его осложнений, могут быть противопоказаны или не рекомендованы для применения во время беременности (статины, ИАПФ, БРА и большинство пероральных сахароснижающих препаратов). (Е)
- Поскольку большинство беременностей являются незапланированными, следует оценить потенциальные риски и пользу препаратов, противопоказанных при беременности, у всех женщин детородного возраста и консультировать по данному вопросу женщин, принимающих эти лекарственные средства. (Е)

Пациенты пожилого возраста

- У пожилых больных, которые не имеют когнитивных расстройств, способны осуществлять повседневную активность и у которых предполагаемая продолжительность жизни является значительной, при назначении противодиабетического лечения следует ориентироваться на целевые уровни, принятые для взрослых пациентов более молодого возраста. (Е)
- У некоторых пожилых пациентов гликемический контроль может быть менее жестким, если это целесообразно, и проводится с учетом индивидуальных характеристик. Однако гипергликемия, несущая риск острых осложнений, недопустима у всех больных. (Е)
- Терапия других кардиоваскулярных факторов риска у пожилых пациентов должна проводиться с учетом оценки пользы от лечения на протяжении определенного временного отрезка и индивидуальных характеристик пациента. Лечение АГ показано всем пожилым больным. Назначение гиполипидемической терапии и аспирина может принести пользу у пациентов, предполагаемая продолжительность жизни которых является как минимум равной отрезку времени, на протяжении которого применяется медикаментозное лечение, что подтверждено в ходе исследований по изучению первичной и вторичной профилактики. (Е)

- К назначению обследований с целью выявления диабетических осложнений у пожилых пациентов следует подходить индивидуально. Особенно пристальное внимание необходимо уделять осложнениям, которые могут привести к нарушениям повседневного функционирования. (Е)

СД, связанный с муковисцидозом

- У всех детей с муковисцидозом (без СД), достигших 10 лет, следует ежегодно проводить пероральный тест на переносимость глюкозы с целью выявления СД, связанного с муковисцидозом. (В) Измерение HbA_{1c} в качестве скринингового теста на выявление СД, связанного с муковисцидозом, не рекомендуется. (В)
- Во время периода стабильного состояния здоровья диагноз СД, связанного с муковисцидозом, может быть установлен на основании обычных диагностических критериев. (Е)
- Пациентам с СД, связанным с муковисцидозом, следует назначить инсулин для достижения индивидуальных целевых уровней глюкозы крови. (А)
- Спустя 5 лет после постановки диагноза СД, связанного с муковисцидозом, рекомендуется проводить ежегодное обследование с целью выявления осложнений диабета. (Е)

Ведение пациентов в стационаре

- У всех пациентов, поступающих в больницу, данные о наличии СД должны быть четко записаны в их медицинских картах. (Е)
- У всех лиц с СД следует проводить мониторинг глюкозы крови, результаты которого должны быть доступны всем медицинским работникам, имеющим отношение к лечению этого больного. (Е)
- Целевые уровни глюкозы крови:
 - *пациенты в критическом состоянии*: для лечения постоянно удерживающейся гипергликемии должен быть назначен инсулин, при этом пороговое значение глюкозы должно составлять не выше 180 мг/дл (10 ммоль/л). При проведении инсулинотерапии у большинства пациентов рекомендуется поддерживать уровень глюкозы в пределах 140-180 мг/дл (7,8-10 ммоль/л) (А);
 - более низкий целевой уровень 110-140 мг/дл (6,1-7,8 ммоль/л) может быть целесообразен у некоторых пациентов. Такой жесткий контроль может применяться до тех пор, пока он осуществим без риска серьезной гипогликемии (С);
 - у больных в критическом состоянии нужно использовать протокол внутривенного введения инсулина, для которого доказана эффективность и безопасность в достижении желаемых целевых уровней глюкозы без повышения риска тяжелой гипогликемии (Е);
 - *пациенты не в критическом состоянии*: отсутствуют какие-либо убедительные доказатель-

ства относительно преимуществ достижения конкретных целевых уровней глюкозы крови. При лечении инсулином в большинстве случаев приемлемой является концентрация глюкозы перед едой < 140 мг/дл (7,8 ммоль/л), а «случайной» глюкозы < 180 мг/дл (10,0 ммоль/л) – при условии, что достижение этих уровней возможно без риска для пациента. Более жесткие целевые уровни могут быть приемлемы у пациентов в стабильном состоянии, у которых перед этим был тщательный гликемический контроль, а менее жесткие – у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями (Е).

- Планированное введение инсулина подкожно с учетом базального, «пищевого» инсулина и корректирующих доз инсулина – метод, которому следует отдавать предпочтение при достижении и поддержании контроля у пациентов не в критическом состоянии. (С)
- Мониторинг концентрации глюкозы должен проводиться и у всех пациентов без СД, которые получают лечение, связанное с высоким риском гипергликемии (высокие дозы глюкокортикоидов, энтеральное или парентеральное питание, октреотид или иммуносупрессивные лекарственные средства). (В) При устойчивой гипергликемии следует рассмотреть целесообразность лечения этой категории пациентов с использованием таких же целевых уровней глюкозы крови, как и у больных с СД. (Е)
- Протокол ведения пациентов с гипогликемией должен быть внедрен в каждой больнице. Для каждого больного необходимо установить план по профилактике и лечению гипогликемии. Эпизоды гипогликемии, наблюдающиеся в стационаре, должны быть зафиксированы в медицинских документах. (Е)
- Необходимо оценить целесообразность измерения уровня HbA_{1c} у всех госпитализированных лиц с СД, если результаты тестов за последние 2-3 мес недоступны. (Е)
- Для выявления возможного СД следует рассмотреть целесообразность измерения уровня HbA_{1c} у пациентов с факторами риска, у которых во время госпитализации наблюдалась гипергликемия. (Е)
- При выписке пациентов без СД, у которых отмечалась гипергликемия во время госпитального периода и у которых ранее не был поставлен диагноз СД, в медицинские документы следует внести информацию о плане дальнейшего наблюдения больного. (Е)

Реферативный обзор подготовила Наталия Ткаченко на основе материалов «Standards of medical care in diabetes – 2013» (Diabetes Care 2013; 36 Suppl 1: S466)

С.О. Дикуха, д.мед.н., головний науковий співробітник
Національного інституту серцево-судинної хірургії НАМН України

Присвячується пам'яті академіка
НАМН України М.М. Амосова

Коарктація аорти – 50 років спостереження і лікування

Значна розповсюдженість останніми роками артеріальної гіпертензії (АГ) привертає увагу фахівців в усьому світі. Поступово, але невпинно вона виходить на перший план серед причин передчасного старіння та інвалідизації населення. На жаль, причини розвитку цього захворювання дотепер залишаються малоз'ясованими. Серед АГ зустрічаються й окремі нозологічні форми, які відносять до симптоматичних гіпертензій. Однією з таких хвороб є коарктація аорти.

Коарктація аорти – це вроджена вада серця, для якої характерне сегментарне звуження аорти. Однак слід зазначити, що не всяке звуження аорти асоціюється з цим терміном. Так, іноді у висхідній частині аорти, ближче до аортального клапана, зустрічається надклапанний аортальний стеноз, який розглядають як окрему нозологію. Горизонтальний відділ аорти – дуга – також може мати вроджені звуження, які викремлюють в синдром гіпоплазії аортальної дуги.

Сама ж коарктація аорти має досить постійну локалізацію в межах перешийка аорти, тобто сегмента, що розміщений зразу після відходження лівої підключичної артерії і з'єднує аортальну дугу з низхідною грудною аортою. Місце стенозу добре диференціюється ззовні, але повністю оцінити анатомічну тяжкість звуження можливо лише за умов внутрішньоаортального розгляду, оскільки стеноз суттєво посилюється специфічною фіброзною перетинкою, яка нерідко повністю роз'єднує проксимальну і дистальну аорти (атрезія). На рисунку 1 показано анатомічні форми коарктації аорти.

Усі аортальні стенози, що виявляються на рівні діафрагми і в черевному відділі, об'єднують у синдром середньої аорти або ж іменують коарктацією черевної аорти.

Таким чином, коарктація аорти – це вроджене звуження судини на рівні перешийка (isthmus aortae), що призводить до порушення гемодинамічної єдності великого кола кровообігу. Така вада серця стає причиною утворення двох артеріальних басейнів:

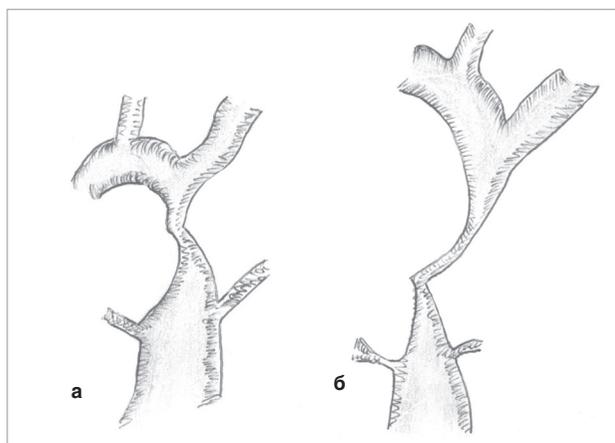


Рис. 1. Анатомічні форми коарктації аорти:
а – коротка, б – довга

верхнього і нижнього. Верхній артеріальний басейн завжди гіпертензивний, за винятком випадків аномального відходження обох підключичних артерій від постстенотичного відділу аорти, у той час як для нижнього – найбільш характерним є демпфований характер кровотоку. Найвніть коарктації аорти зазвичай є показанням до її корекції хірургічним або катетерним способом.

Коарктація аорти типової локалізації досить часто поєднується з гіпоплазією дуги, тому в хірургічному плані ці аномалії часто об'єднують і коригують під загальним терміном «коарктація аорти». Тим не менше доцільним є певний поділ цих анатомічних варіантів, що зобов'язує до більш прискіпливої діагностики окремих компонентів дисплазії аорти перед хірургічним втручанням.

Серед вроджених вад серця коарктація аорти за частотою виявлення посідає одне з провідних місць, але навіть у дітей молодшого віку вона зустрічається не так часто. Вся справа полягає в тому, що коарктація аорти має надзвичайно несприятливий прогноз для виживання в періоді новонародженості. Ця аномалія,

мабуть, найчастіше спричиняє критичні стани у немовлят. Слід пам'ятати, що коарктація аорти ембріогенетично та гемодинамічно тісно пов'язана з функцією артеріальної протоки (ductus arteriosus). По-перше, артеріальна протока в ембріональному періоді відіграє важливу роль провідника артеріальної крові до низхідної аорти, оскільки голова і верхня частина тіла ембріона отримують кров із висхідної аорти. Тому обидва басейни залишаються функціонально розмежованими аж до народження дитини. По-друге, у ембріона існує невелике звуження перешийка, яке бере участь у регулюванні ембріональної гемодинаміки. Тому колатералі між артеріями верхньої та нижньої частини тіла не розвиваються до народження дитини навіть при значному звуженні на рівні перешийка.

Зразу ж після народження дитини і протягом наступних 2-3 тиж артеріальна протока закривається. Гістологічними дослідженнями доведено, що від артеріальної протоки у вигляді зашморгу навколо аорти розповсюджені гладком'язові клітини, які також скорочуються при закритті артеріальної протоки, посилюючи стеноз перешийка аорти. Через відсутність колатералей у дистальному артеріальному басейні виникають умови для недостатнього кровопостачання найбільш чутливих до гіпоксії органів. Це призводить до олігурії, ацидозу та серцевої недостатності. Внаслідок критичного стану помирає понад половину немовлят із коарктацією аорти. Вживають лише ті хворі, які мали помірне звуження, або ті, у кого процес закриття артеріальної протоки проходив сповільнено, і це сприяло розвитку колатерального кровообігу (рис. 2). На даний час хворим у критичному стані при своєчасній діагностиці виконується процедура рентгенендоваскулярної дилатації (РЕД) звуженої ділянки. У комплексному лікуванні критичного стану ця катетерна технологія до-

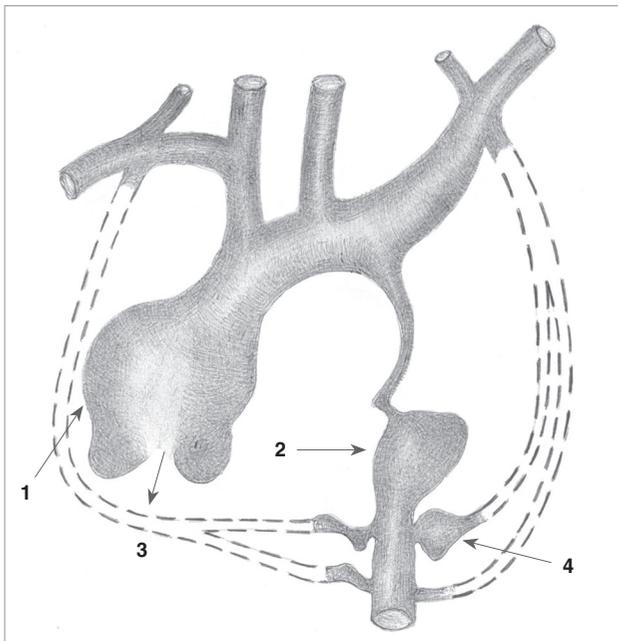


Рис. 2. Вторинні анатомічні зміни при коарктації аорти:
1 – аневризма висхідної аорти;
2 – аневризма постстенотичного відділу низхідної аорти;
3 – колатеральний кровообіг (пунктир);
4 – аневризма міжреберної артерії

помагає стабілізувати гемодинаміку і сприяє кращому виживанню осіб із коарктацією аорти.

Зазвичай подальше життя пацієнтів із некоригованою коарктацією аорти проходить більш спокійно протягом наступних трьох десятиліть. Однак у багатьох з них мають місце супутні вади розвитку серця. Передусім, це відкрита артеріальна протока і дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП), при яких зберігається і прогресує легенева гіпертензія. Досить часто у хворих із коарктацією аорти виявляються такі помірні дисплазії, як пролапс мітрального клапана і двостулковий аортальний клапан (ДАК). Із часом вони прогресують і призводять до гемодинамічно значущих вад, які доводиться коригувати окремим хірургічним втручанням.

Одночасно з коарктацією аорти завжди закривають артеріальну протоку, а за наявності великого ДМШП корекцію доповнюють бандажем легеневого стовбура, щоб запобігти подальшому розвитку легеневої гіпертензії. У таких хворих через надмірний розвиток колатералей виникають аневризми міжреберних артерій, а сформований кровотік у низхідній аорті буває причиною розвитку циліндричної або фальшивої аневризми аорти поблизу коарктації. У висхідній аорті і плечоголовних артеріях аневризми формуються внаслідок високого артеріального тиску (АТ). При всіх локалізаціях аневризм мають певне значення генетично зумовлені структурні недоліки сполучної тканини артеріальної стінки, а при ДАК – і турбулентність у висхідній аорті.

Діагностика

Діагностика самої коарктації аорти та супутніх вад на сьогоднішній день відносно не складна, якщо крім інших методів застосовується ультразвукове дослідження. Найпростіше підтвердження цієї патології дає вимірювання АТ на верхніх і нижніх кінцівках у всіх хворих на АГ. Проте, на жаль, цієї обов'язкової процедури уникає більшість лікарів. Слід зазначити, що рівень АТ на верхніх кінцівках у нормі завжди нижчий, ніж на ногах, а за наявності коарктації аорти у підколінній артерії він нижчий, ніж у плечових, або зовсім не визначається за методом Короткова. Обов'язковим є вимірювання рівня АТ на обох верхніх кінцівках, оскільки, як зазначалося вище, коарктація аорти може поєднуватися з гіпоплазією аортальної дуги, і в такому разі тиск на руках буде різним. Орієнтуватися слід за показником систолічного АТ в правій плечовій артерії, на який не впливає наявність гіпоплазії дуги. Різниця рівнів систолічного АТ на окремих ділянках артеріальної системи називається градієнтом систолічного АТ і залежить від ступеня звуження судини. Градієнт систолічного АТ між верхніми і нижніми кінцівками вказує на наявність коарктації аорти, а між правою і лівою верхніми кінцівками є доказом існування гіпоплазії аортальної дуги. Іноді в осіб із коарктацією аорти спостерігається аномальне відходження обох підключичних артерій від низхідної грудної аорти. У такому разі тиск на руках може бути низьким навіть при значному звуженні аорти. Права підключична артерія при такій аномалії проходить зліва направо між органами

заднього середостіння (а. lusoria) і може порушувати функції дихання і ковтання. Можливості колатерального кровообігу в таких випадках особливо обмежені, а прояви церебральної гіпертензії є найбільш загрозливими. Основними ж скаргами пацієнтів із коарктацією аорти є головний біль, носові кровотечі, стомлюваність і задишка, слабкість ніг. У пацієнтів старшого віку на рентгенограмі грудної клітки часто можна виявити узурацію ребер. Більш складні неінвазивні (КТ, МРТ) та катетерні методи виконують не стільки для встановлення діагнозу, як для уточнення анатомічних особливостей і плану оперативного втручання, іноді як засобу невідкладної терапії (РЕД) (рис. 3).



Рис. 3. КТ з контрастуванням у хворого 8 років з коарктацією аорти, двостулковим аортальним клапаном і аневризматичним розширенням висхідної аорти

Лікування

Терапевтичне лікування АГ при коарктації аорти є малоефективним і до того ж може бути небезпечним, оскільки штучне зниження АТ супроводжуєть-

ся істинною гіпотензією в судинах нижнього артеріального басейну, внаслідок чого може виникати ускладнення гострою нирковою недостатністю або нижньою параплегією. Лише при критичному стані в малюковому періоді доцільне інтенсивне лікування для підготовки до хірургічної корекції. З цією метою використовують симпатоміметики, діуретики, механічну підтримку дихання, корекцію ацидозу і простагландин E_1 для затримки обструктивного процесу в артеріальній протоці, іноді виконують РЕД.

Корекція коарктації аорти показана всім хворим, які мають цю ваду. Виконувати її рекомендується в ранньому віці, хоча це і пов'язано з можливістю рекоарктації майже у чверті дітей, прооперованих на першому році життя [1]. Рання операція дає можливість пацієнтам пережити критичний період, запобігти розвитку АГ і аневризму, знизити легеневу гіпертензію, сповільнити прогресування супутніх клапанних вад. Крім того, забезпечується можливість ефективного хірургічного лікування інших вроджених вад, серед яких зустрічаються транспозиція магістральних судин, подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка, тетрада Фалло, повний або частковий аномальний дренаж легеневи вен та ін.

Коригують коарктацію аорти хірургічним шляхом. Разом із тим останнім часом набувають популярності і катетерні технології, такі як РЕД і стентування. Перші дві операції при коарктації аорти виконав Кларенс Крафорд ще 1944 р. [2]. Першу корекцію коарктації аорти в Україні за подібною методикою виконав М.М. Амосов в 1960 р. Для операції було застосовано лівосторонню торакотомію, а після видалення коарктації безперервність аорти відновлювали прямим анастомозом «кінець в кінець». Цей принцип втручання зберігся і дотепер. Щоправда, з часом метод постійно удосконалювався в бік розширеного анастомозу, що дало змогу коригувати досить довгі звуження перешийка, іноді із захватом гіпоплазованого сегмента аортальної дуги (рис. 4). При гіпоплазії

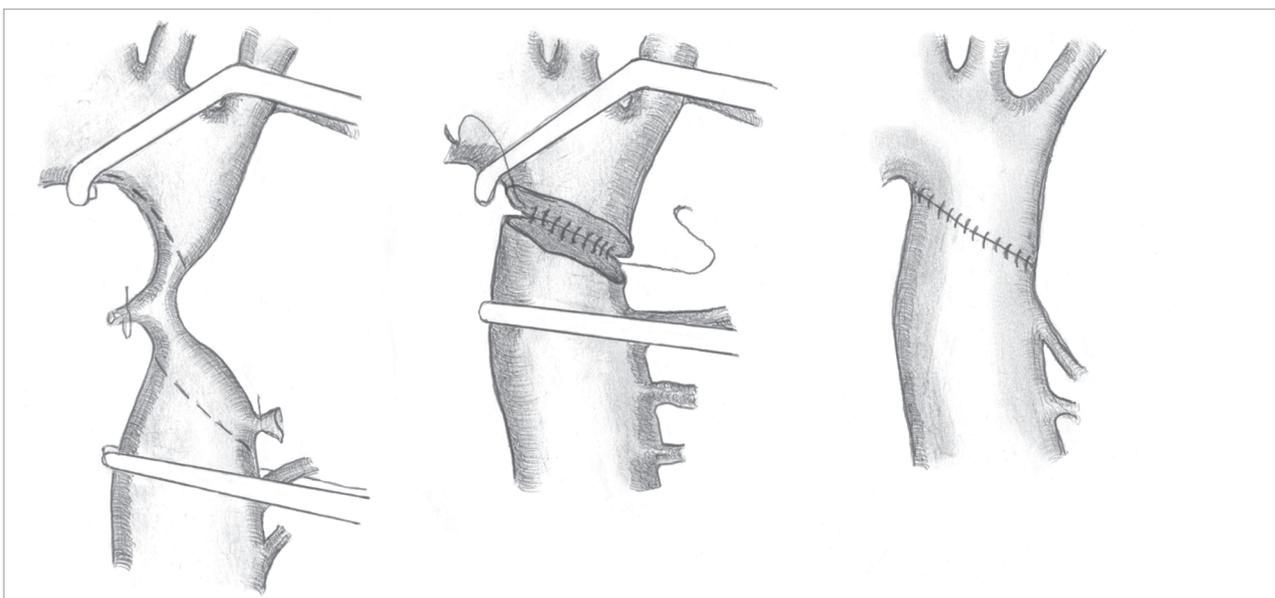


Рис. 4. Сучасна техніка анастомозу «кінець в кінець»

дуги в сегменті В (між лівою спільною сонною артерією і лівою підключичною артерією) інколи більш ефективною була корекція за методом Амато [3]. Це мало особливе значення при виконанні операцій у наймолодших дітей. У деяких випадках, незважаючи на наявність коарктації, розвиток колатерального кровотоку залишається слабким, і це не дає можливості затиснути аорту на тривалий час. У такому разі вдаються до накладання тимчасового обхідного шунта, іноді з використанням штучного кровообігу на час корекції [4].

За наявності у дитини великого ДМШП з легеневою гіпертензією іноді коригують обидві вади одночасно через серединний доступ. Таке втручання є досить тяжким для хворого, тому здебільшого корекцію розділяють на дві стадії. На першій стадії усувають коарктацію аорти і додатково звужують легеневий стовбур бандажем, щоб зменшити легеневий кровотік і створити умови для зниження тиску в системі легневих артерій. Якщо цьому не запобігти, то швидко розвинуться склеротичні зміни в дрібних артеріях легень, і вада перетвориться в комплекс Ейзенменгера. На другій стадії коригують ДМШП.

Значна частина хворих як у минулому, так іноді і тепер надходить до лікарні у більш старшому віці. У цих випадках коарктаційний сегмент буває досить довгим (понад 3 см), склерозованим, з аневризматичними ділянками, що не дає змоги зблизити кінці аорти для анастомозу (рис. 5). Для таких анатомічних умов розроблено альтернативні способи корекції, такі як аортопластика, протезування та обхідне шунтування (рис. 6). Найбільш простою для виконання виявилась аортопластика із застосуванням синтетичної латки [5] для адекватного розширення звуженого сегмента (спосіб Восшульте) (рис. 7). Однак через багато років потому виявилось, що з часом латка може втрачати зв'язок з нативною стінкою аорти, і на цьому місці утворюється фальшива аневризма, тобто пульсуюча парааортальна гематома, обмежена легеневою тканиною. В останній виникають ділянки ателектазу з локальним запаленням і некрозом дрібних легневих судин. Клінічно це проявляється безпричинним кашлем і кровохарканням, що іноді розцінюється як прояви туберкульозу. Фальшива аневризма поступово збільшується і досить легко виявляється на звичайній рентгенограмі, а потім підтверджується на КТ, МРТ і аортографії. Подібні ураження аневризмою зустрічаються і після заміщення звуженого сегмента судинним протезом, так само як і після обхідного шунтування. У будь-якому разі підозра на формування аневризми потребує більш детальної діагностики, а при підтвердженні діагнозу – термінової повторної операції [6, 7]. Підступність ускладнення полягає в тому, що воно може розвинути через значний проміжок часу після корекції, іноді через 15-35 років, у практично здорових пацієнтів, які давно з власної ініціативи втратили зв'язок з інститутом і не перебувають під наглядом регіональних лікарів. У всіх випадках діагностованої фальшивої аневризми на місці корекції

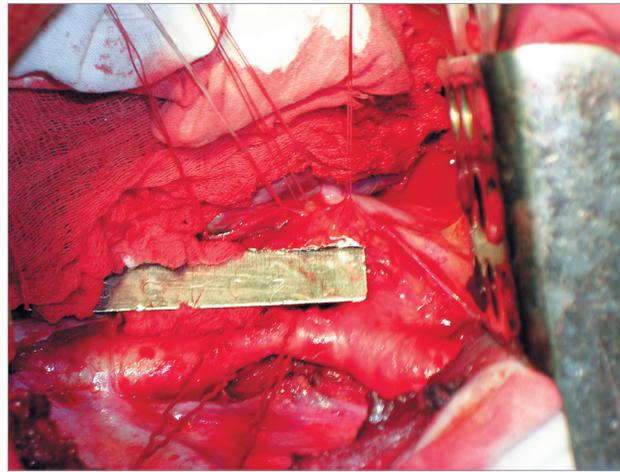


Рис. 5. Операція при коарктації аорти – виділення ділянки стенозу

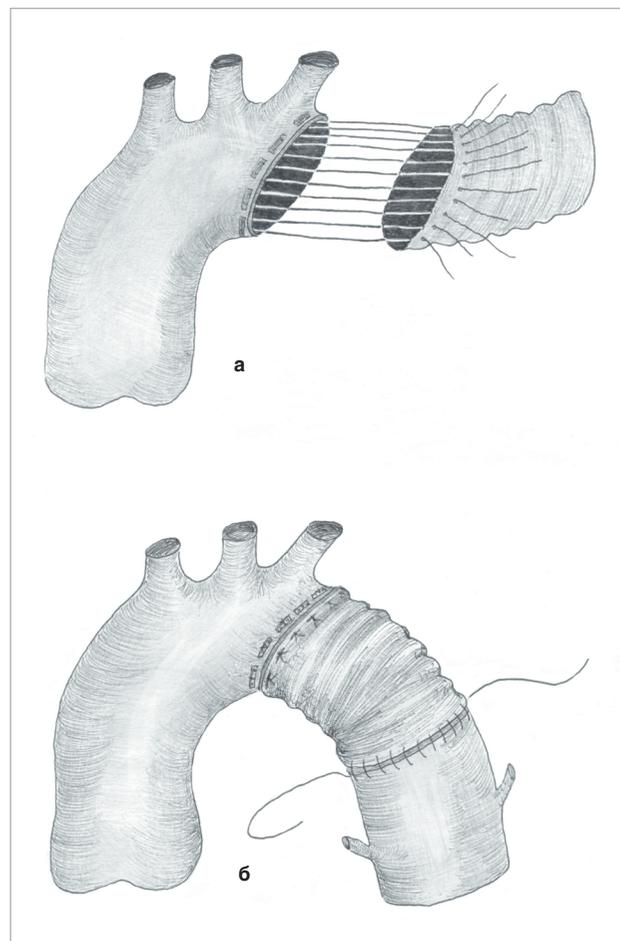


Рис. 6. Імплантація судинного протезу:
а – проксимальний анастомоз;
б – дистальний анастомоз

коарктації аорти показана невідкладна реоперація з видаленням аневризми.

Варто зазначити, що пацієнти з коригованою коарктацією аорти не завжди повністю видужують на все життя. Значна їх частина має додаткові вади серця, які пізніше також потребують корекції. У дитячому віці корегують дефекти перегородок серця, особливо міжшлуночкової, а в дорослих – клапанні вади. ДАК спостерігається у половини осіб з коарктацією аорти,

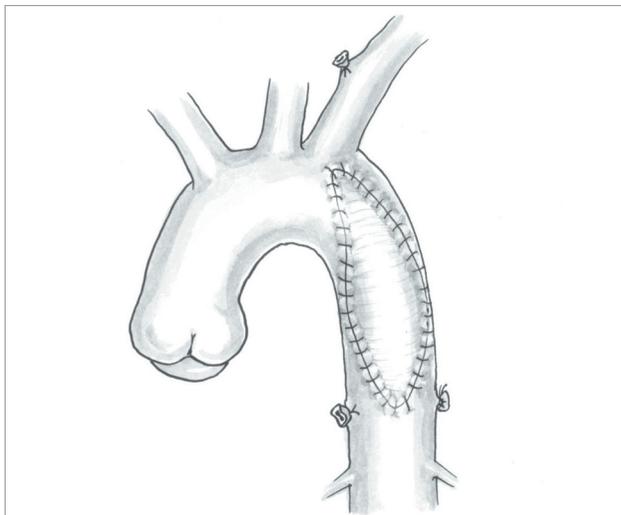


Рис. 7. Аортопластика синтетичною латкою

але не потребує ранньої корекції. Хворі з цією дисплазією аортального клапана не мають суттєвих проблем з гемодинамікою і спокійно проживають життям здорової людини 3-4-ї декади. Весь цей час існує турбулентність у висхідній аорті, через що поступово асиметрично деформується її стінка. Цей процес зумовлюють, як доведено численними дослідженнями, АГ і вроджені вади сполучної тканини самої стінки [8, 9]. Тому при віддаленому спостереженні за оперованими хворими слід мати на увазі можливість розвитку аневризми висхідної аорти. Діаметр висхідної аорти вимірюють при ультразвуковому обстеженні. У нормі він не повинен перевищувати 35 мм, а при значенні 45 мм постає питання про хірургічну корекцію, особливо при швидкому підвищенні показника (понад 2 мм за рік). Так само необхідно ставитись і до вродженого пролапсу мітрального клапана, який у частини хворих має схильність до збільшення і посилення мітральної регургітації, особливо після розриву хорд.

Ще однією з характерних рис коарктації аорти є схильність до АГ. До операції вона пояснюється стенозом в аорті, але й після задовільної корекції звуження нерідко рецидивує. АГ у прооперованих хворих вперше проявляється уже протягом перших днів після корекції. Цей феномен характерний лише для коарктації аорти і має спеціальну назву «синдром парадоксальної гіпертензії». Якщо його своєчасно не відкоригувати, то приєднується біль у животі – «абдомінальний синдром». За останні 10-15 років такі ускладнення майже не зустрічались і мали безпечний перебіг. У більш віддаленому періоді АГ у частини хворих все ж рецидивувала і спостерігалась у трьох клінічних варіантах: стабільно, з кризами і у вигляді вегетосудинної дистонії. Остання форма активно реагує на психоемоційні та метеорологічні фактори і потребує більш витонченого лікувального підходу. При стабільному підвищенні АТ в оперованих пацієнтів відмічалась досить сприятлива реакція судин на просту гіпотензивну терапію з індивідуальним підбором ефективних медикаментів.

Наявність одного або кількох негативних факторів, що однотипно діють на міокард і після корекції коарктації аорти, підтримує, а інколи і посилює, гіпертрофію лівого шлуночка, що потрібно брати до уваги і проводити тривале лікування.

Таке ускладнення віддаленого післяопераційного періоду, як рекоарктація, буває не часто. У наймолодших дітей, яким у період новонародженості виконували РЕД, через кілька місяців або й років проводили більш повну хірургічну корекцію вади шляхом резекції звуження. В інших випадках рекоарктація аорти була наслідком поступового відставання в рості місця анастомозу або невдалого хірургічного втручання при корекції складного анатомічного варіанту. При гемодинамічно значимій рекоарктації виконували повторну корекцію хірургічно або шляхом стентування. У деяких випадках рекоарктаційні прояви створює некоригована гіпоплазія аортальної дуги.

Таким чином, коарктація аорти – це тяжка вроджена вада серця з варіабельною анатомією, яка часто потребує дуже раннього хірургічного втручання і супроводжується великою кількістю інших вроджених аномалій серцево-судинної системи. У той же час після корекції у прооперованих пацієнтів на все життя залишається загроза розвитку таких небезпечних ускладнень, як аневризма висхідної аорти або фальшива аневризма на місці пластики, а також клапанних вад, АГ, рекоарктації аорти.

Список використаної літератури

1. Attenhofer J.C.N., Schaff H.V., Connolly H.V. et al. Spectrum of reoperations after repair of aortic coarctation: importance of an individualized approach because of coexistent cardiovascular disease // *Mayo Clin Proc*, 2002, 77, 7: 646-653.
2. Amato J.J., Reinlander H.T., Cleveland R.J. A method of enlarging the distal transverse arch in infants with hypoplasia and coarctation of the aorta // *Ann Thorac Surg*, 1977, 23: 261-263.
3. Дикуха С.О., Наумова Л.Р., Терещенко А.І. та ін. Тактика і особливості корекції коарктації аорти при недостатньому розвитку колатералей // *СХХ – щорічник наук. праць Асоціації серцево-судинних хірургів України*. Вип. 13. – К., 2005. – С. 215-217.
4. Vosschulte K. Surgical correction of coarctation of the aorta by an "isthmusplastic" operation // *Thorax*, 1961, 16, 4: 338-345.
5. Von Kodolitsch Y., Aydin M.A., Koschyk D.H. et al. Predictors of aneurysmal formation after surgical correction of aortic coarctation // *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39, 4: 617-624.
6. Knyshov G., Sytar L., Popov V. et al. Diagnostics and treatment of aneurysms in the aorta coarctation correction zone // *Kardiochirurgia i torakochirurgia Polska*, 2007, t 4, suppl 1: 31-32.
7. Lindsay J.Jr. Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall // *Am J Cardiol*, 1988, 61: 182-184.
8. Heikkinen L.O., Ala-Kulju K.V., Salo J.A. Dilatation of ascending aorta in patients with repaired coarctation // *Scand JTCs*, 1991, 25: 25-28.

Т.В. Мироненко, д.мед.н., профессор, Луганский государственный медицинский университет
О.Ю. Рыбалка, заведующая неврологическим отделением Луганской областной клинической больницы
Е.Г. Леонова, Луганская областная клиническая больница
Е.В. Кулешова, заведующая терапевтическим отделением
Луганской областной клинической больницы № 2

К вопросу о диагностике и лечении цервикалгий

Одно из ведущих мест в структуре вертеброгенной боли занимают цервикалгии. По данным ряда исследователей, в течение года боль в позвоночнике испытывает до 66% населения, при этом выраженная боль встречается в 7% случаев, у 8% пациентов она ограничивает трудоспособность. Острая боль в шейном отделе позвоночника хотя бы однократно отмечается практически у каждого человека, в 14-16% наблюдений она трансформируется в пролонгированную длительностью до 3 мес, а в 8-10% наблюдений трактуется как хроническая цервикалгия [1, 10]. Именно подобный характер болевых ощущений превалирует в структуре причин обращаемости за медицинской помощью. По данным различных эпидемиологических исследований, у 20% всех первичных пациентов на амбулаторном приеме основной причиной обращения является боль в шейном отделе позвоночника. Результаты эпидемиологического исследования, включавшего опрос более 46 тыс. жителей Израиля и разных стран Европы, показали, что болью в спине различной локализации страдает 24% населения, болью в поясничной области – 18%, а болью в области шеи – 8% [15].

Несмотря на то что именно этот вид боли отличается доброкачественным течением, нередко с полным функциональным восстановлением, около 30% пациентов оказываются нетрудоспособными в момент обращения. При этом огромное разнообразие причин, вызывающих боль в шейном отделе позвоночника, не позволяет говорить о едином патологическом процессе и выработать стандартный методологический подход к диагностике и лечению данного вида алгического расстройства.

Боль в шее является неспецифическим симптомом и может быть обусловлена множеством причин. Своевременная диагностика факторов риска цервикалгий имеет огромное значение для профилактики их прогрессивности, хронизации болезни, а также для предупреждения продолжительной нетрудоспособности больных. В большинстве случаев точно

установить источник болевой импульсации не представляется возможным.

Преимущественно дорсалгии шейного уровня обусловлены функциональными и дистрофическими изменениями в тканях опорно-двигательного аппарата (фасции, мышцы, сухожилия, связки, суставы, межпозвоночные диски) с вовлечением структур периферической и центральной нервной системы (задние корешки, спинальные нервы, чувствительные и вегетативные ганглии, мозговые оболочки, сосуды).

Каждый из этих отделов нервной системы может по-своему реагировать на повреждение выбросом биохимически и иммунологически активных провоспалительных медиаторов – цитокинов, лейкотриенов, активацией чувствительных рецепторов. Указанные изменения запускают весьма сложные и еще не до конца изученные нейрофизиологические механизмы формирования нейропатической боли. Появление болевой импульсации сопровождается, как правило, рефлекторной мышечно-тонической реакцией, приводящей к иммобилизации пораженного участка тела. Однако физиологическая функция спазмированной мышцы впоследствии трансформируется в дополнительный источник боли, что способствует ее сенситизации. При этом поражение мышцы может быть первичным по отношению к морфофункциональным изменениям позвоночника.

Немаловажную роль в формировании болевой импульсации играет появление функциональных блоков – фасеточных суставов (сублюксация, подвывих), часто способствующих развитию спондилоартроза и остеохондроза (рис. 1). Блокирование является обязательным компонентом в пораженных суставах, формируя клинические признаки вертеброгенной патологии. Установлено, что процессы дегенерации в межпозвоночных и периферических суставах принципиально не отличаются. Кроме того, источником боли в позвоночнике может стать надрыв дистрофически измененных связок (лигаментоз),

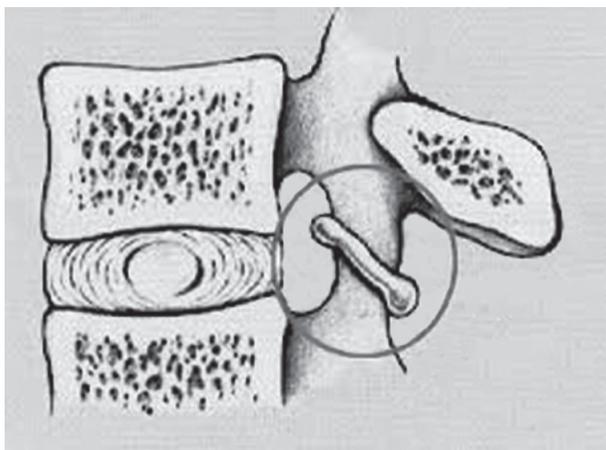


Рис. 1. Фасеточный сустав

спондилолистез. Следствием спондилолистеза, грыж межпозвоночных дисков, образования задних остеофитов, гипертрофии связок, спондилоартроза с гипертрофией суставных фасеток, травм позвоночника, гипертрофии и оссификации задней продольной связки может стать приобретенный стеноз (5% случаев боли в спине) [9]. Представления о взаимодействии периферических «проалгических» стимулов, рефлекторных механизмов на уровне спинного мозга, центральных сенсорных систем, модулирующих боль, а также вопросы связи болевого ощущения с эмоциональным ответом находятся лишь на пороге понимания.

Факторы риска развития боли в шейном отделе позвоночника можно разделить на корригируемые, которые можно устранить (основа преждевременного развития хронического течения боли в спине), и некорригируемые (наследственность, возраст, пол). К корригируемым факторам риска могут быть отнесены:

- профессиональные (тяжелая физическая работа, статические нагрузки на позвоночник, монотонный физический труд, предусматривающий вынужденное положение тела, частые наклоны и повороты головы; сидячая работа);
- психосоциальные (мышечный дистресс, вызванный пребыванием в условиях острого и/или хронического стресса);
- индивидуальные соматические особенности (аномалии краниовертебрального перехода, шейно-грудной сколиоз, кифосколиоз, сутулость ввиду слабости мышечного корсета и отсутствия регулярных занятий спортом);
- индивидуальные физические особенности (противоестественное положение тела, монотонные стереотипные движения, статичность позы и др.);
- влияние метеофакторов (локальное и общее переохлаждение);
- нерациональное питание и заболевания ЖКТ (нарушения всасывания витаминов группы В, потребление пищи с большим количеством пуриновых оснований, избыточная масса тела);

- курение, злоупотребление алкоголем, наркотиками [3].

Таким образом, корригируемые факторы риска достаточно широко распространены, но могут быть устранены или их действие может быть ограничено по времени. На фоне таких предрасполагающих факторов достаточно переохлаждения, неловкого движения, острой стрессовой ситуации, чтобы сформировался болевой синдром. Некорригируемые факторы риска появления цервикалгий обусловлены врожденными или приобретенными изменениями в шейных двигательных сегментах, их иннервационном аппарате. **Методы коррекции морфофункциональных нарушений ограничены и сводятся к мероприятиям, улучшающим микроциркуляцию и устраняющим метаболические изменения в указанной зоне.** Последнее обстоятельство необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Диагностика боли в шейном отделе позвоночника включает установление как характера алгического расстройства, так и его связи с выполняемыми статическими и динамическими нагрузками. При выявлении источника боли в шее проводят ее субъективную оценку, опрос и осмотр пациента, исследование функции мышц, суставно-связочного аппарата всего позвоночника и кранио-вертебрального перехода, а также корешков спинномозговых нервов. При исследовании мышц позвоночника и суставно-связочного аппарата определяют степень нарушения функции пораженного шейного отдела позвоночника и плечевых суставов, пальпируют болезненные зоны воротниковой области и верхних конечностей – выявляют наличие участков микродеструкции, триггерных точек (ТТ) и очагов миогелоза, степень мышечного напряжения, наличие неврологических нарушений [6].

Важным диагностическим методом в определении характера процесса является нейровизуализация (компьютерная и магнитно-резонансная томография, функциональная рентгенография), направленная на определение источника боли, оценку выраженности морфофункциональных изменений в позвоночнике и спинном мозге (рис. 2-5).

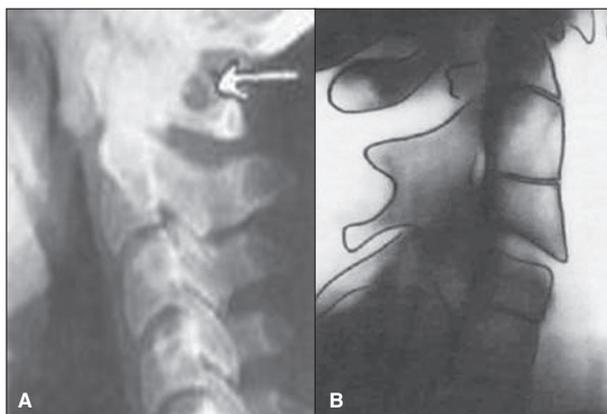


Рис. 2. Аномалия Кимерли (А), аномалия Клиппеля – Фейля (В)



Рис. 3. Стеноз позвоночного канала. Грыжа С4-5, С5-6

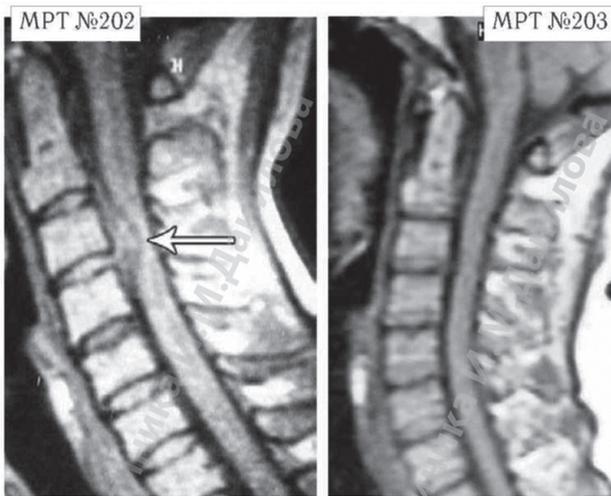


Рис. 4. Грыжа С3-4. Сдавление спинного мозга



Рис. 5. Стеноз позвоночного канала спинного мозга в шейном отделе

Использование параклинических методов диагностики позволяет исключить ряд заболеваний, имеющих сходную с неспецифическими болевыми синдромами клиническую картину (новообразования и воспалительные поражения спинного мозга, корешков, костей позвоночника, шейная спинальная травма, заболевания сердца, легких и др.). Клиническими признаками, которые заставляют усомниться в неспецифическом

характере процесса и которые требуют детального обследования пациента, являются симптомы-индикаторы более серьезной спинальной патологии:

- отсутствие факта боли в шее в анамнезе;
- высокая интенсивность боли, резистентная к анальгетикам;
- перенесенная накануне черепно-мозговая травма либо травма позвоночника;
- отсутствие зависимости интенсивности боли от положения тела и движений головы;
- ночная боль в шее и головная боль;
- возраст моложе 20 и старше 55 лет [11];
- факторы риска развития спинальной инфекции (наличие очагов хронической инфекции в легких, персистирующей вирусной инфекции, патологии вилочковой железы, лекарственной иммунной супрессии в связи с приемом стероидов, цитостатиков);
- онкологический процесс в анамнезе;
- лихорадка и необъяснимая потеря веса;
- сфинктерные нарушения;
- прогрессирующий неврологический дефицит (спастический тетрапарез, легкий бульбарный синдром, проводниковые сенсорные расстройства).

При отсутствии подобных симптомов высока вероятность относительно доброкачественного характера боли.

Кроме того, источником боли в шейном отделе позвоночника может служить любая анатомическая структура, иннервируемая немиелинизированными волокнами, содержащая субстанцию Р или сходные с ней пептиды. Источником цервикалгии может быть и мышечный спазм. Это выраженное (или резко выраженное) болезненное уплотнение мышцы, особенно в местах ее прикрепления к кости, вызывающее ограничение амплитуды движений, что характерно для мышечного спазма. Длительное существование избыточного мышечного перенапряжения приводит в дальнейшем к формированию мышечного блока и последующего суставного функционального блока. При этом создаются условия для усиления мышечного давления, уплотнения и болезненности капсулы сустава с формированием гипермобильности в выше- и нижележащих двигательных сегментах шейного отдела позвоночника.

Нередко цервикалгия может быть связана с миофасциальными ТТ. Выделяют активные и латентные ТТ. Они представляют собою объект раздражения ноциорецепторов, принимающих участие в иннервации связок, капсулы суставов, жировой ткани, периоста, скелетных мышц и наружных оболочек кровеносных сосудов. Выделяют следующие группы факторов формирования ТТ:

- определяющие (вертеброгенный, висцерогенный, травматический);
- предрасполагающие (генетический, нейровегетативный, психогенный);
- провоцирующие (неблагоприятные статико-кинетические и психоэмоциональные воздействия) [13].

Зоны отраженных ТТ по анатомическому принципу не соответствуют ни дерматомам, ни миотомам, они носят разлитой характер (рис. 6 А; В).

Кроме локальных и сегментарных механизмов, в патогенезе гипертонуса мышц при цервикалгии принимают участие и супрасегментарные структуры, в частности эфферентные нисходящие проводящие пути, такие как ретикуло-спинальный, рубро-спинальный и кортико-спинальный. Наиболее известной концепцией патогенеза миофасциального болевого синдрома является теория локального энергетического кризиса, однако и она до настоящего времени не получила своего убедительного подтверждения. Предполагается, что локализация активных триггерных зон в мышце определяется распределением ноцицепторов, а ТТ представляют собой множественные локусы сенситизации, причем каждый такой локус состоит из одного или нескольких сенситизированных нервных окончаний [12, 16].

Дугоотростчатые (фасеточные) суставы являются второй по частоте причиной возникновения боли в шее. Дугоотростчатые суставы в результате их вертикальной ориентации оказывают небольшое сопротивление при внешних компенсированных воздействиях, особенно при флексии. Наиболее вероятно, что это небольшое сопротивление возникает за счет растяжения капсульных связок. У пациентов с болью в шейном отделе позвоночника частота данной патологии составляет от 15 до 40% [14]. Патогномоничных симптомов, связанных с растяжением капсулярных связок, не существует. Их клиническими диагностическими особенностями являются боль в шейном отделе позвоночника, усиливающаяся при экстензии и ротации, с локализованной болезненностью в проекции дугоотростчатых суставов, а также положительный эффект от блокад с местными анестетиками в проекции суставов.

По данным О.А. Черненко, аномалии кранио-verteбрального сочленения встречаются у 24% пациен-

тов с болью в шее, а по данным R. Calm et al., в 21% случаев они являются причиной болевого синдрома у пациентов с доказанными нейровизуализационными методами исследования грыжами межпозвоночных дисков (рис. 7).

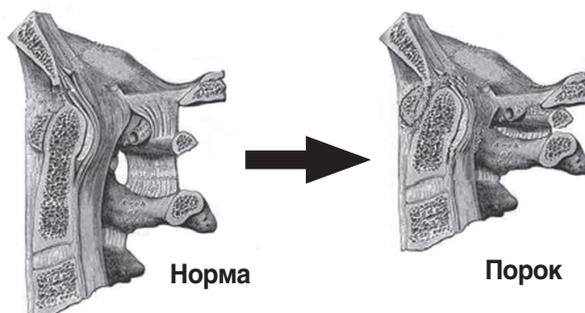


Рис. 7. Деформация и сужение большого затылочного отверстия смещенными шейными позвонками с последующей компрессией спинного мозга

Учитывая отсутствие патогномоничной клинической картины данного вида цервикалгии, золотым стандартом ее диагностики считается положительный лечебный эффект от паравертебральных блокад с местными анестетиками. При этом уменьшение боли более чем на 80% считается достоверно положительным. Нередко цервикалгия может быть проявлением патологии межпозвоночного диска. Анатомическими и гистохимическими исследованиями установлено, что заднелатеральная связка и задняя часть фиброзного кольца, как и задняя продольная связка, а также вентральная часть твердой мозговой оболочки иннервируются синуввертебральным нервом. Синуввертебральный нерв иннервирует ткани на 1-2 сегмента выше или ниже своего выхода, чем и объясняются трудности определения четкой локализации источника боли в шее. Под действием компрессионных сил волокна фиброзного кольца растягиваются

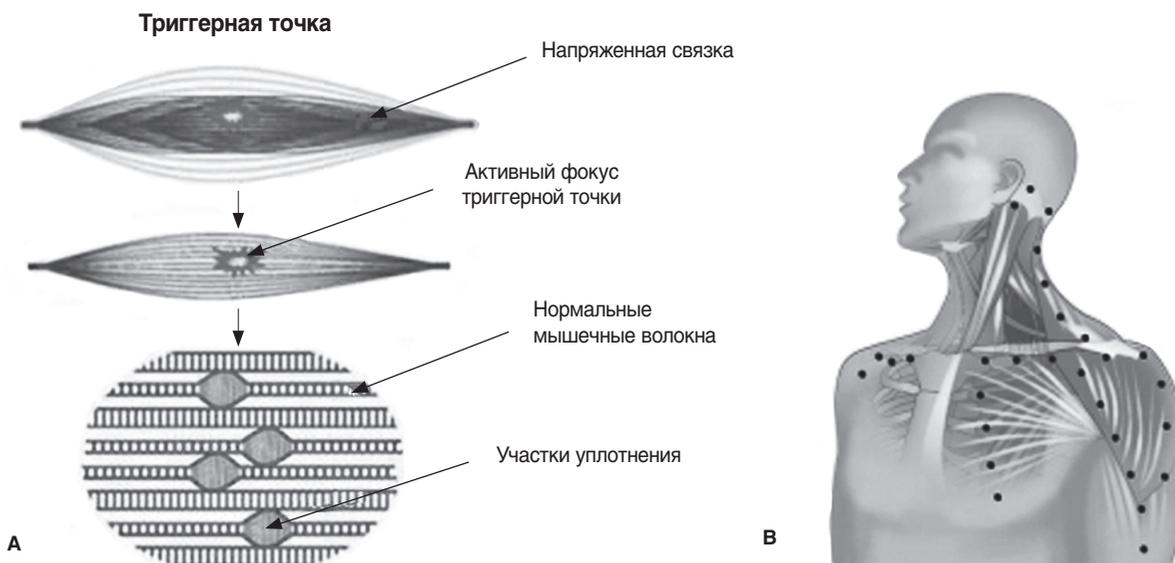


Рис. 6. Патофизиология ТТ (А), ТТ в мышцах шеи, плеча, грудной клетки (В)

на стороне компрессии. Под гидростатическим давлением пульпозного ядра происходит выпячивание фиброзного кольца в соответствующем направлении. Межпозвоночный диск наиболее чувствителен к сдвигу, сопровождающемуся прямым повреждением и разрывом волокон фиброзного кольца с раздражением нервных волокон. Особенно неблагоприятен сдвиг диска в переднезаднем направлении [8].

Шейная радикулопатия является относительно редкой причиной болевого синдрома в шейной области. Она возникает при протрузии диска в спинномозговой канал с компрессией невралного содержимого. Причиной болевого синдрома при компрессионной радикулопатии предположительно является асептическое воспаление нервных корешков и окружающих тканей. Однако для развития ноцицепции изолированного поражения нервного корешка недостаточно. Болевые ощущения возникают при действии медиаторов воспаления на нервные окончания твердой мозговой оболочки и периневральной соединительной ткани. Классическими проявлениями шейной радикулопатии являются острая, простреливающая боль, парестезии и сенсорные нарушения в зоне иннервации соответствующего корешка, гипорефлексия и гипотония индикаторной мышцы. Патогномичным для данной ситуации является выявление симптома Нери. При этом корешковая боль отличается большей интенсивностью, распространением в соответствующие дерматомы, а также условиями, которые ее провоцируют. Перечисленные поражения мышц, сухожилий, связок, суставов, межпозвоночных дисков, некоторых неврологических структур могут наблюдаться как изолированно, так и в различных комбинациях.

Психологические аспекты возникновения боли в шейном отделе позвоночника также представляют практический интерес. Многочисленные исследования указывают на важную роль психологических и социокультурных факторов, определяющих эффективность лечения и исход терапии у пациентов с цервикалгией. У больных с продолжительным существованием данной патологии формируется так называемое «болевое поведение» – нормальное проявление заболевания, которое в большинстве случаев пропорционально физической проблеме. Однако иногда это соотношение носит непропорциональный характер и, скорее, отражает психологические установки на страдание, нежели истинное физическое повреждение. Отмечено, что у лиц с болью в шее имеется эмоциональный стресс в дебюте заболевания, часто наблюдаются лабильность настроения, проблемы с приемом лекарственных препаратов, психоастенические проявления личности, трудности в стратегии преодоления конфликтных ситуаций («вторичная выгода от болезни»). Таким образом, «болевое поведение» представляет собой способ, которым пациенты сообщают окружающим о наличии у них боли. В работах G. Waddell et al. представлен ряд симптомов «болевого поведения» у пациентов с цервикалгией.

Основные поведенческие симптомы, основанные на жалобах и данных анамнеза, сводятся у данной категории больных к следующим проявлениям:

- боль в затылке, в месте соединения затылка с шеей с иррадиацией в руку;
- преходящее онемение всей руки или ее наружных отделов;
- ощущение слабости в руках, особенно в кистях;
- отсутствие периодов ремиссии на протяжении последнего года;
- непереносимость или неадекватные реакции на различные медицинские воздействия.

Также были систематизированы объективные симптомы, полученные при обследовании пациента с «болевым поведением». Они характеризуются распространенной поверхностной болезненностью мышц воротниковой зоны, болью в шейном отделе позвоночника при осевой нагрузке на область макушки, при вращении головой, значительным увеличением наклона головы к грудной клетке при исследовании симптома Нери (особенно при отвлечении внимания), неанатомическим (регионарным) распределением чувствительных, двигательных нарушений.

Нередко такие пациенты неадекватно относятся к клиническому диагнозу и назначенному лечению, а рекомендации увеличить физическую активность, уменьшить прием лекарственных препаратов, практиковать техники релаксации мышц их вообще не устраивают. Наличие у пациента определенного преморбидного психоэмоционального или социального фона способствует хронизации боли в шее и может серьезно повлиять на успех лечения.

При оценке возможных источников болевой импульсации в области шеи необходимо отметить их гетерогенный характер. При учете частого комплексного влияния нескольких форм патологического процесса далеко не всегда возможно выделить единственный источник болевых ощущений.

Несмотря на высокий процент распространенности источников цервикалгии, нельзя забывать о том, что боль в шее может явиться «маской» грозных заболеваний, требующих проведения дифференциации с вторичным болевым синдромом.

Причины вторичного болевого синдрома многообразны, систематизировать их возможно следующим образом:

- первичные и метастатические опухоли позвонков, спинного мозга, краниоспинальные опухоли, опухоли легких, плевры, средостения;
- переломы позвонков;
- инфекционные поражения позвонков и межпозвоночных дисков (туберкулез, бруцеллез, эпидуральный абсцесс);
- неинфекционные воспалительные заболевания (анкилозирующий спондилоартрит [болезнь Бехтерева], синдром Рейтера, ревматоидный артрит);
- метаболические поражения костей (остеопороз, остеомалация);
- болезни роста (сколиоз);

- острые нарушения спинального кровообращения;
- отраженная боль при заболевании органов грудной клетки (в т.ч. плевриты, пневмонии, грыжи пищевода, ишемическая болезнь сердца).

Терапия цервикалгии предусматривает решение следующих задач:

- максимально полное купирование болевого синдрома;
- предупреждение развития хронических форм;
- полноценный курс реабилитационных мероприятий;
- профилактика рецидивов.

Для оценки динамики течения цервикалгии и медицинской эффективности лечения используются следующие клинические критерии:

- изменение интенсивности болевых ощущений (по визуальной аналоговой шкале);
- изменение качественных (вербальных) характеристик боли;
- изменение площади рисунка боли;
- наличие «светлых» безболевых промежутков в течение суток;
- изменение болезненности тканей при пальпации;
- изменение степени мышечного напряжения;
- динамика очагового уплотнения в мышцах;
- изменение функции (увеличение объема движений) пораженного отдела позвоночника, конечностей (шея, плечевой сустав);
- изменение функции пораженного корешка спинномозгового нерва (снижение степени пареза, нарушений чувствительности);
- длительность временной нетрудоспособности.

Купирование острого болевого синдрома достигается разными методами. В рекомендациях Европейского симпозиума 2006 г., посвященного проблеме дорсалгии, важное место отведено рекомендациям по активизации пациентов в период острой боли (данное положение имеет доказательную базу). С точки зрения доказательной медицины, это способствует более быстрому регрессу боли, создаются оптимальные условия для реституции поврежденных тканей (мышц, сухожилий, межостистых связок, межпозвоночного диска и др.), скорейшего выздоровления и предупреждения хронизации процесса.

Двигательный режим должен расширяться постепенно; в начальный период – с ограничением чрезмерной активности в шейном отделе (повороты, наклоны головы, повороты в стороны). Необходимо научить пациентов правильно совершать вращательные движения в шейном отделе позвоночника. Раннее возвращение к привычному для больного уровню двигательной активности способствует более быстрому купированию острой боли и предупреждает развитие хронических форм.

Препаратами первой линии для купирования острой цервикалгии являются *нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)*. Терапевтическая эффективность НПВС связывается с угнетением эффективности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что приводит к торможению синтеза простагландина

E_2 , тромбксана A_2 , а также к снижению уровня лейкотриенов, кининов, гистамина, серотонина и других медиаторов воспаления. По механизму действия на активность ЦОГ 1-го или 2-го типа разделяют неселективные и селективные НПВС, а в зависимости от анальгетической эффективности выделено 4 группы НПВС:

- с относительно низкой анальгетической активностью и коротким периодом полувыведения;
- с высокой анальгетической активностью и коротким периодом полувыведения;
- с умеренной анальгетической активностью и средним периодом полувыведения;
- с высокой анальгетической активностью и длительным периодом полувыведения [5].

Первая группа анальгетиков используется при ноцицептивной боли малой интенсивности, ее представителями являются салицилаты и мефенаминовая кислота. Ко второй группе относятся диклофенак, индометацин, лорноксикам и кетопрофен. Они отличаются высокой анальгезирующей активностью. Третья группа – производные фенилпропионовой кислоты (напроксен). Четвертую группу составляют оксикамы (мелоксикам, пироксикам, теноксикам), которые используются в качестве препаратов выбора для лечения острых непродолжительных болевых синдромов. Селективные ингибиторы ЦОГ 2-го типа (целекоксиб и рофекоксиб) отличаются преимущественной безопасностью в отношении ЖКТ. В то же время применение коксибов может быть связано с повышенным риском побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы [17].

Для лечения острого болевого синдрома предпочтительно использовать препараты, отличающиеся высокой анальгетической активностью и коротким периодом полувыведения, – ревмоксикам, мелоксикам, ксефокам.

Ввиду риска ulcerогенного действия НПВС, особенно у лиц пожилого возраста, анальгетическую терапию назначают совместно с ингибиторами протонной помпы (омепразол, пантопразол) [18].

Для уменьшения выраженности болевого синдрома и снижения мышечного спазма *НПВС следует комбинировать с миорелаксантами*. Эта комбинация позволяет сократить сроки лечения и снизить риск развития побочных эффектов НПВС за счет снижения дозировок последних при комбинированной терапии. Применение миорелаксантов способствует не только существенному снижению мышечного гипертонуса, но и уменьшению выраженности болевого синдрома, предотвращению формирования контрактур, улучшению функциональной способности опорно-двигательного аппарата, облегчению возможности проведения широких реабилитационных мероприятий, сохранению трудоспособности пациента и его активности в повседневной жизни [8]. Классическими представителями миорелаксантов являются толперизон (мидокалм), баклофен, тизанидин.

Чем выше риск генерализации боли, тем большее место в лечении занимают препараты адьювантного

ряда: антидепрессанты, антиконвульсанты, витамины группы В.

Особое внимание при разработке плана лечения боли в спине следует уделить *витамиотерапии*. Частое сочетание ноцицептивного и нейропатического механизмов алгических расстройств требует многофакторного воздействия и применения витаминов группы В.

■ Во многих исследованиях подчеркивается, что при лечении боли комбинация витаминов В₁, В₆ и В₁₂ более эффективна, чем монотерапия каким-либо из них. Также продемонстрировано, что длительность терапии болевых вертебральных синдромов может быть уменьшена за счет применения комбинации витаминов В₁, В₆, В₁₂ и НПВС.

Следует отметить, что большую популярность получили препараты, включающие высокие дозы витаминов группы В, – нейротропные витамины. Сочетанное антиноцицептивное, нейротрофическое и нейрометаболическое воздействие препаратов, так называемых В-комплексов, обусловлено содержанием высоких доз пиридоксина и цианокобаламина, которые и обеспечивают оптимальную эффективность препарата для лечения боли в позвоночнике. Наличие двух форм – для парентерального и перорального приема – расширяет терапевтические возможности применения данных лекарственных средств. Группа нейротропных витаминных препаратов многочисленна: нейрорубин, нейробион, мильгамма, нейровитан, неуробекс, витайсон, кокарнит.

По-прежнему высокоэффективным средством для лечения цервикальной боли являются трансдермальные аппликации с олфеном, димексидом. Димексид (диметилсульфоксид) обладает способностью проникать через биологические мембраны, в т.ч. через кожные барьеры, оказывая обезболивающее и противовоспалительное действие, усиливая проникновение через кожу многих лекарственных средств [2]. Димексид применяют в виде аппликаций в чистом виде (обычно 50% раствор), в смеси с анальгетиками или новокаином (1:1).

Не утратили своей актуальности и **немедикаментозные методы лечения**. Так, умеренное использование любых видов физиотерапии (ФТП) способствует нормализации гомеостаза, стимулирует защитные рефлексы, иммунную систему, процессы репарации в тканях. Однако нельзя забывать, что ФТП – мощное действие физических факторов на определенные зоны кожи и подкожных структур, которое при несоблюдении принципов стадийности может привести к ухудшению. Поэтому не рекомендуется прибегать к ФТП в стадии обострения в первую неделю заболевания, когда целесообразно использовать местные блокады и иглорефлексотерапию. Для уменьшения выраженности болевого синдрома наиболее адекватным ме-

тодом ФТП является назначение ультразвука (УЗ), лазеротерапии, диадинамических и синусоидально модулированных токов, чрескожной электронейростимуляции, электрофореза с анестетиками, карипаином и фонофореза с глюкокортикостероидами, бишофитом [4, 7, 19].

Одним из эффективных методов купирования боли и предупреждения хронизации алгического расстройства является мануальная терапия. Современная мануальная терапия включает следующие подходы: мобилизацию, миофасциальный релизинг, мышечно-энергетическую технику, изометрическую релаксацию, остеопатию (общую и краниосакральную), классические длиннорычаговые манипуляции, безопасные и эффективные приемы хиропрактики. Доказанной эффективностью для лечения хронической дорсалгии шейного уровня и предупреждения хронической острой боли обладает методика обучения пациентов «безболевого» поведению. Создание так называемых школ боли в спине позволяет добиться значительного эффекта в снижении длительности периодов нетрудоспособности, уменьшении количества обострений и улучшении качества жизни больного. Как правило, образовательная программа включает обучение щадящему двигательному режиму, ношению иммобилизирующих средств, постизометрической релаксации мышц, практическим навыкам релаксирующего, точечного и баночного массажа, принципам лечебной физкультуры на дому, привитию навыков рационального поведения на работе и дома, основам психогигиены.

С целью профилактики рецидивов боли в шейном отделе позвоночника целесообразно применение хондропротекторов, таких как остеогенон, хондроитин комплекс, мукосат, зинаксин, алфлутоп, позволяющих нормализовать метаболические процессы в межпозвоночных суставах.

Выводы

Приведенный аналитический обзор данных литературы позволяет сделать заключение о том, что боль в шейном отделе позвоночника является гетерогенным клиническим синдромом. Диагностика цервикалгии предусматривает анализ факторов риска ее возникновения, определение степени дефекта в шейном отделе позвоночника, оценку психосоциального статуса, использование методов нейровизуализации.

Лечение подобного контингента пациентов должно быть комплексным, с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов. Этапность терапевтических мероприятий заключается в купировании острого болевого синдрома, восстановлении метаболического, энергетического баланса в периферическом шейном мотонейроне, возможной профилактике хронизации заболевания.

Список литературы находится на сайте журнала

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF

МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

15–17 квітня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА 
Київ, вул. Салютна, 2-6 (ст. метро «Нивки»)

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:

Національна академія медичних наук України



Співорганізатори:



Партнери:



Генеральний партнер:  **TOSHIBA**
Leading Innovation >>>

Офіційний партнер:  Mercedes-Benz

Соціальний партнер:  Український Олімпійський Комітет



III МІЖНАРОДНИЙ
МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ,
НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ПРОГРАМИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА
ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

ІННОВАЦІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

МІЖНАРОДНА УЧАСТЬ

УВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ,
ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ
МЕДИЦИНИ

НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ
ПРЕПАРАТІВ

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

3 питань участі у Форумі:

+380 (44) 526-93-09

@ med@lmt.kiev.ua

3 питань участі в науково-діловій програмі:

+380 (44) 526-92-89

@ marketing@lmt.kiev.ua

www.medforum.in.ua

Клинико-фармакологические подходы к применению антагонистов кальция в терапии артериальной гипертензии и ассоциированных состояний*

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) прочно удерживают первое место среди всех причин смертности в экономически развитых странах, являясь одной из наиболее распространенных патологий среди хронических неинфекционных заболеваний. Тем не менее со второй половины XX в. в странах Западной Европы и Северной Америки наблюдается устойчивое снижение смертности от ССЗ. Эта тенденция отмечается в последние годы и в странах Восточной Европы [1, 2]. В Российской Федерации от ССЗ умирают более 1 млн человек, т.е. примерно 700 человек на 100 тыс. населения.

По данным обследования [4] более 14 тыс. лиц обоего пола старше 15 лет, распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди женщин составила 41,1%, среди мужчин – 39,3%. АГ часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную, трудовую и творческую активность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [1-4].

В настоящее время под термином «артериальная гипертензия» подразумевают синдром повышения артериального давления (АД) при гипертонической болезни и симптоматических АГ. Необходимо подчеркнуть, что смысловой разницы в терминах «гипертония» и «гипертензия» практически нет. Как следует из этимологии этих слов, *hureg* (от греч. «над», «сверх») – приставка, указывающая на превышение нормы; слова *tensio* (лат.) и *tonos* (греч.) переводятся как «напряжение». Таким образом, термины «гипертензия» и «гипертония», по сути, обозначают одно и то же – «сверхнапряжение». Термин «гипертоническая болезнь», предложенный

Г.Ф. Лангом в 1948 г., соответствует употребляемому в других странах понятию «эссенциальная гипертензия». Диагноз АГ устанавливается, если повышение АД выше 140/90 мм рт. ст. регистрируется по крайней мере при двух повторных визитах к врачу после первоначального обследования.

Выделяют следующие стадии АГ (ВОЗ 1978, 1993):

- I стадия – объективные проявления поражения органов-мишеней отсутствуют;
 - II стадия – выявляется поражение органов-мишеней: гипертрофия левого желудочка, ультразвуковые признаки утолщения стенки артерий или атеросклеротические бляшки, небольшое повышение концентрации креатинина крови (115-133 мкмоль/л у мужчин и 107-124 мкмоль/л у женщин);
 - III стадия – ассоциированные клинические состояния, свидетельствующие о возможности их осложненного течения при повышении АД. К ним относятся цереброваскулярные болезни (ишемический и геморрагический инсульт, транзиторные ишемические атаки), заболевания сердца (инфаркт миокарда [ИМ], стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность), почек (диабетическая нефропатия, почечная недостаточность), периферических артерий (расслаивающая аневризма аорты), гипертоническая ретинопатия (кровоизлияния или экссудат, отек соска зрительного нерва) и др.
- Согласно МКБ-10 выделяются:
- I10 Эссенциальная (первичная) гипертония.
 - I11 Гипертензивная болезнь сердца (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца).

* Статья впервые опубликована в журнале «Русский медицинский журнал. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. Избранные лекции для семейных врачей», 2012, № 20. Печатается с сокращениями.

- I12 Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением почек.
- I13 Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением сердца и почек.
- I15 Вторичная гипертензия.

Клиническая картина

Вначале заболевание протекает бессимптомно. При повышении АД могут появляться боли в области сердца ноющего характера, головная боль, головокружение, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, у некоторых пациентов возникают носовые кровотечения. Сердце расширяется влево и вниз за счет гипертрофии и дилатации левого желудочка. Отмечается акцент II тона над аортой. АГ постепенно приводит к развитию диастолической дисфункции сердца, сердечной недостаточности, дисциркуляторной энцефалопатии. Для поздних стадий болезни характерно развитие осложнений в виде инсультов, приступов стенокардии, снижения зрения, слепоты и др.

Для стратификации риска необходимо оценить его факторы, поражение органов-мишеней или ассоциированных клинических состояний (табл. 1). Оценку риска проводят с учетом пола, возраста, курения, уровня систолического АД (САД) и концентрации холестерина.

Диагностика

Диагностика основывается на выявлении повышения АД (> 140/90 мм рт. ст.) и исключении вторичного характера АГ при других заболеваниях. Для АГ

характерно поражение органов-мишеней. Поражение сердца можно диагностировать с помощью объективных методов (смещение левой границы сердца влево, акцент II тона на аорте), ЭКГ и ЭхоКГ. Осмотр глазного дна проводят с целью диагностики гипертонической ангиопатии или ангиосклероза сетчатки. Повышение концентрации креатинина свидетельствует о поражении почек.

В последние годы все чаще осуществляют суточное мониторирование АД. О наличии АГ свидетельствует среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. по данным суточного мониторирования АД. В норме степень снижения АД в ночные часы составляет 10-20% (тип «dipper»). У больных АГ чаще выявляются типы «non-dipper» (незначительное ночное снижение АД) и «night-peaker» (ночное повышение АД).

Также дополнительно могут проводиться УЗИ почек и надпочечников, брахиоцефальных и почечных артерий; рентгенография органов грудной клетки; определение лодыжечно-плечевого индекса; скорости пульсовой волны (показатель ригидности магистральных артерий); количественная оценка протеинурии.

При осложненной АГ и подозрении на ее вторичный характер необходимы оценка состояния головного мозга, миокарда, почек, магистральных артерий; выявление вторичных форм АГ – определение в крови концентрации альдостерона, кортикостероидов, активности ренина; уровня катехоламинов и их метаболитов в суточной моче и/или в плазме крови; брюшная аортография; компьютерная томография или магнитно-резонансная томография надпочечников, почек и головного мозга.

Таблица 1. Стратификация риска у больных АГ

Другие факторы риска, другие заболевания	Степень АГ			
	Высокое нормальное АД	1-я	2-я	3-я
Факторы риска отсутствуют	Незначительный риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий
1-2 фактора риска*	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный риск	Очень высокий риск
3 и более фактора риска или поражение органов-мишеней**	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Сопутствующие ассоциированные клинические состояния*** или СД	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

* Факторы риска: возраст (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет), курение, дислипидемия (уровень общего холестерина > 6,5 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности > 4 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности < 1 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин), наличие в семейном анамнезе ранних ССЗ (в возрасте моложе 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин), ожирение по абдоминальному типу (окружность живота > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин), концентрация С-реактивного белка 10 мг/л и более.

** Поражение органов-мишеней: гипертрофия левого желудочка (при ЭКГ критерий Соколова – Лайона > 38 мм, Корнельский критерий > 2440 мс, при ЭхоКГ индекс массы миокарда левого желудочка > 125 г/м² у мужчин и > 110 г/м² у женщин); ультразвуковые признаки утолщения стенки сонной артерии (отношение между толщиной внутренней и средней оболочек > 0,9) или наличие атеросклеротической бляшки; повышение концентрации креатинина в крови (115-133 мкмоль/л у мужчин и 107-124 мкмоль/л у женщин); микроальбуминурия (30-300 мг/сут).

*** Сопутствующие ассоциированные клинические состояния: цереброваскулярные заболевания (ишемический инсульт, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака), поражение сердца (ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность), почек (диабетическая нефропатия, почечная недостаточность – уровень креатинина в крови > 133 мкмоль/л у мужчин и > 124 мкмоль/л у женщин), протеинурия (> 300 мг/сут), поражение периферических артерий, тяжелая ретинопатия (III-IV стадия).

Лечение

Целью лечения АГ является максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, что предполагает не только коррекцию уровня АД, но и устранение обратимых факторов риска, а также уменьшение степени поражения органов-мишеней. Следует стремиться к стабилизации АД в диапазоне оптимальных или нормальных показателей (< 140/90 мм рт. ст.). У пациентов молодого и среднего возраста, а также у больных сахарным диабетом (СД) уровень АД не должен превышать 130/85 мм рт. ст.

При 1-й степени АГ с низким риском начинают проводить терапию немедикаментозными методами. Уменьшение употребления соли с 10 до 4,5 г/сут позволяет снизить уровень САД на 4-6 мм рт. ст. Уменьшение избыточной массы тела на 10 кг приводит к снижению АД на 5-20 мм рт. ст. Рекомендуется ограничение приема алкогольных напитков, повышение физической активности, отказ от курения, лечение хронических заболеваний, являющихся причиной вторичной АГ, исключение воздействия профессиональных вредностей (вибрация, шум, ультразвук, ртуть, свинец) [2, 3].

Общепризнано, что выбор медикаментозного препарата для начальной терапии АГ должен быть индивидуализированным с учетом факторов риска, поражения органов-мишеней и наличия сопутствующих заболеваний (табл. 2). В настоящее время основными фармакологическими группами лекарственных средств с доказанным антигипертензивным эффектом являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, диуретики, β-адреноблокаторы. При этом выбор применяемой группы лекарственных средств и препарата определяется конкретной клинической ситуацией, клинико-фармакологической характеристикой препарата, наличием сопутствующих заболеваний и осложнений при АГ.

Исходя из профиля безопасности и доказанной эффективности, препаратами выбора при АГ являются антагонисты кальция – группа лекарственных средств, основным свойством которых является способность обратимо ингибировать ток кальция через так называемые медленные кальциевые каналы. Эти препараты используются в кардиологии с конца 1970-х годов и к настоящему времени приобрели такую популярность, что в большинстве развитых стран занимают одно из первых мест по частоте назначения среди лекарственных средств, использующихся для лечения ССЗ [4, 5]. Это обусловлено, с одной стороны, высокой клинической эффективностью антагонистов кальция (не только в терапии АГ, но и в лечении стенокардии, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний и периферического атеросклероза), с другой стороны – относительно небольшим количеством противопоказаний к их назначению и сравнительно малым числом вызываемых ими побочных эффектов.

Классификация

Родоначальником антагонистов кальция является ипровератрил (верапамил), синтезированный в начале 1960-х годов в Германии. В конце 1960-х годов Fleckenstein описал механизм его действия, тогда же новая группа лекарственных препаратов получила название «антагонисты кальция». В 1969 г. был синтезирован нифедипин, чуть позже появился дилтиазем [6, 7].

Существуют различные классификации антагонистов кальция. По химической структуре выделяют дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин, никардипин, фелодипин, лацидипин, амлодипин и др.), производные бензодиазепина (дилтиазем) и фенилалкиламины (верапамил).

Антагонисты кальция различаются также по продолжительности действия:

Таблица 2. Выбор антигипертензивных препаратов

Группы препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Тиазидные диуретики (предпочтительно для лечения АГ)	Подагра	Беременность
β-адреноблокаторы	БА и ХОБЛ, атриовентрикулярная блокада II-III степени	Дислипидемия Поражение периферических сосудов, метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе Спортсмены и физически активные люди
Ингибиторы АПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	–
Антагонисты ангиотензина II	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	–
α-адреноблокаторы	–	Ортостатическая гипотония
Антагонисты кальция	Атриовентрикулярная блокада II-III степени (недигидропиридиновые)	Тахикардии (дигидропиридиновые), застойная сердечная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

- короткое – антагонисты кальция I поколения (нифедипин, верапамил, дилтиазем);
- пролонгированное:
 - препараты II поколения – специальные лекарственные формы нифедипина, верапамила, дилтиазема, обеспечивающие равномерное высвобождение препарата в течение длительного времени;
 - препараты III поколения – амлодипин, лацидипин.

Особое место среди антагонистов кальция занимает амлодипин, представитель III поколения препаратов, обладающий наиболее продолжительным действием, как антигипертензивным, так и антиишемическим, успешно прошедший всестороннее изучение во многих клинических исследованиях, отличающийся оптимальным соотношением стоимости и эффективности (табл. 3) [5].

Амлодипин – антагонист кальциевых каналов дигидропиридинового ряда III поколения – блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа) и препятствует внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечной клетки, оказывая сосудорасширяющий эффект. Амлодипин обладает длительным действием, что позволяет применять его 1 раз в сутки, эффективно снижает АД, не влияя на частоту сокращений сердца (ЧСС) у больных АГ. Применяется также в лечении пациентов со стенокардией напряжения, в т.ч. при выраженном вазоспастическом компоненте ишемии. Препарат хорошо переносится, обладая небольшим количеством побочных эффектов. Амлодипин используют в комбинации с другими антиангинальными и антигипертензивными препаратами.

Клиническая фармакокинетика

При приеме внутрь амлодипин медленно и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта вне зависимости от приема пищи. Биодоступность амлодипина высока и составляет от 60 до 80%. Объем распределения препарата равен в среднем 20-21 л/кг массы тела, что значительно больше, чем у других представителей дигидропиридинового ряда. В сыворотке 95-98% дозы препарата связывается с белками плазмы. Максимальная концентрация

амлодипина в крови достигается через 6-12 ч после приема. Длительность действия препарата обусловлена его медленным высвобождением из связывающих участков рецепторов.

Биотрансформация амлодипина до неактивных метаболитов происходит в печени. Выводится препарат с мочой (около 10% – в неизменном виде и около 60% – в виде неактивных метаболитов) и с фекалиями. Период полувыведения амлодипина равен 35-50 ч. Стабильная равновесная концентрация (steady-state) достигается через 7-8 дней приема препарата. При нарушенной функции печени время выведения амлодипина увеличивается, что характерно и для других антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. При приеме амлодипина не происходит нарушения толерантности к глюкозе, поэтому препарат может применяться у больных СД, а также бронхиальной астмой (БА) и подагрой.

Клиническая фармакодинамика

Влияние амлодипина на АД и ЧСС (в виде блокирования медленных кальциевых каналов и снижения внутриклеточной гиперкальциемии) в 80 раз более выражено в отношении гладкомышечных клеток сосудов в сравнении с сократительным миокардом. Таким образом, снижение АД под действием амлодипина происходит именно вследствие периферической вазодилатации. Амлодипин обладает выраженным гипотензивным действием в отношении как САД, так и диастолического АД (ДАД).

В основе антигипертензивного действия всех антагонистов кальция лежит их способность вызывать выраженную артериальную вазодилатацию в результате инактивации потенциал-зависимых кальциевых каналов сосудистой стенки. Амлодипин блокирует поступление ионов кальция через клеточную мембрану в сердечную и гладкую мышцы. Механизм антигипертензивного действия амлодипина объясняется прямым расслабляющим воздействием на гладкие мышцы сосудов, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления. Сосудорасширяющее действие наиболее выражено у антагонистов кальция дигидропиридинового ряда (амлодипин, исрадипин, нитрендипин).

Таблица 3. Классификация антагонистов кальция по Т. Тоуо-Ока, W. Nayler [7]

Группа	Поколение			
	I	II		III
		IIa	IIb	
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	–	–
Бензодиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	–	–
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Нитрендипин Исрадипин Никардипин Нимолдипин Нисолдипин	Амлодипин Лацидипин

В отличие от недигидропиридиновых антагонистов кальция – верапамила и дилтиазема – дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин) в незначительной степени оказывают влияние на сократимость миокарда и вообще не влияют на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость. Амлодипин приводит к плавному снижению АД без изменения ЧСС, является метаболически нейтральным, уменьшает эндотелиальную дисфункцию, обладает сбалансированным нормализующим влиянием на NO-систему, что дополнительно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Лекарственное взаимодействие

Фармакодинамические взаимодействия антагонистов кальция проявляются изменением выраженности антигипертензивного эффекта (усилением или снижением) и усилением кардиодепрессивного действия (снижением сократимости миокарда, замедлением проведения по проводящим путям и т.д.). Какой-либо корректировки дозы препарата не требуется при одновременном применении тиазидных диуретиков, β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ. При одновременном назначении амлодипина с β-адреноблокаторами отмечается благоприятное влияние на уровень АД. В исследовании J.V. Schwartz проводили оценку влияния амлодипина на фармакологический профиль дигоксина у здоровых волонтеров. Не показано изменения равновесной концентрации дигоксина (steady-state), а также АД и ЧСС при совместном применении препаратов.

Известно, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают прогипертензивным действием, снижают эффективность применения антигипертензивных препаратов [3, 5, 46]. При совместном приеме НПВП и антигипертензивных средств предпочтение следует отдавать амлодипину – препарату антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, в гипотензивном действии которых не участвуют напрямую эффекты простагландинов, и при необходимости – комбинации антагониста кальция с мочегонными препаратами для предотвращения задержки натрия и воды у «сольчувствительных» гипертоников. Амлодипин совместим с основными группами гипотензивных средств (диуретики, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы), нитратами и гипогликемическими препаратами. Средства для ингаляционного наркоза (производные углеводородов), амиодарон, хинидин могут усиливать действие амлодипина.

Амлодипин в терапии АГ

Амлодипин эффективно снижает АД и при сравнении его с другими антагонистами кальция. Так, в исследовании Watts et al. [8] амлодипин снижал АД в большей степени, нежели дилтиазем (форма с контролируемым освобождением). В исследовании АССТ [9] проводили изучение эффективности амлодипина у лиц различного возраста, пола и расы. Существенно,

что препарат более эффективен у женщин и одинаково эффективен у лиц европеоидной и негроидной расы.

В исследовании L.D. Horwitz et al. [10] при применении 5-10 мг амлодипина в течение 10 нед снижение САД составило 13,1 мм рт. ст., ДАД – 12,2 мм рт. ст., а в исследовании G. Habeler et al. [11] при применении такой же дозы амлодипина в течение 27 мес САД снизилось на 30,5 мм рт. ст., ДАД – на 20,7 мм рт. ст.

Амлодипин эффективен в отношении контроля раннего утреннего подъема АД вне зависимости от времени приема (утром или вечером 1 раз в сутки) [12-14].

Так, в исследовании A. Ferrucci et al. [12] показано, что амлодипин статистически достоверно снижает величину утреннего подъема АД в сравнении с нифедипином GITS (динамика показателя суточного мониторирования АД) через 12 нед лечения (рис.).

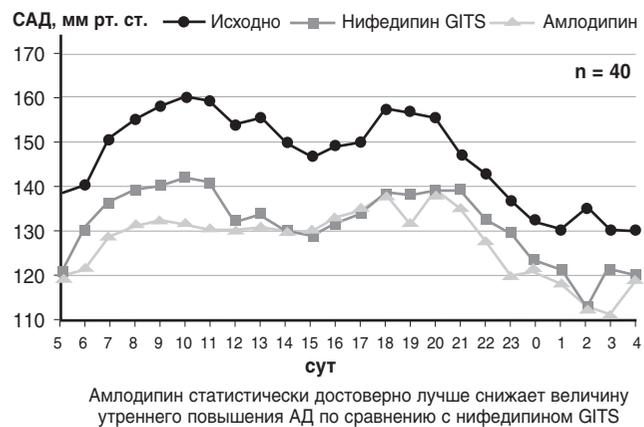


Рисунок. Динамика показателя систолического АД (по данным суточного мониторинга АД) через 12 нед лечения амлодипином и нифедипином GITS

В исследовании F.H. Leenen et al. при перерыве в лечении АД сохранялось в пределах нормальных значений даже на 2-е сутки после отмены препарата [15]. Максимальный гипотензивный эффект при терапии 5 мг амлодипина наступает лишь на 6-й неделе применения препарата, что делает нецелесообразным раннее повышение дозы при неполном контроле уровня АД [16]. Препарат оказывает дозозависимое действие на уровень АД и характеризуется линейной зависимостью «доза-концентрация» в плазме крови. Так, при исследовании на здоровых волонтерах ДАД снижалось при измерении в положении стоя на 1,1; 4,8 и 8,0 мм рт. ст. при применении 2,5; 5 и 10 мг амлодипина соответственно [17].

Однократный пропуск суточной дозы амлодипина не приводит к утрате терапевтического действия, накопленного за предыдущие недели лечения. Так, через 48 ч после приема последней дозы амлодипина было отмечено лишь незначительное повышение АД [5]. Отсутствие резкого подъема АД при непреднамеренном пропуске приема препарата свидетельствует о низкой вероятности развития синдрома отмены на фоне применения амлодипина и повышает безопасность лечения.

Выраженный антигипертензивный эффект амлодипина доказан в таких значимых исследованиях, как TOMHS, ALLHAT, VALUE, PREVENT. Так, в исследовании TOMHS, в котором сравнивали эффективность различных классов гипотензивных препаратов у больных с мягкой АГ, показано, что при одинаковой эффективности с β -адреноблокаторами, диуретиками, ингибиторами АПФ и α -адреноблокаторами [18] амлодипин обеспечивает наилучшую приверженность пациентов к лечению.

В исследование ALLHAT была убедительно доказана эффективность и безопасность амлодипина у больных АГ по сравнению с диуретиком и ингибитором АПФ. Результаты исследования VALUE, в которое были включены 15 245 пациентов с АГ старше 50 лет, имевших повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений [19], продемонстрировали, что амлодипин обладает выраженным гипотензивным эффектом.

В соответствии с Национальными рекомендациями по лечению артериальной гипертензии (2004), а также согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии/Европейского общества кардиологов (2007), антагонисты кальция особенно показаны при сочетании АГ с вазоспастической стенокардией, поражением периферических артерий, СД, БА или ХОБЛ, у больных пожилого возраста с АГ и при систолической АГ (табл. 4).

АГ и ишемическая болезнь сердца

У пациентов с сочетанным течением АГ и ИБС стабильного течения (стабильная стенокардия напряжения, перенесенный ИМ) оправданным является назначение монотерапии β -адреноблокатором или комбинированного лечения, включающего β -адреноблокатор и дигидропиридиновый антагонист кальция. При противопоказаниях к применению β -адреноблокаторов и, соответственно, невозможности использования их в терапии данной патологии (БА, ХОБЛ, хронический пылевой бронхит, хронический токсический бронхит, атриовентрикулярная блокада II-III степени, тяжелые заболевания периферических артерий) первостепенное значение в лечении АГ у этих больных приобретают дигидро-

пиридиновые антагонисты кальция, обладающие выраженным антиангинальным эффектом.

Доказано, что антагонисты кальция являются препаратами выбора для лечения пациентов с АГ и вазоспастической стенокардией (стенокардией Принцметала). Также, несомненно, важны при лечении больных АГ и ИБС антиатерогенные свойства антагонистов кальция: эти препараты стабилизируют клеточные мембраны, препятствуя проникновению свободного холестерина в стенку сосуда. Кроме того, антагонисты кальция, блокируя кальциевые каналы тромбоцитов, уменьшают их агрегацию. Антиатерогенное действие этой группы лекарственных средств обеспечивается их антипролиферативными (уменьшают пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, снижают высвобождение факторов роста и синтез коллагена) и антиоксидантными (уменьшают продукцию супероксида и перекисное окисление липидов) свойствами.

Антиангинальный эффект амлодипина максимален у пациентов с выраженным спастическим компонентом коронарной обструкции [20]. Кроме того, амлодипин также широко применяется для лечения стабильной стенокардии напряжения, достоверно снижая частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии [21-25]. Одним из возможных благоприятных протективных эффектов амлодипина на состояние миокарда после эпизода ишемии считается его способность снижать кальциевую перегрузку клеток, являющуюся причиной миокардиального повреждения [26]. Выгодным отличием амлодипина от более ранних антагонистов кальция считается отсутствие у него влияния на ЧСС, повышение которой при физической нагрузке является одним из пусковых механизмов ишемии.

Эффективность амлодипина при ИБС доказана также в исследовании PREVENT, в котором данный препарат назначали больным ИБС в течение 3 лет и изучали его влияние на течение атеросклероза коронарных и сонных артерий [27, 28]. Так, оценивали изменение степени атеросклеротического поражения коронарных артерий и толщины интимо-медиаляльного слоя сонных артерий на фоне назначения амлодипина. В исследовании приняли участие 825 пациентов с наличием подтвержденной с помощью

Таблица 4. Применение антагонистов кальция при АГ

Показания	Противопоказания	Относительные противопоказания
АГ и ИБС АГ у лиц пожилого возраста Систолическая АГ АГ и поражение периферических артерий АГ и БА или ХОБЛ АГ и СД АГ у беременных АГ и суправентрикулярная тахикардия* АГ и мигрень*	Атриовентрикулярная блокада II-III степени* Синдром слабости синусового узла	Сердечная недостаточность*

ИБС – ишемическая болезнь сердца.

* Только для недигидропиридиновых антагонистов кальция.

коронарографии ИБС. Больные получали амлодипин в дозе 5 мг, которую при хорошей переносимости повышали до 10 мг. В результате исследования не было получено достоверного различия в обеих исследуемых группах – активного лечения и контроля – в отношении прогрессирования атеросклеротического стенозирования коронарных сосудов. Отмечалось выраженное влияние амлодипина на прогрессирование атеросклероза в сонных артериях, выявляемое с помощью ультразвукографии. При этом в группе амлодипина наблюдалась регрессия интимо-медиального слоя на 0,046 мм, а в группе контроля – утолщение на 0,011 мм. В настоящее время доказана корреляция между степенью утолщения интимо-медиального слоя сонных артерий и частотой развития ИМ и мозгового инсульта. Также в исследовании PREVENT показана хорошая переносимость препарата, что отмечалось ранее другими исследователями, при этом частота побочных реакций сопоставима с группой плацебо (79% – для амлодипина и 83% – для плацебо). Дополнительное назначение ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента в группе амлодипина наблюдалось в 2 раза реже, чем в группе плацебо.

Антиангинальное действие амлодипина подтверждено результатами многоцентрового исследования Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE), проводившегося в 10 европейских странах [29]. В исследовании CAPE, которое длилось 8 нед, было включено 315 больных с хронической стабильной стенокардией (три и более приступа стенокардии в неделю, четыре и более эпизода ишемии или 20 мин и более – время депрессии сегмента ST при 48-часовом мониторинге), получавших амлодипин (202) или плацебо (113). Пациенты в течение 4 нед принимали по 5 мг препарата в сутки, последующие 4 нед – по 10 мг/сут.

Результаты исследования свидетельствуют, что амлодипин достоверно снижает частоту депрессии сегмента ST (амлодипин – на 60%, плацебо – на 44%; $p = 0,025$), частоту приступов стенокардии (на 70 и 44% соответственно; $p = 0,0001$) и необходимость в приеме нитроглицерина (на 67 и 22% соответственно; $p = 0,0006$) [29]. Частота побочных реакций при приеме амлодипина и плацебо достоверно не различалась.

Таким образом показано, что амлодипин значительно снижает частоту эпизодов ишемической депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторинга, а также частоту болевых приступов и необходимость применения короткодействующих нитропрепаратов.

В исследование CAMELOT вошел 1991 пациент. Все участники длительно страдали ИБС без сопутствующей АГ и с ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях [31]. В ходе исследования на фоне современной терапии (ацетилсалициловая кислота, β -адреноблокаторы, статины) больные дополнительно стали получать либо амлодипин (5-10 мг/сут), либо эналаприл (10-20 мг/сут), либо плацебо.

Цель исследования CAMELOT состояла в изучении влияния антигипертензивной терапии на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов

с ИБС. Конечными точками были: смерть, обусловленная сердечными и сосудистыми причинами, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, впервые диагностированное заболевание периферических сосудов. Продолжительность исследования составила 2 года.

Об эффективности использования амлодипина в исследовании CAMELOT свидетельствует такой важный с позиций доказательной медицины показатель, как ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход.

При оценке основного комбинированного показателя частоты развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них показатель ЧБНЛ составил 16, т.е. для предотвращения данных клинических исходов у одного больного амлодипин следует назначать в течение 2 лет 16 больным.

У пациентов с исходным средним уровнем АД 129/78 мм рт. ст. на фоне приема амлодипина отмечено снижение АД на 5/3 мм рт. ст. Кроме того, при лечении амлодипином по сравнению с плацебо отмечалось существенное снижение частоты выполнения реваскуляризации миокарда – на 27,4%, госпитализаций по поводу усиления стенокардии – на 42,2%, несмертельного ИМ – на 26%, а также инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения – на 50,4% [32].

При этом улучшение клинических исходов за счет применения амлодипина выявлялось на фоне оптимальной коррекции гиперлипидемии (исходная концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности – 2,59 ммоль/л) и высокой частоты использования ацетилсалициловой кислоты, статинов и β -адреноблокаторов (у 95; 83 и 76% больных соответственно) [32].

Таким образом, следует считать оправданным назначение препарата длительного действия амлодипина в клинической ситуации, подразумевающей сочетание АГ и ИБС (стабильной стенокардии), с целью профилактики ангинальных приступов, при вазоспастической стенокардии и безболевого ишемии миокарда. При этом амлодипин может использоваться как в виде монотерапии (обычно при противопоказаниях к применению β -адреноблокаторов), так и в комбинации с β -адреноблокаторами.

АГ и хроническая сердечная недостаточность

При наличии АГ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), несомненно, препаратами выбора являются ингибиторы АПФ (при плохой переносимости лечения – антагонисты рецепторов ангиотензина II) в комбинации с диуретиками и β -адреноблокаторами. Если на фоне комбинированной терапии ингибитором АПФ, диуретиком и β -адреноблокатором не удается достичь целевых

значений АД, то в этой клинической ситуации в схему лечения следует добавить дигидропиридиновый антагонист кальция (амлодипин).

В настоящее время имеется положительный клинический опыт применения амлодипина в терапии ХСН (исследование PRAISE) [33]. Кроме того, в мета-анализе, проведенном R.A. Kloner et al. [34], показано, что у пациентов, получавших амлодипин, общая сердечно-сосудистая летальность, частота развития острого ИМ и прогрессирования ИБС были значительно ниже аналогичных показателей для других антагонистов кальция.

АГ и сахарный диабет

Сочетание СД с АГ является достаточно неблагоприятной клинической ситуацией, так как наличие СД у больных АГ значительно увеличивает число сердечно-сосудистых осложнений и повышает смертность. При лечении АГ у пациентов с СД оптимальный антигипертензивный препарат должен не только обеспечивать достижение целевых показателей АД, но и обладать выраженными органопротективными свойствами и быть метаболически нейтральным [5]. Амлодипин, относясь к группе дигидропиридиновых антагонистов кальция, является препаратом выбора для лечения пациентов с АГ и СД, поскольку он не только обладает высокой антигипертензивной активностью, но и оказывает выраженное нефропротективное (уменьшает микроальбуминурию, замедляет прогрессирование диабетической нефропатии) и благоприятное метаболическое действие, в то время как другие антигипертензивные препараты (диуретики, β -адреноблокаторы, прежде всего неселективные) ухудшают липидный профиль, усиливают инсулинорезистентность, тем самым усугубляя имеющиеся при СД метаболические расстройства.

Доказано, что дигидропиридиновые антагонисты кальция не оказывают отрицательного действия на липидный, пуриновый и углеводный обмен, что особенно важно при лечении больных АГ, многие из которых имеют подобные нарушения. Так, результаты исследования Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) убедительно показали, что комбинация амлодипин + ингибиторы АПФ оказалась гораздо эффективнее, чем комбинация β -адреноблокатор + диуретик как по влиянию на жесткие и суррогатные конечные точки, так и на метаболические параметры у пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [35, 36].

В большом исследовании ALLHAT [37] с участием 33 357 больных (средний возраст – 67 лет, 35% – представители негроидной расы, 19% – европеоидной, 36% – страдающие СД) показатели АД в группах пациентов, где базовыми препаратами были амлодипин, лизиноприл и хлорталидон, спустя 5 лет от начала лечения были практически одинаковыми. Впрочем, результаты этого исследования будут еще долго обсуждаться.

В исследовании INVEST у больных АГ в сочетании с ИБС на фоне лечения антагонистом кальция верапамилом в комбинации с ингибитором АПФ риск развития СД был достоверно ниже по сравнению с пациентами, получавшими атенолол в комбинации с диуретиком [38]. Амлодипин уменьшает экскрецию альбуминов с мочой у больных СД 2-го типа. По некоторым наблюдениям, ренопротективное действие амлодипина у больных с диабетической нефропатией так же выражено, как и действие ингибиторов АПФ, которые считаются препаратами выбора для таких пациентов [32, 39].

АГ и заболевания почек

Общепризнано, что АГ является фактором, способствующим прогрессированию хронической почечной недостаточности (ХПН), независимо от ее генеза. Особое внимание следует уделять нефропротекции при диабетической нефропатии. Необходимо добиваться жесткого контроля целевых показателей АД (АД < 130/80 мм рт. ст.) и уменьшения протеинурии. Для снижения протеинурии препаратами выбора являются ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II. Для достижения целевого уровня АД при поражениях почек, как правило, необходима комбинированная терапия с добавлением петлевого диуретика (при нарушении азотовыделительной функции почек), а также антагониста кальция. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о положительном влиянии амлодипина на почечную гемодинамику: происходит увеличение почечного кровотока и повышение скорости клубочковой фильтрации, снижается сопротивление сосудов почек [40].

В исследовании AASK у больных АГ, осложненной ХПН, показано нефропротективное действие амлодипина [41]. Данный препарат эффективно снижает АД у пациентов с АГ и заболеванием почек, потенцирует антигипертензивное действие ингибиторов АПФ, увеличивает почечный плазматок, натрийурез и диурез [42].

АГ и сопутствующее bronхообструктивное заболевание

Достаточно частой является клиническая ситуация сочетания АГ с каким-либо бронхообструктивным заболеванием (БА, ХОБЛ, хронический пылевой бронхит, хронический токсический бронхит и т.д.). В этой клинической ситуации, несомненно, предпочтительным является применение антагонистов кальция. Пациентам с бронхообструктивными заболеваниями противопоказаны β -адреноблокаторы из-за их способности вызывать бронхоконстрикцию, бронхоспазм. Ингибиторы АПФ могут привести к усилению кашля у данной категории больных (сам по себе кашель – один из самых распространенных побочных эффектов при применении ингибиторов АПФ), что ухудшает переносимость антигипертензивной терапии и может привести к отказу от лечения, несоблюдению врачебных рекомендаций. Амлодипин у пациентов с синдромом

♥ Дуактин



Дуактин®

Свобода Вашого серця

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДУАКТИН.

Склад: діюча речовина: амлодипін; 1 капсула містить амлодипіну безилат еквівалентно 5 мг амлодипіну; допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят, тальк, магнію стеарат. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Антагоніст іонів кальцію (блокатор повільних кальцевих каналів) групи дигідропіридину. Код АТС С08С А01. Клінічні характеристики. Показання. Артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця, а саме: стабільна стенокардія та стенокардія Принцметала (варіантна стенокардія). Протипоказання. Підвищена чутливість до амлодипіну або інших компонентів препарату та похідних дигідропіридину, гострий інфаркт міокарда (до 4 тижнів від початку захворювання), кардіогенний шок, нестабільна стенокардія, виражений аортальний стеноз, артеріальна гіпотензія (систолический артеріальний тиск нижче 90 мм. рт. ст.), жінки у період вагітності та годування груддю, дитячий вік. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують дорослим, внутрішньо щодня в один й той же час, запиваючи достатньою кількістю рідини. При артеріальній гіпертензії та стенокардії звичайно призначають у початковій дозі 5 мг 1 раз на добу. За необхідності дозу підвищують до максимальної – 10 мг на добу. Побічні реакції. З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, задишка, зниження артеріального тиску, непритомність, васкуліт, периферичні набряки, припливи крові до обличчя; зрідка – порушення ритму серцевої діяльності (брадикардія, шлуночкова тахікардія, тріпотіння передсердь), біль за грудциною; з боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, втомлюваність, сонливість, зміна настрою, судоми; зрідка – втрата свідомості, знекрованість, парестезія, тремор, безсоння, депресія, периферична нейропатія; з боку системи травлення: нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, сухість у роті, метеоризм, гіперплазія ясен, запор або діарея; в окремих випадках – підвищення рівня печінкових трансаміназ та жовтяниця, що обумовлені холестаазом; з боку сечостатевої системи: незначне збільшення добового діурезу і частоти сечовипускання; з боку імунної системи та шкіри: алергічні реакції – ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, гіперемія, висип, алопеція, дерматит, свербіж, ангулярна гранульома; з боку опорно-рухового апарату: зрідка – артралгія, артроз, міалгія; з боку системи крові: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитоз; інші: збільшення пітливості, гінекомастія, гіперглікемія, астенія, біль у спині. Після відміни препарату побічні ефекти повністю зникають.

Р.п. № UA/8752/01/01.

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. 

бронхиальной обструкции не только эффективно снижает уровень АД, но и вызывает дилатацию сосудов малого круга кровообращения, уменьшая выраженность легочной гипертензии. Кроме того, амлодипин обладает умеренным бронходилатирующим действием (за счет прямого влияния на гладкие мышцы бронхов), что приводит к нормализации вентиляционно-перфузионных отношений у этих больных [43].

АГ у больных пожилого возраста

Достаточно большую часть пациентов с АГ составляют лица пожилого возраста. Согласно результатам рандомизированных исследований, антигипертензивная терапия снижает риск сердечно-сосудистых осложнений (в первую очередь мозгового инсульта и ИБС), а также смертность у пожилых больных АГ [22]. У лиц с АГ старше 60 лет антигипертензивная терапия предотвращает развитие и прогрессирование деменции, ограничивающей их способность к самообслуживанию и увеличивающей расходы на лечение и уход за пациентом [44].

Наиболее частой формой АГ в пожилом возрасте является изолированная систолическая АГ. Доказана высокая эффективность дигидропиридиновых антагонистов кальция при лечении данной формы АГ у лиц пожилого возраста, уменьшение гипертрофии и улучшение диастолической функции левого желудочка [45]. Важно и то, что гипотензивный эффект не сопровождался снижением кровотока в органах-мишенях (сердце, мозг, почки) у пожилых пациентов, принимающих амлодипин. При анализе данных суточного мониторирования АД у этих больных было доказано мягкое гипотензивное действие амлодипина, достаточное по длительности, перекрывающее возможные перепады АД в ранние утренние часы. Амлодипин позволяет упростить лечение пожилых пациентов, сводя к минимуму число применяемых препаратов и кратность их приема.

Список использованной литературы

1. Kannel W.B., Dawler T.R., Mac Gee D.L. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study // *Circulation*. – 1985. – Vol. 61. – P. 1179-1182.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации // Кардиоваск. тер. и проф. – 2008.
3. Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник клинического фармаколога. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2011. – 478 с.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и соавт. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 2. – С. 3-7.
5. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Фармакотерапия в кардиологии: позиции антагонистов кальция // *Consilium Medicum*. – 2004. – № 6. – С. 5.
6. Fleckenstein A. et al. Uterus relaxation by highly potent Ca plus, plus-antagonistic inhibitors of electro-mechanical coupling such as Isoptin (verapamil,

iproveratril), compound D 600 and Segontin (prenylamine Experiments on the isolated virgin rat uterus // *Klin Wochenschr*. – 1971. – Vol. 49 (1). – P. 32-41.

7. Toyo-Oka T., Nayler W. Third generation calcium entry blockers // *Blood Press*. – 1996. – Vol. 5 (4). – P. 206-208.

8. Watts R.W. et al. A placebo-controlled comparison of diltiazem and amlodipine monotherapy in essential hypertension using 24-h ambulatory monitoring // *Blood Press*. – 1998. – Vol. 7 (1). – P. 25-30.

9. Kloner R.A. et al. Sex- and age-related antihypertensive effect of amlodipine // *Am. J. Card.* – 1996. – Vol. 77. – P. 713-722.

10. Horwitz L.D. et al. Comparison of amlodipine and long-acting diltiazem in the treatment of mild or moderate hypertension // *Am J Hypertens*. – 1997. – Vol. 10 (11). – P. 1263-1269.

11. Ajayi A.A. et al. The efficacy and tolerability of amlodipine and hydrochlorothiazide in Nigerians with essential hypertension // *J Natl Med Assoc*. – 1995. – Vol. 87 (7). – P. 485-488.

12. Ferrucci A. et al. 24-hour blood pressure profiles in patients with hypertension treated with amlodipine or nifedipine GITS // *Clin Drug Invest*. – 1997. – Vol. 13. – Suppl 1. – P. 67-72.

13. Nold G. et al. Morning versus evening amlodipine treatment: Effect of circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients // *Blood Press Monit*. – 1998. – Vol. 3 (1). – P. 17-25.

14. Leenen F.H. et al. Persistence of antihypertensive effect after missed doses of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life // *British J Clin Pharmacol*. – 1996. – Vol. 41 (2). – P. 83-88.

15. Hayduk K. et al. Is initial dose titration of amlodipine worthwhile in patients with mild to moderate hypertension? // *Current Med Res Opinion*. – 1999. – Vol. 15 (1). – P. 39-45.

16. Williams D.M. et al. Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers // *J Clin Pharmacol*. – 1988. – Vol. 28 (11). – P. 990-998.

17. Lichtlen P.R., Fisher L.D. Analysis of arrhythmias in the Circadian Antiischemia Program in Europe (CAPE) study // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 1999. – Vol. 33 (1). – P. 135-139.

18. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S. et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 698-706.

19. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 2022-2031.

20. Petkar S. et al. Amlodipine monotherapy in stable angina pectoris // *Indian Heart J*. – 1994. – Vol. 46 (2). – P. 85-88.

21. Steffensen R. et al. Effects of amlodipine and isosorbide dinitrate on exercise-induced and ambulatory

ischemia in patients with chronic stable angina pectoris // *Cardiovasc Drug Ther.* – 1997. – Vol. 11 (5). – P. 629-635.

22. Van Kham et al. Amlodipine versus diltiazem controlled release as monotherapy in patients with stable coronary artery disease // *Current Ther Res Clin Exp.* – 1998. – Vol. 59 (3). – P. 139-148.

23. Knight C.J. et al. Amlodipine versus diltiazem as additional antianginal treatment to atenolol // *Am J Cardiol.* – 1998. – Vol. 81 (2). – P. 133-136.

24. Hall R.J. A multicentral study comparing the efficacy and tolerability of nisoldipine coat-core and amlodipine in patients with chronic stable angina // *Current Ther Res Clin Exp.* – 1998. – Vol. 59 (7). – P. 483-497.

25. Rinaldi C.A. et al. Randomized, double-blind crossover study to investigate the effects of amlodipine and isosorbide mononitrate on the time course and severity of exercise-induced myocardial stunning // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98 (8). – P. 749-756.

26. Golgsmith S.R. Effect of amlodipine and felodipine on sympathetic activity and baroreflex function in normal humans // *Am J Hypertens.* – 1995. – Vol. 8 (9). – P. 902-908.

27. Pitt B. et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102 (13). – P. 1503-1510.

28. Pitt B., Byington R., Furberg C. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1503-1510.

29. Deanfield J., Detry J.M., Lichtlen P.R. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind circadian anti-ischemia program in Europe (CAPE Trial) // *J Am Coll Cardiol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 1460-1467.

30. Hall R.J. A multicentral study comparing the efficacy and tolerability of nisoldipine coat-core and amlodipine in patients with chronic stable angina // *Current Ther Res Clin Exp.* – 1998. – Vol. 59 (7). – P. 483-497.

31. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 2217-2226.

32. De Champlain J. et al. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients // *J Hypertens.* – 1998. – Vol. 16 (11). – P. 1357-1369.

33. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure // *N Engl J Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1107-1114.

34. Kloner R.A. et al. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients // *Am J Cardiol.* – 1998. – Vol. 81 (2). – P. 163-169.

35. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with

an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 895-906.

36. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // *Circulation.* – March 7, 2006. – Vol. 113. – P. 1213-1225.

37. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomised to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*, December 18, 2002. – Vol. 288. – № 23. – P. 2981-2998.

38. Pepine C., Handberg E.M., Cooper-de Hoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 2805-2816.

39. Doggrel S.A. Has the controversy over the use of calcium channel blockers in coronary artery disease been resolved? // *Expert Opin Pharmacother.* – 2005. – Vol. 6 (5). – P. 831-834.

40. Epstein M. Calcium antagonists in the management of hypertension. In: Epstein M., editor. Calcium antagonists in clinical medicine. 3rd edition. Philadelphia: Hanley and Belfus, 2002. – P. 293-313.

41. Lea J., Green T., Hebert L. et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165 (8). – P. 947-953.

42. Ruggeneti P., Schieppati A., Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 1601-1608.

43. Williams D.O., Barnes P.J., Vickers H.P. et al. Effect of nifedipine on bronchomotor tone and histamine reactivity in asthma // *BMJ.* – 1981. – Vol. 282. – P. 348.

44. Преображенский Д.В., Стеценко Т.М., Колпакова Е.В. и др. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста: распространенность, особенности патогенеза и лечения // *Consilium Medicum.* – 2005. – № 7 (12).

45. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Милюкова О.М. Систолическая артериальная гипертония у пожилых // *РМЖ.* – 1997. – № 5 (20). – С. 28-36.

46. Карпов Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса // *Кардиология.* – 2000. – № 10. – С. 52-55.

①

Д.Д. Иванов, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

Диабетическая нефропатия

Обзор рекомендаций 2012-2013 гг.

Диабетическая болезнь почек (ДБП), или диабетическая нефропатия, является наиболее частой причиной, которая приводит к развитию почечной недостаточности. Это заболевание относится к микроангиопатиям самого кровоснабжаемого органа в организме – почек. Диагностика и лечение ДБП находятся в сфере междисциплинарной курации пациентов в зависимости от выраженности клинических проявлений. В этой связи нам кажется небезынтересным анализ последних международных рекомендаций, посвященных ДБП.

Существующие критерии для диагностики сахарного диабета (СД), представленные в обновленном руководстве Американской ассоциации диабета (2013) [1], таковы:

- содержание гликозилированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$. Данный тест следует проводить в лаборатории с использованием метода, сертифицированного и стандартизированного Национальной программой по стандартизации гликогемоглобина (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP), для контроля диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT);
- уровень глюкозы в плазме натощак ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л). Натощак определяется как отсутствие приема пищи (отсутствие калорий) в течение 8 ч;
- 2-часовой уровень глюкозы в плазме крови ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) в течение перорального теста на толерантность к глюкозе (глюкозотолерантный тест). Тестирование должно быть выполнено в соответствии с требованиями ВОЗ, с использованием водного раствора глюкозы, содержащего эквивалент 75 г безводной глюкозы;
- у пациентов с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза при случайном выявлении глюкозы в плазме крови ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л);
- в отсутствие однозначной гипергликемии результат должен быть подтвержден при повторном тестировании.

Диагностика СД у бессимптомных пациентов:

- тестирование для выявления СД 2-го типа и преддиабета у бессимптомных больных следует проводить у взрослых любого возраста, имеющих избыточный вес или страдающих ожирением (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²), а также при наличии одного и более дополнительных факторов риска для возникновения СД. У лиц без этих факторов риска тестирование должно начинаться в возрасте 45 лет (уровень доказательности [УД] В);
- если результаты анализов находятся в пределах нормы, повторение тестирования является целесообразным по крайней мере раз в 3 года (УД Е);
- для выявления СД или преддиабета использование значений HbA_{1c} , глюкозы в плазме натощак или 2-часового уровня глюкозы плазмы крови в нагрузочном тесте с 75 г глюкозы является приемлемым (УД В);
- при обнаружении преддиабета следует выявлять и при необходимости лечить другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (УД В).
Американской ассоциацией диабета сформулированы два основополагающих принципа в клиническом ведении ДБП, выполнение которых имеет наивысшую доказательную силу и в отличие от многих других рекомендаций увеличивает продолжительность жизни пациентов:
- для снижения риска или замедления прогрессирования нефропатии рекомендовано оптимизировать контроль уровня глюкозы (УД А);
- для снижения риска или замедления прогрессирования нефропатии следует оптимизировать контроль артериального давления (АД) (УД А).

Скрининг

Необходимо выполнять ежегодный тест для оценки экскреции альбумина с мочой у пациентов с СД 1-го типа продолжительностью ≥ 5 лет и у всех лиц с момента установления диагноза СД 2-го типа (УД В).

Следует измерять уровень креатинина сыворотки крови по крайней мере ежегодно у всех взрослых с СД, независимо от степени экскреции альбумина с мочой. Креатинин сыворотки должен быть использован для

оценки скорости клубочковой фильтрации и стадии хронической болезни почек, если таковая присутствует (УД Е).

Лечение диабетической болезни почек

- При лечении небеременных пациенток с умеренно повышенной экскрецией альбумина с мочой (30-299 мг/сут) (УД С) или при наличии более высокого уровня (≥ 300 мг/сут) экскреции альбумина с мочой (УД А) рекомендуется использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).
- Необходимо сокращение потребления белка до 0,8-1,0 г/кг массы тела в день у больных СД и у пациентов на ранних стадиях хронической болезни почек, а также до 0,8 г/кг массы тела в сутки на поздних ее стадиях, что может улучшить функцию почек (уровень экскреции альбумина с мочой, скорость клубочковой фильтрации) (УД С).
- Когда используются ИАПФ, БРА или мочегонные средства, следует контролировать уровень креатинина и калия в сыворотке крови для установления повышения или изменения их концентрации (УД Е).
- Постоянный мониторинг экскреции альбумина с мочой является целесообразным для оценки как ответа на терапию, так и прогрессирования заболевания (УД Е).
- При скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² необходимо оценивать и корректировать возможные осложнения хронической болезни почек (УД Е).
- Следует рассматривать необходимость направления к врачу, имеющему опыт в лечении заболеваний почек, при неопределенности в этиологии болезни, сложных вопросах ведения таких пациентов или при прогрессирующем течении данного заболевания (УД В).

Представленные резюме рекомендаций по СД и хронической болезни почек опубликованы в журнале «Почки» (2012, № 3) [2].

В рекомендациях Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI, 2012) [3], которые являются основополагающими для нефрологов, обновлен раздел, касающийся наличия диабетической нефропатии (полный текст в журнале «Почки» [4]).

В резюме рекомендаций сказано, что интенсивное лечение гипергликемии препятствует либо задерживает прогрессирование альбуминурии. При этом недостаточно доказательных данных, которые свидетельствовали бы о ренопротективном эффекте по влиянию на скорость клубочковой фильтрации при активном лечении гипергликемии. Вместе с тем следует отметить, что для расчета скорости клубочковой фильтрации в настоящее время используется только одна формула – СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (www.nephrology.kiev.ua).

В цитируемом документе рекомендован целевой уровень HbA_{1c} 7,0% для профилактики и снижения темпов прогрессирования микрососудистых осложнений, в т.ч. ДБП (УД 1А). Эта рекомендация представлена в более поздней редакции руководства по хронической болезни почек [5]. Кроме того, предлагается не доводить лечение до снижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ у пациентов, имеющих риск гипогликемии (УД 1В), а целевой $HbA_{1c} > 7,0\%$ допустим для лиц с сопутствующими заболеваниями или риском гипогликемии (УД 2С).

В данном руководстве рекомендовано не использовать ИАПФ или БРА для первичной профилактики ДБП у нормотензивных пациентов без альбуминурии (УД 1А), однако предполагается применение ИАПФ или БРА у больных с микроальбуминурией > 30 мг/сут при нормальном АД и наличии ДБП (УД 2С).

Регуляция АД у пациентов, не находящихся на диализе с ДБП, определена в руководствах KDIGO, 2012 [5, 6].

Документ регламентирует, что взрослые пациенты с СД, суточной экскрецией альбумина с мочой < 30 мг и рабочим систолическим АД (САД) стабильно > 140 мм рт. ст. или диастолическим АД (ДАД) – > 90 мм рт. ст. должны получать лечение до целевого САД стабильно ≤ 140 мм рт. ст. и ДАД – ≤ 90 мм рт. ст. (УД 1В). При суточной экскреции альбумина ≥ 30 мг и рабочем САД стабильно > 130 мм рт. ст. или ДАД – > 80 мм рт. ст. лечение проводится до целевого САД стабильно ≤ 130 мм рт. ст. и ДАД – ≤ 80 мм рт. ст. (УД 2Д).

В рекомендациях также предполагается использование БРА или ИАПФ для пациентов с суточной экскрецией альбумина от 30 до 300 мг (УД 2Д) или > 300 мг (УД 1В).

Таким образом, обзор самых современных международных руководств свидетельствует, что ИАПФ или БРА являются первыми препаратами выбора в лечении (но не в профилактике) ДБП. Их назначение показано нормотензивным пациентам с имеющейся микроальбуминурией или при ее отсутствии с повышением АД 140/90 мм рт. ст., а целевым уровнем АД является показатель менее 130/80 мм рт. ст., что согласуется с Приказом МЗ Украины от 21.12.2012 г. № 1118 «Унифицированный клинический протокол первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи «Сахарный диабет 2-го типа»,».

Список использованной литературы

1. http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S111.full // Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете – 2013 (выдержки из резюмирующей части рекомендаций ADA, 2013).
2. Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете – 2013 (выдержки из резюмирующей части рекомендаций ADA, 2013) // Почки. – 2012. – № 3. – С. 12-16.
3. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012; 60(5): 850-886.
4. Практичні рекомендації KDOQI для діабету і ХХН: оновлення 2012 // Почки. – 2012. – № 2. – С. 30-32.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1-150.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 337-414.

Позиции перинатального консилиума в ведении беременности и родов при сахарном диабете

Предлагаем вашему вниманию обзор подготовленного группой авторов (М.А. Балюк, И.Ю. Кондратова, М.В. Самойлова, О.П. Танько, А.Н. Чернявская) доклада на тему «Позиции перинатального консилиума в ведении беременности и родов при сахарном диабете», который представила в рамках ежегодной Международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (7-9 мая 2013 г., г. Судак) д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 Харьковского национального медицинского университета О.П. Танько.

По данным ВОЗ, распространенность сахарного диабета (СД) среди беременных в промышленно развитых странах составляет 4-6%. В Украине этот показатель равен 2-12%, и он постоянно повышается.

Согласно Сент-Винтсентской декларации, принятой государствами – членами Европейского региона ВОЗ и Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), первостепенной задачей в данном аспекте является достижение исходов беременности у женщин, страдающих СД, близких к таковым у здоровых лиц. В настоящее время эта цель, к сожалению, не достигнута.

Следует отметить, что Украина первой среди стран СНГ и, возможно, Европы создает государственный регистр беременных с СД и вводит мониторинг перинатальных потерь при этой патологии.

Главные вопросы, которые волнуют женщин с СД, таковы:

- повредит ли заболевание моему еще не родившемуся ребенку?
- есть ли у меня шанс родить ребенка без СД?
- принесут ли роды вред моему здоровью?

Без адекватной антенатальной помощи перинатальная смертность у женщин с СД может превышать 100%, а число пороков развития плода может быть в десятки раз выше в сравнении с показателями у здоровых женщин.

Следует отметить, что у пациенток с СД 1-го типа беременность сопровождается аномалиями развития плода и акушерскими осложнениями в значительно большей степени, чем с СД 2-го типа.

Во время беременности значительно чаще является гестационный СД (ГСД). ГСД патофизиологически подобен СД 2-го типа, при котором увеличение панкреатической секреции не компенсирует снижение чувствительности к инсулину (инсулинорезистентность) материнских целевых тканей. При этом гормоны беременности – эстрогены, прогестерон, кортизол, пролактин и плацентарный лактоген – оказывают контринсулярное действие.

К факторам риска развития ГСД относятся:

- избыточный вес (> 20% от идеального);
- наличие СД 2-го типа у близких родственников;
- ГСД в анамнезе;
- нарушенная толерантность к глюкозе;
- глюкозурия во время предшествующей или настоящей беременности.

Частота фетальных и неонатальных осложнений значительно возрастает как при гестационном, так и при предгестационном СД, однако этот показатель гораздо выше при неадекватном гликемическом контроле на фоне предгестационного СД. Фетальные и неонатальные осложнения при СД во время беременности включают:

- прерывание беременности;
- множественные пороки внутриутробного развития плода;
- полигидрамнион;
- макросомию;
- синдром задержки развития плода;
- неонатальную гипогликемию;
- неонатальную гипербилирубинемия и желтуху новорожденных;
- респираторный дистресс-синдром новорожденных.

По мнению исследователей, угрожающий аборт наблюдается у каждой третьей беременной с СД. При этом частота прерывания беременности коррелирует с неадекватным гликемическим контролем и уровнем гликозилированного гемоглобина. Гипергликемия у матери – основной фактор, способствующий появлению мальформаций плода. Негативно влияют на его состояние также гипогликемия и гиперкетонемия. Наиболее частыми являются пороки развития сердечно-сосудистой системы плода, такие как: транспозиция магистральных сосудов, желудочковые и предсердные септальные дефекты, гипоплазия левого желудочка, аортальные аномалии, комплексные кардиальные аномалии. У новорожденных от матерей с СД в 10 раз повышается вероятность формирования пороков ЦНС – анэнцефалии, микроцефалии, spina bifida, менингомиелоцеле.

Полигидрамнион при СД встречается в 30 раз чаще, чем у здоровых женщин. Его развитию способствуют выраженные микроциркуляторные нарушения. При этом диабет-ассоциированная патология нервной и пищеварительной систем плода еще более усугубляет ситуацию.

Диабетическая макросомия характеризуется увеличением окружности живота плода вследствие фетальной гиперинсулинемии и аномального распределения подкожно-жировой клетчатки. При макросомии плода на фоне СД отмечается высокий

риск гипертрофической кардиомиопатии, сосудистого тромбоза, родовой травмы.

Синдром задержки развития плода у беременных с СД наблюдается при выраженных сосудистых плацентарных нарушениях. Неадекватный гликемический контроль приводит к гипербилирубинемии и желтухе новорожденных вследствие нарушения развития печени. Респираторный дистресс-синдром новорожденных обусловлен подавлением продукции и секреции сурфактанта, необходимого для нормального функционирования легких плода при рождении.

Более чем у половины женщин, страдающих СД, при отсутствии постоянного наблюдения со стороны акушера-гинеколога и эндокринолога беременность протекает с осложнениями (поздний гестоз, угроза преждевременных родов, полигидрамнион, инфекционные осложнения беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты). По данным Межрегионального перинатального центра КУОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», эти осложнения у беременных с СД встречаются с такой частотой:

- поздний гестоз – 56,4%;
- многоводие – 48,4%;
- угроза преждевременных родов – 51,6%;
- инфекционные заболевания урогенитального тракта – 45,2%;

Health under the control*

Heaco
medical technology



МОНИТОР СУТОЧНОГО АД

3 997 грн.*

- ПО для обработки данных в комплекте
- Одно исследование до 48 часов
- Полный протокол суточного массива АД и ЧСС с цифровыми данными, линейными графиками, диаграммами и индексами

Heaco. Профессионалы выбирают лучшее.

* - Хико. Здоровье под контролем

Эксклюзивное сопровождение в Украине

zdravo
КОМПАНИЯ ФАРМАРКЕТИНГА

* - Прайсовая цена на 10.06.2013

Киев, ул. Почайнинская, 70, офис 2
тел. (044) 377-52-87
www.heaco.com.ua

- аномалии расположения плода – 44,3%;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 6,5%;
- антенатальная гибель плода – 1,6%.

У беременных с СД отмечается статистически значимое (до 27%) снижение уровня гормонов фетоплацентарного комплекса – эстриола и плацентарного лактогена. Морфологическим субстратом нарушений фетоплацентарного кровообращения служат:

- выраженный фиброз стромы створовых, промежуточных, якорных ворсин;
- распространенная пролиферация синцитиотрофобласта, утолщение базальной мембраны;
- значительные отложения фибрина в межворсинчатом пространстве с формированием зон псевдоинфарктов.

Проведенный иммуногистохимический анализ различных зон плаценты свидетельствовал о неравномерности распределения коллагенов I, III и IV типов. Так, у беременных с СД экспрессия коллагена I типа наблюдалась как среди фибробластов, окружающих стромальный каркас вокруг сосудов, так и в стенках артерий и вен различного диаметра, что указывало на развитие склеротических изменений. Изменение дифференциальной экспрессии в плаценте коллагена III типа, характерного для кожи плода и стенок кровеносных сосудов, косвенно свидетельствовало о развитии микроструктурной неполноценности плаценты. Экспрессия коллагена IV типа связана с дегенеративными изменениями в плаценте. При иммуногистохимическом исследовании плаценты у беременных с СД большое количество коллагена IV типа обнаружено в краевых очагах инволюции, межворсинчатом пространстве и периваскулярной соединительной строме.

Снижение концентрации гормонов фетоплацентарного комплекса на фоне дегенеративно-дистрофических процессов в плаценте является основой всего симптомокомплекса осложнений, характерных для беременности на фоне СД.

Квалифицированный междисциплинарный мониторинг ведения беременности и родов у женщин

с СД является важной задачей перинатальных центров. Так, на базе Межрегионального перинатального центра КУОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» при совместной работе акушера-гинеколога, эндокринолога, неонатолога, а также междисциплинарной команды специалистов многопрофильной областной клинической больницы (кардиолог, окулист, невропатолог, сосудистый хирург и др.), проводятся:

- прекоцептуальная подготовка женщин с СД;
- динамическое наблюдение за беременной с мониторингом состояния плода и контролем уровня гликемии;
- родоразрешение, послеродовое наблюдение за состоянием матери и новорожденного;
- выбор метода контрацепции до следующей планируемой беременности.

Интенсивный контроль гликемии как до, так и во время беременности в значительной мере улучшает состояние здоровья матери и ребенка.

Клинико-лабораторные показатели, которые являются важными при подготовке женщин с СД к беременности, для ее благоприятного исхода, таковы:

- концентрация гликозилированного гемоглобина < 6,5%;
- уровень глюкозы утром натощак не выше 5,2 ммоль/л, через 2 ч после еды – не выше 6,7 ммоль/л;
- ацетон в моче отрицательный;
- микроальбуминурия не более 30 мг/сут (белок в моче отсутствует);
- артериальное давление < 130/85 мм рт. ст.

Несмотря на многочисленные подводные камни, которые угрожают реализации репродуктивной функции женщин с СД, при грамотной подготовке и тщательной компенсации СД во время беременности вероятность рождения здорового ребенка у таких пациенток составляет 97-98% и не отличается от таковой у здоровых лиц.

Подготовила Анастасия Классен

Академия инсульта*

В Киеве 1-2 ноября прошлого года проходил научно-просветительский форум «Академия инсульта», посвященный Всемирному дню борьбы с инсультом (29 октября). Данное мероприятие было частью программы «Стоп инсульт», организованной Всеукраинской общественной организацией «Украинская ассоциация борьбы с инсультом» при поддержке МЗ Украины, Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Научного общества неврологов, психиатров и наркологов Украины, Всемирной и Европейской организаций по борьбе с инсультом. Главная тема мероприятия – мультидисциплинарные вопросы современной инсультологии.



Е.И. Чуканова, д.мед.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета, Москва, представила вниманию слушателей доклад «Современные принципы патогенеза и ведения инсульта у больных сахарным диабетом».

За последнее десятилетие в странах Западной Европы, Канаде, США, Австралии, Японии отмечается снижение заболеваемости и смертности от сосудистых поражений мозга – в среднем до 7%. Вместе с тем в странах Восточной Европы и СНГ наблюдается ежегодное повышение этих показателей до 13%. Россия занимает второе место после Болгарии по ежегодному числу инсультов, приводящих к инвалидности или смерти. Ежегодно в России регистрируется более 500 тыс. случаев острых нарушений мозгового кровообращения. Каждый пятый пациент с инсультом – моложе 50 лет, при этом наиболее высокий темп роста смертности отмечается у больных в возрасте от 30 до 50 лет.

Выделяют немодифицируемые и модифицируемые факторы риска развития нарушений мозгового кровообращения. К немодифицируемым относят пожилой возраст, мужской пол, наследственность и расовую принадлежность. Модифицируемые факторы риска включают:

- артериальную гипертензию;
- атеротромбоз;
- сахарный диабет (СД);

- выраженную венозную дисциркуляцию;
- депрессию;
- ишемическую болезнь сердца;
- мерцательную аритмию;
- гиперлипидемию;
- метаболический синдром;
- злоупотребление алкоголем;
- курение.

По медико-социальной значимости СД занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По прогнозам ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение числа пациентов с данной патологией до 300 млн человек. У половины больных СД при первом квалифицированном обследовании, проводящемся по поводу других заболеваний, выявляют как сосудистые (диабетическая офтальмопатия [ретинопатия], нефропатия, синдром диабетической стопы), так и неврологические (диабетическая полинейропатия, в т.ч. вегетативная; диабетическая [дисметаболическая] энцефалопатия, нарушения мозгового кровообращения) осложнения СД.

В 70-80% случаев СД приводит к развитию сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, атеросклероза, хронической почечной недостаточности. У пациентов с СД общая летальность повышается в 2-3 раза, риск возникновения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда – в 2 раза, патологии почек – в 17 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз. При обоих типах СД развиваются осложнения, приводящие к ранней инвалидизации трудоспособного населения (85-89% больных СД составляют лица трудоспособного возраста) и повышающие летальность.

* Продолжение. Начало см. в предыдущем номере журнала «Практическая ангиология», 2013, № 1 (60).

У пациентов с СД в возрасте старше 40 лет острые нарушения мозгового кровообращения возникают в 1,5-2 раза чаще, чем у лиц без такового; до 40 лет – в 3-4 раза чаще, причем среди заболевших значительно преобладают женщины. У больных до 40 лет в случае непродолжительного течения СД при гипогликемической коме развиваются внутримозговые гематомы, при длительном (более 15-20 лет) – инфаркт мозга. У лиц с СД отмечается существенно более высокая летальность от инсульта.

Большинство (70%) осложнений СД – результат эндотелиальной дисфункции, обусловленной нарушениями клеточного энергеметаболизма сосудов капиллярного уровня, в т.ч. и микрососудов, питающих периферические нервы (*vasa nervorum*) и сами сосуды (*vasa vasorum*). Клинической реализацией этого процесса является развитие диабетических микро- и макроангиопатий.

Окислительный (оксидативный) стресс – это процесс образования активных форм кислорода – супероксидов и перекиси водорода, разрушающих клеточное содержимое, включая ДНК. Исходной его причиной выступает нарушение функций митохондрий и их деструкция. Острый или длительно действующий окислительный стресс служит основанием ишемического инсульта, нейродегенеративной патологии, травматических повреждений нервной системы, острых респираторных заболеваний, дисфункции эндотелия (атеросклероза) и др. Также оксидативный стресс является предтечей развития клеточной смерти (апоптоза). Он активирует нейтрофины, которые включены в систему защитных механизмов нервной системы.

По словам докладчика, молекулярный каскад процессов, ведущих к ишемии, старению и нейродегенерации мозга, представлен рядом последовательных этапов: дисфункцией митохондрий, окислительным стрессом, апоптозом, деструкцией ДНК и накоплением нерепарируемых ДНК. С клеточной точки зрения, апоптоз являет собой последовательность биохимических процессов, приводящих к характерным изменениям морфологии клетки, а именно к:

- потере симметрии мембраны;
- сжатию клетки;
- фрагментации ядра;
- образованию апоптотических тел;
- фрагментации ДНК.

Лечение инсульта обязательно должно быть комплексным и включать в себя меры по:

- коррекции дыхательных нарушений, уровня АД;
- поддержанию гемостаза;
- снижению внутричерепного давления;
- обеспечению адекватной перфузии, нейронального гомеостаза, оксигенации головного мозга;
- нейропротекции;
- контролю метаболизма глюкозы и температуры тела (нормогликемия, нормотермия);
- медикаментозной цитопротекции;
- двигательной и логопедической реабилитации.

В остром периоде инсульта из-за нарушений приема пищи у пациентов, получающих сахароснижающие препараты, нередко возникает гипогликемия. Так как гипогликемия может существенно осложнить течение инсульта и стать причиной нарастания неврологического дефицита, уровень сахара крови у больных на фоне такого лечения следует контролировать особенно тщательно. Обязателен адекватный контроль углеводного обмена и осмолярности плазмы. Недостаточность энтерального вводимых сбалансированных смесей требует дополнительного назначения парентерального питания. Во всех случаях инсульта такое рутинное мероприятие, как адекватное кормление больных, позволяет избежать множества осложнений и, в конечном счете, влияет на исход заболевания.

При ведении пациентов, перенесших острый инсульт, крайне важным является тщательный мониторинг уровня глюкозы крови, определение концентрации гликозилированного гемоглобина, проведение теста на толерантность к глюкозе. При гипергликемии (> 10 ммоль/л) рекомендовано снижение уровня глюкозы сыворотки крови при помощи инсулина (класс IV, GCP). При гипогликемии (< 2,8 ммоль/л) показано внутривенное введение 10-20% раствора глюкозы (класс IV, GCP).

К причинам частых летальных исходов у пациентов с инсультом на фоне СД относят:

- диагностические трудности (при инсульте ошибочно ставят диагноз диабетической или гипогликемической комы и др.);
- декомпенсацию диабетических обменных нарушений;
- наличие сопутствующей соматической патологии и осложнений СД (инфаркт миокарда, нефропатия, повышенная ранимость кожных покровов и др.);
- обширность очагов инфаркта мозга;
- трудности в проведении рациональной терапии в связи с одновременным купированием инсульта и СД.

В лечении ишемических поражений мозга, как острых, так и хронических, важное место занимают препараты с антиоксидантными и нейропротекторными свойствами, защищающие клетки мозга от гибели и повышающие их устойчивость к ишемии. Однако не все антиоксиданты обладают одинаковой эффективностью при ишемии мозга. Докладчик привела результаты собственного исследования, в котором изучали эффективность применения тиоктовой кислоты при дисциркуляторной энцефалопатии. Тиоктовая кислота (α -липоевая кислота) – один из эффективных поглотителей свободных радикалов и физиологических антиоксидантов в эндогенной антиоксидантной системе организма. Также тиоктовая кислота является кофактором ряда метаболических процессов (α -кето-глутаратдегидрогеназного, пируватдегидрогеназного и дегидрогеназного комплексов), вследствие чего она нормализует энергетический, углеводный и липидный обмен. Высокая

антиоксидантная активность таких препаратов связана не только с их способностью ограничивать свободнорадикальные процессы, но и активировать NO-зависимый синтез стресс-белков семейства HSP72 в сочетании с подавлением транскрипционного фактора NF-κB. Кроме того, α-липоевая кислота – хелатор переходных металлов, в частности Cu и Fe (максимальное содержание в нервной ткани), служащих катализаторами ряда процессов окислительного стресса. Доказано, что тиоктовая кислота способна ингибировать подобные реакции, катализатором которых является Cu.

К концу наблюдения (12 мес) после проведения двух курсов лечения препаратами α-липоевой кислоты у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на разных стадиях отмечалась достоверно значимая остановка прогрессирования заболевания. У лиц с дисциркуляторной энцефалопатией 2-3-й стадии на фоне данной терапии наблюдалось достоверное снижение частоты возникновения транзиторных ишемических атак и инсультов.

Кроме средств на основе липоевой кислоты, в лечении данной категории больных хорошо зарекомендовал себя препарат солкосерил. Высокая эффективность и широкий диапазон клинического применения данного средства объясняются наличием в его составе уникальных веществ природного происхождения, таких как серофендиновая кислота и гексосилкерамид. Солкосерил – необходимый компонент сосудисто-метаболической терапии у всех пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения, имеющих сопутствующие заболевания, в первую очередь кардиоваскулярные болезни, патологию периферических артерий и СД. Солкосерил является депротеинизированным гемодериватом из крови телят, полученным с помощью

оригинальной технологии двухэтапной очистки (методом диализа и ультрафильтрации). Молекула серофендиновой кислоты состоит из двух частей. Одна из них – диметилсульфоксид – проявляет антиоксидантные свойства: инактивирует вне- и внутриклеточный гидроксил-радикал, который представляет собой наиболее реактивную форму кислорода и моментально вступает в реакции с белками, жирами и ДНК. Кроме того, диметилсульфоксид способен связывать супероксид-анион и перекись водорода, которые также являются инициаторами оксидантного стресса, и потенцировать синтез эндогенных антиоксидантов. Другая часть молекулы серофендиновой кислоты представлена атизан-дериватом – активным нейропротектором, повышающим выживаемость нейронов в условиях гипоксии и обладающим антиагрегантной активностью, посредством чего улучшается мозговой кровоток.

Входящий в состав препарата гексосилкерамид необходим для синтеза миелина; кроме того, он активизирует ангиогенез, ускоряя реваскуляризацию в среднем на 7 дней.

В завершение докладчик подчеркнула, что при лечении больных СД, перенесших инсульт, практикующий врач сталкивается с рядом проблем. Во-первых, это связано с необходимостью более тщательного мониторинга уровня глюкозы крови. Во-вторых, у пациентов, длительно страдающих СД, как правило, имеются другие поражения внутренних органов, вызванные СД, что также следует учитывать в ходе комплексной терапии. Одной из важных ее составляющих является коррекция метаболических нарушений и поддержание гомеостаза с помощью препаратов с антиоксидантными и нейропротекторными свойствами.

Подготовила Марина Малей

ДАЙДЖЕСТ

Получено разрешение FDA на проведение испытания инсулина в капсулах

В мае этого года, Орамед Фармасьютикалз (Oramed Pharmaceuticals Inc.), израильская компания-разработчик систем доставки лекарств для перорального приема, объявила о том, что Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило ее заявку на проведение исследования нового препарата ORMD-0801, который является капсулированным инсулином. ORMD-0801 представляет собой капсулы инсулина для перорального применения, которые предназначены для

лечения ранних стадий сахарного диабета второго типа. На этом этапе препарат может замедлить развитие заболевания, доставляя в организм дополнительный инсулин и уменьшив нагрузку на поджелудочную железу. Кроме того, пероральное применение инсулина позволит пациентам более тщательно соблюдать режим терапии на данном важном этапе заболевания. Также такой прием обладает возможностью имитировать естественное действие инсулина, так как препарат, прежде чем попасть в кровоток, проходит через печень.

По материалам: www.medpharmconnect.com

Клинические особенности применения ирбесартана у пациентов с артериальной гипертензией

Предлагаем вашему вниманию обзор статьи ведущих специалистов отделения нефрологии и гипертензии Клинического центра университета Vaudois (Лозанна, Швейцария) V. Forni, G. Wuerzner et al., касающийся практических аспектов применения ирбесартана, более 10 лет с успехом используемого при лечении артериальной гипертензии (АГ).

Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II применяются для лечения АГ в течение почти 20 лет. Одобрены Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration, FDA) семь препаратов группы БРА характеризуются различными особенностями клинического применения (табл.). По сравнению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) препараты класса БРА характеризуются аналогичной эффективностью антигипертензивного действия, но лучшей переносимостью, поскольку их прием не сопровождается кашлем – основным побочным эффектом ИАПФ. Некоторые лекарственные средства группы БРА имеют более длительный период полувыведения, что обуславливает возможность их однократного применения в течение суток.

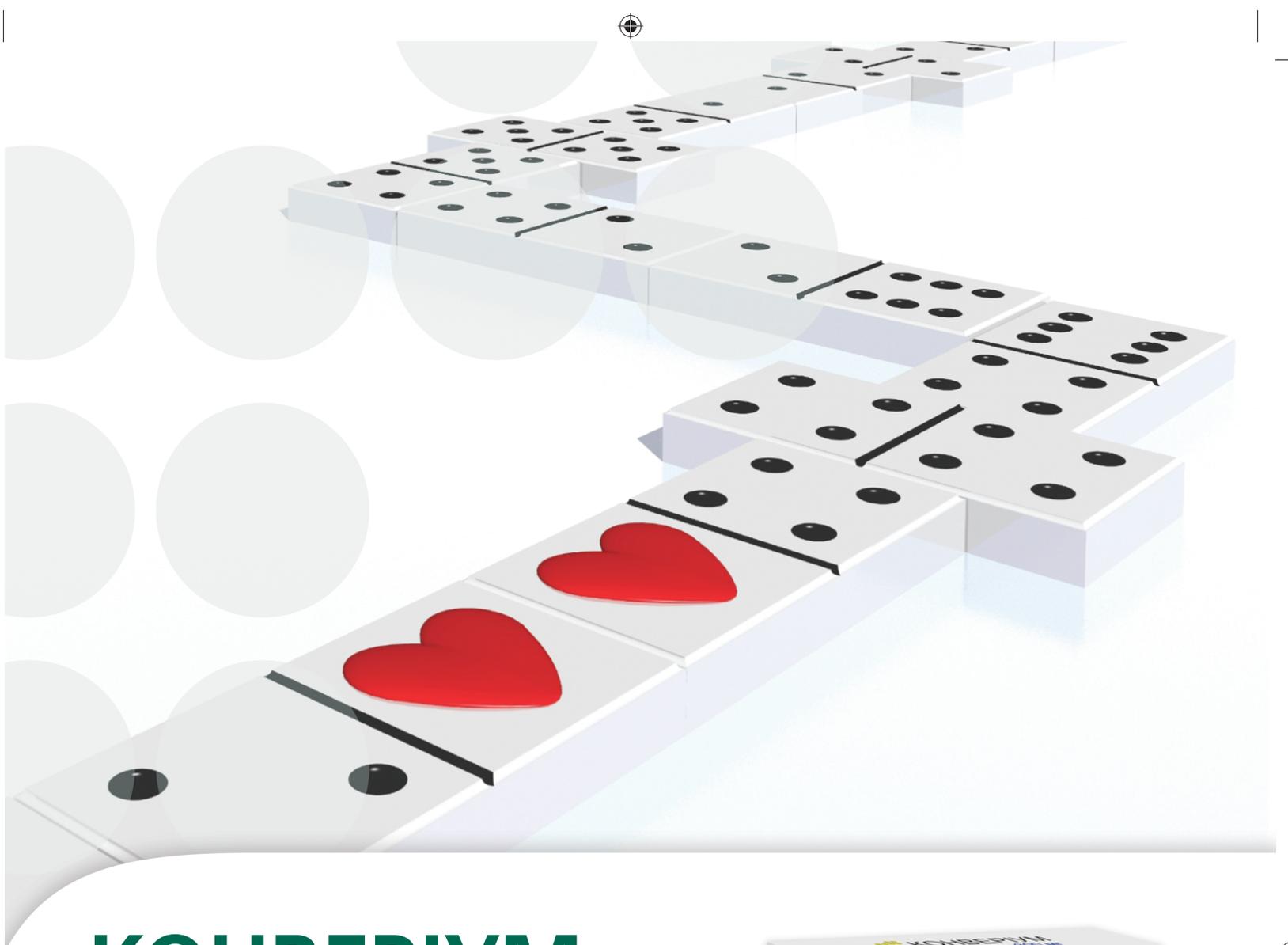
Ирбесартан – хорошо изученный БРА, утвержденный во всем мире для лечения АГ. При ГБ однократный прием ирбесартана обеспечивает гипотензивное действие в течение 24 ч. Обычно начальная доза препарата составляет 150 мг один раз в день, но при необходимости она может быть повышена до 300 мг/сут. Кроме того, во многих странах (США, Канада, а также в Европе), ирбесартан показан для лечения нефропатии у пациентов с АГ и СД 2-го типа. В последнем случае рекомендован его прием в дозе 300 мг один раз в день.

Одновременный прием нифедипина, варфарина, симвастатина, толбутамида, гидрохлортиазида или антацидов (гидроксид магния, алюминия) не изменяет фармакокинетику ирбесартана. Применение ирбесартана не влияет на основные фармакокинетические характеристики дигоксина.

Терапевтическая эффективность при АГ

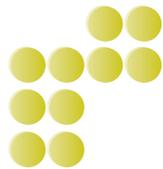
Антигипертензивный эффект ирбесартана был установлен в многочисленных крупных рандомизированных активно или плацебо-контролируемых исследованиях. Как и ожидалось, монотерапия ирбесартаном превосходит по эффективности плацебо в снижении систолического и диастолического АД. Гипотензивный эффект проявлялся в течение двух недель с момента начала приема и достигал максимума через 2-6 нед. Дозозависимое гипотензивное действие препарата отмечалось до повышения его дозы до 300 мг один раз в сутки, после чего наблюдалась стадия плато.

Сравнительный анализ результатов клинических исследований применения ирбесартана при легкой и умеренной степени АГ показал одинаковую эффективность при лучшей его переносимости по сравнению с препаратами других основных классов антигипертензивных средств, таких как β-адреноблокаторы (атенолол), антагонисты кальция (амлодипин), ИАПФ (эналаприл), ингибиторы ренина (алискирен) и более высокую эффективность по сравнению с доксазозином. При проведении внутриклассового сравнительного анализа ирбесартан, по меньшей мере, был столь же эффективным, как лозартан, превышал эффективность валсартана, но в снижении офисного диастолического АД уступал олмесартану. Однако при дополнительном анализе с учетом суточных значений АД никаких существенных различий между олмесартаном и ирбесартаном выявлено не было. Это касалось как средних показателей снижения АД (13/9 мм рт. ст. при однократном суточном приеме олмесартана в дозе 20 мг и 11/7 мм рт. ст. при однократном суточном приеме ирбесартана в дозе 150 мг один раз в день;



КОНВЕРІУМ

Ірбесартан



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату КОНВЕРІУМ (CONVERIUM). Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить ірбесартану 150 мг або 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи рецепторів ангіотензину II. Код АТХ C09C A04. **Клінічні характеристики. Показання.** Есенціальна гіпертензія, Артеріальна гіпертензія у пацієнтів із захворюванням нирок і цукровим діабетом II типу у складі антигіпертензивної терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату (див. склад препарату), Непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози. **Спосіб застосування та дози.** Звичайна початкова та підтримочна доза становить 150 мг 1 раз на добу з їжею або натще. Конверіум у дозі 150 мг 1 раз на добу звичайно забезпечує кращий 24-годинний контроль артеріального тиску, ніж у дозі 75 мг. Однак на початку терапії можна застосовувати дозу 75 мг, особливо для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, або для пацієнтів віком від 75 років. Для пацієнтів, у яких артеріальний тиск недостатньо регулюється дозою 150 мг 1 раз на добу, доза препарату Конверіум може бути підвищена до 300 мг 1 раз на добу або можна додатково призначити інший антигіпертензивний препарат. Зокрема, було показано, що приєднання до терапії препаратом Конверіум діуретика, такого як гідрохлоротиазид, має додатковий ефект. Для пацієнтів з артеріальною гіпертензією та діабетом II типу лікування необхідно починати з дози 150 мг ірбесартану 1 раз на добу, потім довести її до 300 мг 1 раз на добу, що є кращою підтримуючою дозою для лікування пацієнтів із захворюванням нирок. **Препарат Конверіум виявляє позитивний нефропротекторний вплив на нирки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та діабетом II типу.** Для досягнення цільового рівня артеріального тиску ірбесартан застосовують як доповнення до інших антигіпертензивних засобів, за необхідності. **Ниркова недостатність.** Для пацієнтів з порушеною функцією нирок змінювати дозування не потрібно. Пацієнтами, які перебувають на гемодіалізі, необхідно застосовувати нижчу початкову дозу (75 мг). Зниження внутрішньосудинного об'єму ріднини. Знижений об'єм ріднини (циркулюючої крові та/або нестачу натрію необхідно скоригувати до початку застосування препарату Конверіум. **Печінкова недостатність.** Для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості змінювати дозу не потрібно. **Кліничний досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю відсутній. Пацієнти літнього віку.** Хоча лікування пацієнтів віком від 75 років слід починати з дози 75 мг, зазвичай коригування дози не потрібне. **Застосування в педіатрії.** Ірбесартан не рекомендується застосовувати для лікування дітей і підлітків через недостатність даних щодо його безпеки та ефективності. **Побічні реакції.** Частота побічних реакцій, наведених нижче, визначалася так: дуже поширені (>1/10), поширені (>1/100, <1/10), непоширені (>1/1000, <1/100), рідко поширені (>1/10000, <1/10000), дуже рідко поширені (<1/10 000). У межах кожної групи побічні ефекти представлені у порядку зменшення значущості. **З боку серцево-судинної системи:** непоширені – тахикардія, гіперемія. **З боку дихальної системи:** непоширені – кашель. **З боку травного тракту:** поширені – нудота, блювання; непоширені – діарея, диспепсія/печія. **З боку репродуктивної системи та молочних залоз:** непоширені – статеві дисфункції. **Загальний стан:** поширені – стомлюваність; непоширені – біль у грудній клітці. **Лабораторні дослідження:** поширені – значне збільшення рівня креатинінази у плазмі, що не супроводжувалося клінічними проявами з боку скелетно-м'язової системи. **Артеріальна гіпертензія у пацієнтів із захворюванням нирок і цукровим діабетом II типу.** Крім побічних ефектів, описаних вище, ортостатичне запаморочення та ортостатична гіпотензія спостерігалася у хворих на діабет з артеріальною гіпертензією, які мали мікроальбумінурію та нормальну функцію нирок (непоширені побічні ефекти). **Фармакологічні властивості. Фармакокінетика.** Ірбесартан – сильнодіючий перорально активний селективний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу AT₁). Вважається, що він блокує всі фізіологічно значущі ефекти ангіотензину II, опосередковані через рецептор типу AT₁, незалежно від джерела або шляху синтезу ангіотензину II. Селективна антагоністична дія відносно рецепторів ангіотензину II (AT₁) призводить до збільшення концентрації реніну та ангіотензину II в плазмі та до зниження концентрації альдостерону в плазмі. При застосуванні рекомендованих доз препарату рівень калію в сироватці істотно не змінюється. Ірбесартан не притіщує ангіотензинперетворюючого ферменту (кінінази II) – ферменту, який виробляє ангіотензин II, здійснює метаболічну деградацію брадикініну з утворенням неактивних метаболітів. Для прояву свого ефекту ірбесартан не потребує метаболічної активації. **Клінічна ефективність при артеріальній гіпертензії.** Ірбесартан знижує артеріальний тиск при мінімальній зміні частоти серцевих скорочень. Зниження артеріального тиску при прийомі 1 раз на добу має дозозалежний характер, з тенденцією до виходу на плато в дозах більше 300 мг. Дози 150–300 мг при прийомі 1 раз на добу знижують показники артеріального тиску, який викирється, коли пацієнт знаходиться в положенні лежачи на спині або сидячи, напружені дії препарату (тобто через 24 години після прийому препарату) в середньому на 8–13 / 5–8 мм рт. ст. (систолический/діастолічний) більше, ніж прийом плацебо. Максимальне зниження артеріального тиску досягається через 3–6 годин після прийому препарату, потім зменшується, але зберігається протягом 24 годин. Через 24 години після прийому рекомендованих доз зниження артеріального тиску становить 60–70% порівняно з показником максимального зниження діастолічного та систолічного тиску. Прийом препарату в дозі 150 мг 1 раз на добу дає ефект (на мінімумі дії та в середньому за 24 години), аналогічний тому, який досягається при розподілі цієї добової дози на 2 прийоми. Антигіпертензивна дія препарату Конверіум проявляється протягом 1–2 тижня, а найвираженіший ефект досягається на 4–6-му тижні від початку лікування. Антигіпертензивний ефект зберігається під час тривалого лікування. Після припинення лікування артеріальний тиск поступово повертається до початкової величини. Синдрому відміни у вигляді посилення гіпертензії після відміни препарату не спостерігалось. Ірбесартан разом з діуретиками тiazидного типу дають адитивний гіпотензивний ефект. У пацієнтів, у яких один ірбесартан не забезпечував необхідного ефекту, одночасне застосування низької дози гідрохлоротиазиду (12,5 мг) з ірбесартаном 1 раз на добу спричиняло більше зниження артеріального тиску мінімум на 7–10/3–6 мм рт. ст. (систолический/діастолічний), порівняно з прийомом плацебо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Медокем ЛТД». **Місцезнаходження.** 1–10, вул. Константинополь, Закарі, Лімассол, 3011, Кіпр. **Рп. МОЗ України:** №UA/12201/01/01, №UA/12201/01/02 від 23.05.12. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена виключно для працівників охорони здоров'я. Для використання на спеціалізованих медичних семінарах, конференціях, симпозиумах, круглих столах.**

Представництво Medochemie в Україні:
м. Київ, вул. Салютна, 1-Б; тел./факс: (044) 400-08-89,
www.medochemie.com

МЦ
MEDOCHEMIE

①

Таблица. Показания к назначению некоторых препаратов группы БРА (FDA, 2011; Swiss Compendium, 2010)

Препарат	Гипертоническая болезнь (ГБ)	Сердечная недостаточность (СН)	Профилактика кардиоваскулярных событий	Нефропатия
Лозартан	+	СН II-III класса по классификации NYHA	Снижение риска инсульта у пациентов с гипертрофией левого желудочка	АГ, СД 2-го типа (повышенный креатинин и/или альбуминурия ≥ 300 мг/сут)
Валсартан	+	• СН II-III класса по классификации NYHA • Бессимптомная СН при недавно перенесенном ИМ с ФВЛЖ $\leq 40\%$		
Кандесартан	+	У пациентов с ФВЛЖ $\leq 40\%$		
Ирбесартан	+			АГ, СД 2-го типа (повышенный креатинин и/или альбуминурия ≥ 30 мг/сут)
Олмесартан	+			
Телмисартан	+		Снижение риска ИМ и инсульта у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и/или пациентов с СД	
Эпросартан	+			

СД – сахарный диабет;
ИМ – инфаркт миокарда;
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

$p > 0,05$), так и количества пациентов, достигших уровня среднесуточного АД $< 130/80$ мм рт. ст. (21 против 14% соответственно; $p > 0,05$).

В недавнем сравнительном исследовании были выявлены выраженные отличия в способности различных представителей класса БРА индуцировать стойкую блокаду сосудистых рецепторов ангиотензина II при активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фоне приема тиазидного диуретика. Так, 90% снижение АД, повышенного в ответ на введение ангиотензина II, отмечалось при приеме ирбесартана в дозе 300 мг, ирбесартана + гидрохлортиазида (300/25 мг) и/или олмесартана + гидрохлортиазида (20/25 мг). При приеме комбинаций валсартан + гидрохлортиазид (160/25 мг) и лозартан + гидрохлортиазид (100/25 мг) снижение повышенного АД составило около 60%.

Эффективность в сочетании с другими лекарственными средствами

Комбинация БРА с гидрохлортиазидом характеризуется дополнительным снижением уровня АД. Это объясняется следующими патофизиологическими механизмами. Прием мочегонного средства, сопровождающийся снижением общего уровня натрия, провоцирует вторичный рост концентрации ренина, который в свою очередь может нивелировать мочегонный и антигипертензивный эффект диуретика. В этом случае одновременный прием БРА сопровождается блокирующим эффектом на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, предупреждает влияние реактивной гиперренинемии и поддерживает гипотензивный эффект мочегонного препарата. Синергизм гипотензивного действия лекарственных средств этих двух групп был доказан в нескольких клинических испытаниях. Самым крупным исследованием, продемонстрировавшим эффективность

комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид, является Irbesartan-Hydrochlorothiazide Blood Pressure Reductions in Diverse Patient Populations (INCLUSIVE). В испытании с участием 844 пациентов оценивалась эффективность и безопасность фиксированной комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид у больных с неконтролируемой систолической АГ после четырех недель монотерапии. Прогрессивное повышение дозы (ирбесартан + гидрохлортиазид 300/25 мг один раз в день) при необходимости способствовало значительному снижению уровня систолического АД ($-23,0 \pm 13,3$ мм рт. ст.; $p < 0,001$) в период от начала до 18 нед терапии. При этом целевой уровень систолического АД был достигнут у 75% пациентов.

Влияние на эндотелий

Ангиотензин II является ключевым медиатором артериосклеротического процесса, обусловленного различными патогенетическими механизмами. Он индуцирует вазоконстрикцию, является триггером оксидативного стресса, стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов и факторов роста, а также повышает активность свертывающей системы крови путем активации тромбоцитов и ингибиции активатора плазминогена. Следует отметить, что защитные свойства ирбесартана в отношении эндотелия сосудов доказаны в многочисленных исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo*.

Эффективность при диабетической нефропатии

Способность ирбесартана замедлять прогрессирование нефропатии у пациентов с АГ и СД 2-го типа была четко продемонстрирована в исследовании Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation (PRIME), состоящем в свою очередь из двух крупных рандомизированных двойных слепых

плацебо-контролируемых испытаний: Irbesartan Microalbuminuria Type 2 Diabetes on Hypertensive Patients (IRMA 2) и Irbesartan in Diabetic Nephropathy (IDNT).

В исследовании IRMA 2 принимали участие пациенты с начальной стадией нефропатии при микроальбуминурии в пределах 30-300 мг/сут и нормальной концентрации креатинина. Целью исследования было сравнение эффектов ирбесартана в дозе 150 и 300 мг один раз в день и плацебо на прогрессирование нефропатии от стадии микроальбуминурии до стадии протеинурии. В течение двух лет наблюдения первичная конечная точка – развитие выраженной нефропатии – отмечалась значительно реже у пациентов, получавших ирбесартан в дозе 300 мг/сут однократно по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Прием ирбесартана вточной дозе 150 мг существенно снижал частоту протеинурии по сравнению с группой сравнения. Влияние ирбесартана на уровень микроальбуминурии не зависело от выраженности его гипотензивного действия.

В клиническом испытании IDNT оценивали эффективность ирбесартана у 1715 пациентов с АГ и диабетической нефропатией на стадии протеинурии (> 900 мг/сут) с повышенным уровнем креатинина крови. Относительный риск достижения первичной конечной точки (удвоение исходного уровня креатининемии, наступление терминальной стадии нефропатии или смерть от любой причины) был достоверно ниже у больных, получавших ирбесартан в дозе 300 мг однократно в сутки по сравнению с группой плацебо ($p = 0,02$) и амлодипина в дозе 10 мг один раз в день ($p = 0,006$). К тому же выявленная разница оставалась значительной даже после корректировки по среднему уровню АД, что подтверждало отсутствие зависимости нефропротективного эффекта от выраженности гипотензивного действия исследуемых препаратов.

Эффективность при сердечно-сосудистой патологии

Доказательство положительного влияния ирбесартана на миокард левого желудочка у пациентов с мягкой и умеренной АГ базируется на результатах двух сравнительных испытаний: открытого/с заслеплением конечной точки ($n = 60$) и рандомизированного двойного слепого исследования ($n = 115$) (Gaudio C. et al., 2001; Malmqvist K. et al., 2003). За шестимесячный период наблюдения на фоне ежедневного приема ирбесартана в дозе 150-300 мг один раз в день было отмечено большее снижение индекса массы миокарда левого желудочка, чем в группе амлодипина (5-10 мг один раз в день) и атенолола (50-100 мг один раз в день). При этом наблюдался сходный уровень контроля АД во всех трех группах. Более того, в сравнении с атенололом ирбесартан значительно уменьшал дисперсию и скорректированную дисперсию QT-интервала, что теоретически снижало риск возникновения аритмии. Также отмечено сходное улучшение диастолической функции сердца в обеих исследуемых группах. Следует отметить, что

в первой группе оно было обусловлено как изменением геометрии левого желудочка, так и гипотензивным эффектом ирбесартана, а во второй – только гипотензивным действием атенолола. В то же время аналогичные эффекты в отношении миокарда были продемонстрированы в исследованиях и других препаратов БРА, доказывающие, что эти свойства характерны для всей группы БРА.

В исследовании IDNT на фоне приема ирбесартана отмечено снижение частоты случаев застойной СН (в большинстве случаев требующих госпитализации) по сравнению с группой плацебо (относительный риск [ОР] 0,72; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,52-1,0; $p = 0,048$) и амлодипина (ОР 0,65; 96% ДИ: 0,48-0,87; $p = 0,004$).

В недавно опубликованных результатах крупного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) с участием 4128 пациентов в возрасте ≥ 60 лет с СН II-IV класса по классификации NYHA и фракцией выброса $\geq 45\%$ отмечено следующее. Несмотря на снижение АД в пределах 3,6/1,9 мм рт. ст. в течение четырех лет наблюдения, при приеме ирбесартана в дозе 300 мг один раз в день не выявлено преимуществ в отношении сердечно-сосудистой системы по сравнению с плацебо согласно анализу первичных исходов (смертность от всех причин или госпитализация по причине сердечно-сосудистой патологии). Таким образом, эти данные подтверждают отсутствие преимуществ ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с диастолической дисфункцией.

В то же время следует отметить следующее. Результаты недавнего рандомизированного контролируемого исследования касательно влияния ирбесартана на качество жизни и физическую работоспособность пациентов кардиологического профиля показали, что у пациентов с СН добавление ирбесартана к основной терапии препаратами ИАПФ привело к повышению физических возможностей (увеличение дистанции во время шестиминутной ходьбы; $p < 0,01$), увеличению продолжительности выполнения физических упражнений ($p = 0,01$), улучшению класса СН согласно NYHA ($p < 0,005$), повышению уровня качества жизни ($p < 0,005$) по сравнению с плацебо.

В одном из исследований оценивали эффект ирбесартана при назначении его пациентам с фибрилляцией предсердий (Madrid A.H. et al., 2002) Так, было доказано, что добавление ирбесартана к амиодарону является более эффективным для поддержания синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий после проведения кардиоверсии, чем прием только амиодарона.

Безопасность и переносимость

Недостаточная приверженность к назначаемой терапии признана основной причиной неадекватного контроля АД у больных АГ. Постоянство/последовательность приема лекарственного препарата определяется временем, в течение которого пациент принимает назначенную терапию. Это может служить

хорошим общим показателем удовлетворенности пациентов и врачей эффективностью и переносимостью лечения. Поэтому не удивительно, что этот показатель значительно отличается у препаратов различных групп. Результаты Британского сравнительного исследования и крупного исследования в канадской популяции показали, что ИАПФ имеют наилучшие, а диуретики – наихудшие показатели согласно критерию «постоянство/последовательность приема лекарственного препарата» (Jones J.K. et al., 1995; Caro J.J. et al., 1999). По результатам двух популяционных исследований, у пациентов, принимающих БРА, приверженность к терапии была лучшей по сравнению со всеми другими классами антигипертензивных препаратов в период наблюдения до трех лет (Degli E.E. et al., 2002; Marentette M.A. et al., 2003). В европейском когортном исследовании с участием 2416 пациентов с впервые диагностированной АГ, получавших монотерапию, показатель постоянство/последовательность приема в течение года был наивысшим (60,8%) у ирбесартана по сравнению с другими БРА и гипотензивными препаратами других классов (рис.) (Hasford J. et al., 2002). Такая высокая приверженность к лечению отчасти объясняется эффективностью препарата и главным образом аналогичными плацебо побочными эффектами.

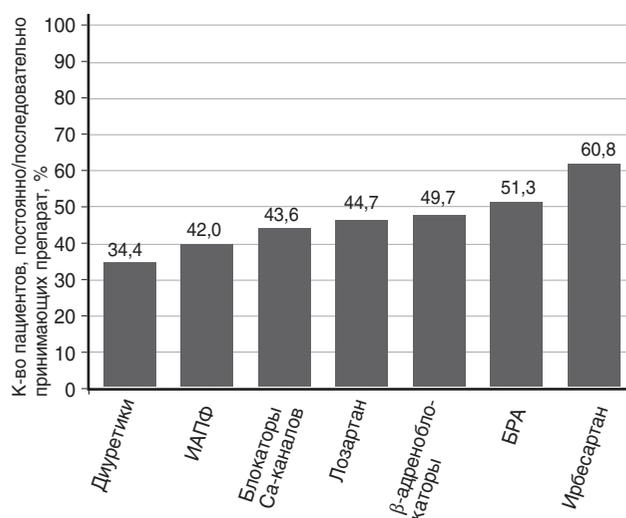


Рисунок. Приверженность пациентов к лечению некоторыми гипотензивными препаратами

Так, по результатам анализа девяти плацебо-контролируемых исследований длительностью 4-12 нед с участием 2606 пациентов с АГ легкой и умеренной степени тяжести, общая частота нежелательных явлений в группе ирбесартана (< 900 мг один раз в день) была аналогична таковой в группе плацебо (21 против 20% соответственно), без клинически значимых различий по типу неблагоприятных эффектов. Побочные эффекты с частотой $\geq 1\%$ случаев в группе ирбесартана и количественно превосходящие таковые в группе плацебо были следующими: диарея, диспепсия/изжога и усталость. Ни одно из перечисленных состояний по частоте встречаемости не превысило 5%. Переносимость ирбесартана во многих аспектах сопоставима с другими представителями БРА.

Согласно результатам двухлетних исследований, при приеме ирбесартана в качестве монотерапии или в сочетании с гидрохлортиазидом отмечалась низкая частота прекращения терапии по причине нежелательных явлений (5,3 и 9,1% соответственно) и низкий показатель развития существенных побочных эффектов (5,3 и 8,6% соответственно).

При анализе побочных эффектов, наблюдавшихся при приеме ирбесартана пациентами с АГ, сопутствующим СД 2-го типа и нефропатией, было установлено, что имевшие место неблагоприятные события были аналогичны таковым в общей популяции гипертоников. Тем не менее у пациентов с выраженной нефропатией в исследовании IDNT частота случаев головокружения, ортостатического головокружения/гипотензии и гиперкалиемии ($\geq 6,0$ ммоль/л) была значительно выше в группе ирбесартана (300 мг один раз в день) по сравнению с группой плацебо. При этом развитие гиперкалиемии приводило к более частому прекращению лечения в группе ирбесартана (1,9%), чем в группе плацебо (0,5%) и группе амлодипина (0,4%; $p = 0,01$). В этой связи следует отметить, что гиперкалиемия является относительным противопоказанием к назначению БРА. Применение препаратов этой группы либо ИАПФ последнего поколения или прямого ингибитора ренина может способствовать развитию опасной для жизни гиперкалиемии, особенно у больных со сниженной функцией почек.

Проведенный на основании результатов исследования IDNT фармакоэкономический анализ показал следующее. Лечение ирбесартаном пациентов с АГ, СД 2-го типа и нефропатией сопровождалось увеличением продолжительности жизни и оказалось экономически более выгодным по сравнению с терапией амлодипином в течение 10 и/или 25 лет в США, Канаде и некоторых европейских странах (Бельгия, Франция, Италия, Испания, Великобритания). Раннее начало приема ирбесартана (на стадии микроальбуминурии) обусловило увеличение ожидаемой продолжительности жизни и снижение затрат на лечение в сравнении с поздним началом терапии (при наличии выраженной нефропатии).

Выводы

Ирбесартан в качестве монотерапии или в сочетании с гидрохлортиазидом является эффективным антигипертензивным препаратом у пациентов с АГ легкой и умеренной степени тяжести, сопутствующим СД 2-го типа, ожирением, почечной недостаточностью, сердечно-сосудистой патологией. В сравнительных исследованиях эффективность ирбесартана как минимум сопоставима, а в некоторых случаях превышает таковую у представителей антигипертензивных препаратов других классов. Все вышесказанное наряду с хорошей переносимостью данного препарата обуславливает высокую приверженность пациентов к монотерапии ирбесартаном.

Обзор подготовила Мария Арефьева

По материалам Long-term use and tolerability of irbesartan for control of hypertension // Integrated Blood Pressure Control 2011: 417-26

①

С.М. Стаднік, к.мед.н., начальник відділення реанімації та інтенсивної терапії кардіологічної клініки
Військово-медичного клінічного центру Західного регіону, м. Львів

Клініко-патогенетичні аспекти безбольової ішемії міокарда

Згідно із сучасними даними, безбольова ішемія міокарда (ББІМ) – поширене явище, що зустрічається у 2-57% усього населення, а серед практично здорових осіб, які мають чинники ризику ішемічної хвороби серця (ІХС), – у 15-20% випадків [6, 25, 30]. Різними методами ББІМ виявляють у 40-60% хворих зі стабільною стенокардією і у 60-80% – з нестабільною [23]. Швидкоминуча ББІМ спостерігається у 65% пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, найчастіше ішемічного генезу [15]. ББІМ виявляють в осіб з різними порушеннями ритму серця (передусім шлуночковими) [25], особливо часто – у хворих на артеріальну гіпертензію [19]. Ризик розвитку «німої» ішемії достовірно вищий у курців (у порівнянні з некурцями – 42%), тобто паління є незалежним предиктором ішемії. ББІМ діагностують у 20-35% пацієнтів з різними формами цукрового діабету (ЦД) [6].

У 1957 р. Р. Wood вперше повідомив, що серед обстежених ним 100 хворих у 26 осіб зміни на електрокардіограмі (ЕКГ) не супроводжувалися ангінозним болем. Надалі це явище отримало назву безбольової, або «німої», ішемії міокарда [19].

Безбольова ішемія міокарда («тиха», «німа», silent ischemia) – це епізоди транзиторної короткочасної ішемії серцевого м'язу з виникненням змін метаболізму, скорочувальної функції або електричної активності міокарда, що об'єктивно виявляються за допомогою інструментальних методів, але не супроводжуються нападами стенокардії або її еквівалентами (задишкою, аритмією та іншими неприємними відчуттями) [7, 11].

Виділяють наступні групи ризику виникнення ББІМ. До першої групи належать хворі, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ); особи з кількома чинниками ризику ІХС (при вираженій гіперліпідемії епізоди ББІМ виникають у 2 рази частіше; за наявності одного чинника ризику ББІМ реєструвалася у 17,7% пацієнтів, двох чинників – у 71%). Друга група – це хворі з поєднанням ІХС і артеріальної гіпертензії, третя – пацієнти з ЦД, четверта – з поєднанням ІХС і хронічного обструктивного захворювання легень.

П'ята група включає деякі професійні групи осіб високого ризику (водії транспортних засобів, пілоти, хірурги тощо) [4].

Патогенетичні механізми безбольової і больової ішемії однакові й зумовлені невідповідністю між потребою міокарда в кисні і коронарним кровотоком. «Німа» ішемія, як і стенокардія, виникає внаслідок комбінації різноманітних причин, серед яких найчастіше зустрічаються стеноз, спазм коронарних артерій (КА) і порушення агрегації тромбоцитів. Провокувати її може ряд чинників, характерних і для інших форм ІХС: фізичне навантаження, емоційна напруга, паління, вплив холоду. Епізоди ББІМ частіше виникають вранці та ввечері, що відповідає циркадному ритму стенокардії. Збільшення числа епізодів ББІМ у ранкові години пов'язане з фізіологічними змінами: підвищенням частоти серцевих скорочень (ЧСС) і артеріального тиску (АТ), активацією тромбоцитів, зростанням рівня катехоламінів у крові, зниженням фібринолітичної активності [6].

У 100% хворих з ББІМ має місце тяжке множинне ураження КА. Для даної патології характерним є ураження переважно основного стовбура лівої КА або ураження правої КА, достатній розвиток колатералей у регіоні кровопостачання уражених артерій і велика протяжність коронарного стенозу.

Незважаючи на наявність численних праць, присвячених вивченню феномену ББІМ, до теперішнього часу немає задовільної відповіді на питання, чому ішемія міокарда в одних випадках проявляється нападами ангінозного болю, а в інших – залишається «німою» [19]. Висловлюється припущення, що ББІМ може бути пов'язана з порушенням чутливості внутрішньоміокардіальних нервових закінчень внаслідок нейропатії. Остання розвивається з різних причин, наприклад внаслідок ЦД [22], токсичної дії деяких цитостатиків [16], перенесеного ІМ, коли уражаються симпатичні нервові волокна, що є основним шляхом передачі больової імпульсації [6]. Відповідно до однієї з гіпотез, «німа» ішемія міокарда виникає при недостатній силі і тривалості дії подразника. Ішемія викликає біль при досягненні певної порогової

величини (більш виникає в тих випадках, коли ішемія міокарда триває не менше 3 хв). Це підтверджується даними про достовірно меншу глибину і тривалість зміщення сегмента *ST* при ББІМ. Водночас відомо про виникнення больових нападів при мінімальній вираженості ішемії міокарда і, навпаки, повну відсутність клінічної симптоматики при значних ішемічних змінах. У порушенні формування ноцицептивного потоку відіграє роль зменшення кількості і чутливості внутрішньоміокардіальних рецепторів до аденозину, який є головним стимулятором больових рецепторів і виділяється при ішемії міокарда [6, 9, 15].

У хворих з ББІМ значно підвищується активність антиноцицептивної системи, що полягає у зменшенні больових відчуттів за рахунок посилення впливу центральної нервової системи (ретиккулярної формації, таламуса і сірої речовини навколо Сільвієвого водопроводу). Внаслідок цього значно зростає поріг больової чутливості, що є найважливішою патогенетичною особливістю ББІМ [32]. Цей механізм частіше представлений у безсимптомних пацієнтів з ознаками ішемії задньої стінки лівого шлуночка при ураженні правої КА, де розташовується велика частина висхідних вагусних волокон [5, 6]. Результати досліджень спростували припущення про те, що при ББІМ ушкоджується менший об'єм міокарда у порівнянні з больовими формами [7].

Певну роль у виникненні ББІМ відіграють характерологічні особливості пацієнта. Виділяють психологічні феномени (стиль сприйняття болю, феномен заперечення), що впливають на здатність сприймати біль. Феномен заперечення дає змогу захищатися від загрозової і тривожної ситуації, зменшувати не лише страх, але й відчуття болю. Слід враховувати в патогенезі і стиль сприйняття болю – у хворих з ББІМ, окрім зниженої чутливості до болю, взагалі знижується тактильна чутливість. Зменшення сприйняття болю може бути спадково зумовленим або результатом особливих умов виховання [6].

Останніми роками з'явилися свідчення того, що ББІМ залежить від генетичних чинників. Зокрема, є дані [32], що наявність алеля D-гена, який кодує синтез ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), у генотипі хворих на ЦД 2-го типу істотно підвищує частоту виявлення ББІМ у цієї категорії пацієнтів.

Існує наступна класифікація ББІМ (Cohn, 1985):

- I тип – найбільш частий, повністю асимптомний, тільки «німа» ішемія міокарда, у т.ч. і безбольовий ІМ. Спостерігається у хворих з тяжкою обструкцією КА, які не мають в анамнезі нападів стенокардії. У цих пацієнтів наявні дефекти сприйняття болю;
- II тип – відмічається в осіб, які перенесли достовірний ІМ;
- III тип – спостерігається у хворих, які страждають іншими формами ІХС (стабільною, нестабільною, вазоспастичною стенокардією). Добове ЕКГ-моніторування свідчить, що протягом доби у цих пацієнтів відмічаються епізоди як больової ішемії міокарда, так і ББІМ.

У вітчизняних рекомендаціях з діагностики та лікування стабільної стенокардії виділено два типи ББІМ: I тип – повністю ББІМ; II тип – поєднання ББІМ і больових епізодів ішемії міокарда. ББІМ I типу спостерігається приблизно у 18% осіб з доведеним при коронарографії коронарним атеросклерозом. ББІМ II типу зустрічається помітно частіше, ніж ББІМ I типу. Так, у пацієнтів із типовою стенокардією близько 50% епізодів ішемії міокарда є безсимптомними.

Основа діагностики ББІМ становлять різноманітні інструментальні методи дослідження [7, 8], здатні об'єктивізувати наявність ішемії серцевого м'яза. Їх можна розділити на 3 категорії.

Перша категорія. Найбільш поширеним і доступним методом діагностики ББІМ є ЕКГ. Специфічним маркером ішемії міокарда у пацієнтів з ІХС є підйом сегмента *ST* догори > 1 мм у будь-якому з відведень, за винятком *V2*, де підйомом вважають 2 мм і більше, або зміщення вниз від ізоелектричної лінії > 1 мм, що триває 80 мс від точки *J*; повільне косовисхідне зниження *ST* у точці *J* протягом 80 мс > 1 мм (швидке косовисхідне зниження *ST* за ішемічне не вважається) [7, 11, 15]. Іноді ББІМ може бути виявлена при записі стандартної ЕКГ у спокої, але найчастіше – при холтеровському моніторингу (ХМТ) у звичній для пацієнта фізичній та емоційній атмосфері [27]. ХМТ забезпечує інформацією щодо часу початку епізодів ББІМ, їх кількості і тривалості, дає змогу провести паралелі з характером активності пацієнта протягом доби, аналіз циркадної варіабельності ішемічних епізодів, їх кореляцію з частотою серцевого ритму і ектопічною активністю. Відсутність протипоказань до застосування, доступність і висока інформативність дають можливість широко використовувати метод ХМТ ЕКГ з метою діагностики ББІМ і оцінки ефективності терапевтичних заходів. Чутливість методу ХМТ ЕКГ становить 55-65%, специфічність – 77-92%. Інформативність методу ХМТ ЕКГ зростає при збільшенні часу дослідження до 48-72 год. У ході проведеного дослідження серед осіб зі стабільною стенокардією через 24 год моніторування ЕКГ ББІМ виявлена у 64% обстежених, через 48 год – у 83%, через 72 год – у 94% пацієнтів [4, 6].

При неінформативних ЕКГ спокою і даних ХМТ проводять проби з фізичними навантаженнями (ФН): велоергометрію, тредміл-тест [30]. Вважається, що поява «німої» ішемії під час проведення цих тестів у хворих на ІХС має не лише високу діагностичну значущість, але й свідчить про підвищений ризик розвитку несприятливих результатів захворювання. Проте застосування проб з дозованими ФН часто ускладнене внаслідок недостатньої тренуваності пацієнта, наявності ортопедичних і неврологічних порушень, вираженого підвищення АТ. Певні переваги у зв'язку з цим має кардіоселективна проба з черезстравохідною електростимуляцією (ЧСЕС) передсердь, що виключає ряд периферичних чинників, при якій нав'язування серцю штучного частого ритму викликає підвищення потреби міокарда в кисні. Чутливість і специфічність її варіюють в широких межах: 20-96%

і 50-70% відповідно. Тому ЧСЕС рекомендують проводити, як правило, для виключення псевдонегативних (чи псевдопозитивних) результатів навантажувальних проб. Рідше як провокуючі агенти використовуються фармакологічні провокаційні проби з добутаміном, дипіридамолом, аденозином, холодова проба, психоемоційне навантаження [5, 6, 11]. У діагностичній оцінці тяжкості ББІМ навантажувальні проби і ХМТ ЕКГ взаємно доповнюють одне одного. Тредміл-тест, велоергометрія, ЧСЕС дають змогу виявити ББІМ і можливість пов'язати її з АТ, ЧСС, ФН.

Друга категорія. Оцінку перфузії міокарда проводять за допомогою коронарографії, сцинтиграфії, однофотонної емісійної комп'ютерної томографії, електронно-променевої комп'ютерної томографії. Золотим стандартом діагностики ІХС є коронарографія. Існує пряма залежність між наявністю феномену ББІМ і виявленням стенозу КА. Разом із тим відомі факти наявності ББІМ і відсутності значущого стенозу за даними коронарографії, що досить часто спостерігається у жінок [6]. Кількість епізодів безсимптомної ішемії міокарда у пацієнтів зі стенокардією залежить як від кількості уражених КА, так і від ступеня вираженості ураження КА, а в осіб з ББІМ – більшою мірою від ступеня вираженості ураження КА [13, 14].

Для діагностики метаболічних змін при ішемії міокарда розроблені методи із застосуванням радіоактивних маркерів. Залежно від характеристик ізотопу використовують два основні методи візуалізації міокарда: однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (застосовуються мічені радіоактивним йодом вільні жирні кислоти) і позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ). Для її проведення синтезовано велику кількість сполук: пальмітат, що мітиться радіоактивним вуглецем (дослідження метаболізму жирних кислот); 18F-фтордезоксиглюкоза (оцінка споживання міокардом глюкози); аміак, що мітиться радіоактивним азотом (оцінка регіонарного кровотоку) [6]. Для визначення площі і глибини дефекту перфузії міокарда використовують однофотонну емісійну комп'ютерну томографію [12]. За допомогою методу ПЕТ можна визначити метаболічну активність міокарда – оцінити ступінь утилізації глюкози і/або жирних кислот. Епізоди ББІМ характеризуються порушенням регіонарного кровотоку, а також регіонарного споживання міокардом глюкози, що досить точно виявляється за допомогою методу ПЕТ [8]. Недоліком методу є його висока вартість, тому він не може бути рекомендований для широкого застосування [6].

Важливим методом діагностики ББІМ є перфузійна сцинтиграфія, що дає змогу оцінити не лише кровотік в міокарді, але й ступінь ушкодження кардіоміоцитів [26]. Інформативність методу підвищується при поєднанні з ФН. При проведенні перфузійної сцинтиграфії тканини з нормальним коронарним кровотоком накопичують радіофармацевтичні препарати (ізопін-201, сполук технецію – ізонітрил, тетрофосмін та ін.) досить рівномірно, тоді як при

ішемії міокарда, у т.ч. безбольовій, з'являються зони зниженого накопичення [13, 14]. Чутливість методу коливається в межах 80-90%, а специфічність досягає 100% [15].

Специфічність інструментальних методів діагностики ББІМ підвищується при їх поєднанні з деякими лабораторними тестами – дослідженням рівня тропонінів, міоглобіну і натрійуретичних пептидів [21, 31].

Третя категорія. Швидкоминучі порушення функції міокарда, характерні для ББІМ, діагностують за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ), особливо стрес-ЕхоКГ та стрес-ЕхоКГ з використанням тканинної доплерографії [5, 6]. Як навантажувальні проби застосовуються динамічні ФН (тредміл-тест, велоергометрія), електростимуляція серця, фармакологічні проби (добутамін, дипіридамолом, арбутамін, аденозин), що провокують виникнення ішемії шляхом підвищення потреби міокарда в кисні або внаслідок зниження його доставки до міокарда [18]. Виявлені швидкоминуча дисинергія міокарда, зниження фракції викиду і швидкості циркуляторного укорочення волокон міокарда свідчать про його ішемію. Чутливість навантажувальної ЕхоКГ при діагностиці ББІМ сягає 70%, специфічність – 80% [6, 17]. Перспективним напрямом розвитку стрес-ЕхоКГ є додаткове використання тканинної доплерографії, що дає змогу кількісно оцінити результати проби [2].

Згідно з наявними даними [27, 33], ББІМ є прогностично несприятливим чинником. Практично у третини хворих на ІХС з епізодами ББІМ надалі розвиваються стенокардія, ІМ або настає раптова смерть. Наявність ББІМ підвищує ризик раптової смерті у 5-6 разів, аритмій – у 2 рази, розвитку застійної серцевої недостатності – у 1,5 разу [11, 15]. В осіб з ураженням трьох основних КА і ББІМ І типу, виявленою під час проби з ФН, ризик раптової смерті підвищений у 3 рази у порівнянні з пацієнтами з нападами стенокардії при такому ж ураженні КА.

Клінічне спостереження

Хворий П., 55 років, доставлений у клініку 20 лютого 2013 р. о 22:10, через 2 год після появи вираженої загальної слабкості, запаморочення, пітливості. Наявність ангінозного болю та його еквівалентів заперече. В анамнезі має місце гіпертонічна хвороба, що триває протягом 20 років. У 2012 р. пацієнт переїхав гострий задній ІМ без патологічного зубця Q.

На догоспітальному етапі були введені анальгетики, гепарин, після чого хворого доставлено до відділення реанімації та інтенсивної терапії кардіологічної клініки Військово-медичного клінічного центру Західного регіону м. Львова.

На ЕКГ визначено депресію сегмента ST з переходом у негативний відносно ізолінії зубець T у відведеннях I, aVL, V5, V6 (рис.).

При надходженні до відділення реанімації та інтенсивної терапії стан пацієнта був середньої тяжкості. Над легенями вислуховувалося везикулярне дихання. Частота дихальних рухів – 18/хв. Тони

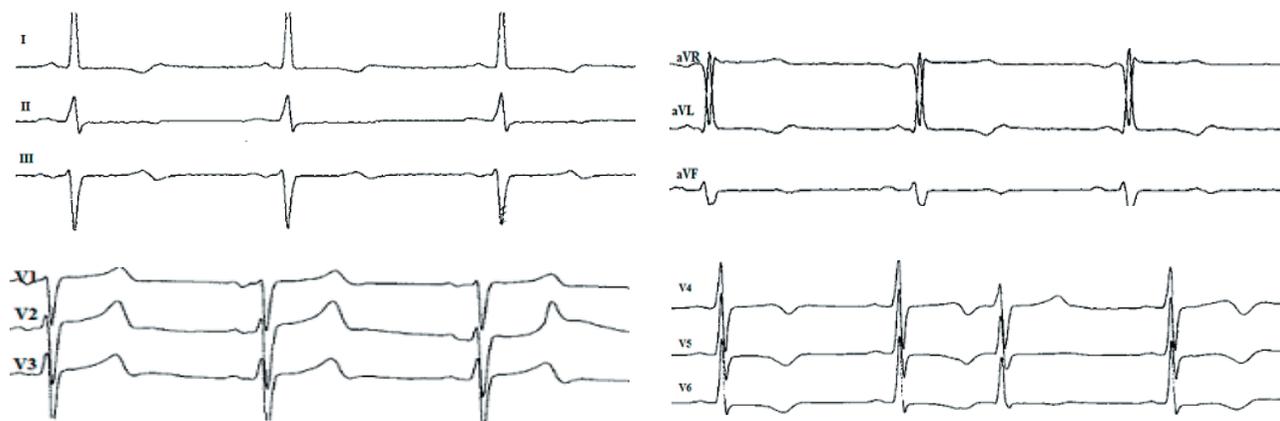


Рисунок. ЕКГ хворого в дебюті захворювання

серця ослаблені, АТ 120/80 мм рт. ст., ЧСС 80 уд/хв. Печінка не збільшена. Периферичні набряки відсутні.

У цей період за лабораторними даними виявлена гіперферментемія (з 20.02.13 р. рівень креатинфосфокінази – 270 Од/л, креатинфосфокінази-МВ – 62,5 Од/л, лактатдегідрогенази – 579 Од/л з поступовим зниженням до 25.02.13 р.), підвищення вмісту печінкових ферментів (з 20.02.13 р. аланін-амінотрансфераза – 0,63 ммоль/год х л, аспартат-амінотрансфераза – 0,96 ммоль/год х л зі зниженням до 23.02.13 р.), гіперазотемія (з 20.02.13 р. рівень креатиніну плазми – 140 мкмоль/л з поступовим зниженням до 99 мкмоль/л 23.02.13 р.), гіперхолестеринемія – 8,9 ммоль/л. За даними ЕхоКГ від 25.02.13 р.: розмір лівого передсердя – 4,30 см, кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка – 6,08 см, кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка – 4,24 см, товщина міокарда задньої стінки і міжшлуночкової перегородки – 1,30 см, фракція викиду – 57%.

Кінцевий клінічний діагноз: ІХС. Гострий повторний ІМ передньобочкової стінки лівого шлуночка без патологічного зубця Q (20.02.2013 р.). Постінфарктний (2012 р.) кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба III ст., 1-й ступінь. Гіпертензивне серце. Серцева недостатність I ст. Ризик 4.

Хворому призначено інгібітори АПФ, β -адреноблокатори, антикоагулянти, антитромбоцитарні препарати, статини. На 5-ту добу пацієнта переведено до кардіологічного відділення. Скарг не було, стан розцінювався як задовільний, розширення рухового режиму переносилося добре. На 15-й день хворий був виписаний у задовільному стані.

Таким чином, ББІМ – досить поширений стан, патофізіологічні механізми виникнення якого до теперішнього часу залишаються нез'ясованими. Наявність ББІМ вважається прогностично несприятливим чинником, тому рання діагностика і вчасне усунення ББІМ є важливими складовими профілактики незворотного ушкодження серцевого м'яза.

Список використаної літератури

1. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология. Клинические рекомендации. — М.: Геотар-Медиа, 2009. — 901 с.

2. Васюк Ю.А. Диагностические возможности стресс-ЭхоКГ с использованием тканевой доплерографии / Ю.А. Васюк, М.В. Копелева, А.Б. Хадзегова // Сердечная недостаточность. — 2004. — № 6. — С. 303-307.

3. Ватутин Н.Т. Роль дисфункции эндотелия в генезе безболевого ишемии миокарда, вызванной антрациклином / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинин, Е.В. Кетинг // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2001. — № 3. — С. 287-290.

4. Гуревич М.А. Безболевого ишемии миокарда: вопросы патогенеза и лечения / М.А. Гуревич // Consilium medicum. — 2007. — № 11. — С. 13-17.

5. Денисюк В.И., Серкова В.К., Малая Л.Т. Стенокардия: достижения, проблемы, перспективы. — Винница — Харьков: Державна картографічна фабрика, 2002. — 512 с.

6. Митьковская Н.П. Безболевого ишемии миокарда: патофизиологические особенности, прогностическое значение / Н.П. Митьковская, И.В. Патеюк // Медицинский журнал. — 2007. — № 4. — С. 12-15.

7. Митьковская Н.П. Безболевого ишемии миокарда у женщин / Н.П. Митьковская, И.В. Патеюк, Э.И. Шкрбнева // Медицинский журнал. — 2007. — № 4. — С. 45.

8. Митьковская Н.П. Безболевого ишемии миокарда – путь к диагнозу / Н.П. Митьковская, В.И. Терехов, Л.Л. Авдей, И.В. Патеюк // Медицинский журнал. — 2008. — № 3 (25). — С. 12-15.

9. Нагаева Ю.М. Безболевого ишемии миокарда / Ю.М. Нагаева, Р.Г. Сайфутдинов // Практическая медицина. — 2008. — № 4. — С. 23-31.

10. Орлов В. Бессимптомная ишемия миокарда. Конспект врача / В. Орлов, С. Гиляревский // Медицинская газета. — 2004. — № 102-103.

11. Патеюк И.В. Особенности безболевого ишемии миокарда и нарушения ритма при различных типах ремоделирования левого желудочка / И.В. Патеюк // Медицинский журнал. — 2007. — № 4. — С. 48.

12. Сергиенко И.В. Позитронно-эмиссионная томография в оценке метаболизма миокарда у больных с дилатационной кардиомиопатией и блокадой левой ножки пучка Гиса / И.В. Сергиенко, Н.К. Витько, Л.А. Радкевич // Кардиология. — 2005. — № 8. — С. 28-32.

13. Anand D.V. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy / D.V. Anand, E. Lim, D. Hopkins // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 713-721.

14. Anand D.V. Prevalence of silent myocardial ischemia in asymptomatic individuals with subclinical atherosclerosis detected by electron beam tomography / D.V. Anand, E. Lim, U. Raval // *J. Nucl. Cardiology*. — 2004. — Vol. 11. — № 4. — P. 379-381.
15. Arques S. Prevalence of angiographic coronary artery disease in patients hospitalized for acute diastolic heart failure without clinical and electrocardiographic evidence of myocardial ischemia on admission / S. Arques, P. Ambrosi, R. Gelisse // *Amer. J. Cardiology*. — 2004. — Vol. 94. — № 1. — P. 133-135.
16. Bertolini A. Acute cardiotoxicity during capecitabine treatment: a case report / A. Bertolini, M. Flumano, O. Fusco // *Tumori*. — 2001. — Vol. 87. — P. 200-206.
17. Biagini E. Longterm outcome in patients with silent versus symptomatic ischaemia during dobutamine stress echocardiography / E. Biagini, A.F. Schinkel, J.J. Bax // *Heart*. — 2005. — Vol. 91. — № 6. — P. 737-742.
18. Hadj-Abdelkader M. Use of stress echocardiography in detecting silent myocardial ischemia in hemodialysis patients / M. Hadj-Abdelkader, J.Y. Rozand, J.C. Alphonse // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* — 2003. — V. 96. — № 7-8. — P. 735-737.
19. Ilic S. Silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with multiple coronary risk factors / S. Ilic, M.D. Ilic, D. Petrovic // *Medicine and Biology*. — 2004. — V. 11. — № 3. — P. 107-112.
20. Ino-Oka E. Efficacy of anti-anginal drugs in the treatment of angina pectoris associated with silent myocardial ischemia: importance of quantitative Holter ECG data for patient activity / E. Ino-Oka, K. Sagawa, T. Takahashi // *Intern Med*. — 2000. — V. 39. — № 12. — P. 1027-1037.
21. Landesberg G. Myocardial ischemia, cardiac troponin, and long-term survival of high-cardiac risk critically ill intensive care unit patients / G. Landesberg, Y. Vesselov, S. Einav // *Crit Care Med*. — 2005. — V. 33. — № 6. — P. 1281-1287.
22. Manzella D. Cardiac autonomic activity and Type II diabetes mellitus / D. Manzella, G. Paolisso // *Clin Sci (Lond)*. — 2005. — V. 108. — № 2. — P. 93-99.
23. Meiltz A. Silent myocardial ischaemia: a deafening silence / A. Meiltz, S. Ciaroni // *Rev. Med. Suisse*. — 2005. — V. 1. — № 9. — P. 613-616.
24. Narula A.S. Cardiac arrhythmias and silent myocardial ischemia during hemodialysis / A.S. Narula, V. Jha, H.K. Bali // *Ren Fail*. — 2000. — V. 22. — № 3. — P. 355-368.
25. Sajadieh A. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease / A. Sajadieh, O.W. Nielsen, V. Rasmussen // *Eur. Heart J*. — 2005. — V. 26. — № 14. — P. 1402-1409.
26. Scholte A.J. Screening of asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus for silent coronary artery disease: combined use of stress myocardial perfusion imaging and coronary calcium scoring / A.J. Scholte, J.J. Bax, F.J. Wackers // *J. Nucl. Cardiol*. — 2006. — V. 13. — № 1. — P. 11-18.
27. Sejlil S. Six-year follow-up of a cohort of 203 patients with diabetes after screening for silent myocardial ischaemia / S. Sejlil, B. Janand-Delenne, J.F. Avierinos // *Diabet Med*. — 2006. — V. 23. — № 11. — P. 1186-1191.
28. Sousa J.E. Use of rapamycin-impregnated stents in coronary arteries / J.E. Sousa, A.G. Sousa, M.A. Costa // *Transplant. Proc*. — 2003. — Vol. 35. — P. 165-170.
29. Takase B. Effect of nipradilol on silent myocardial ischemia and heart rate variability in chronic stable angina / B. Takase, H. Hikita, K. Satomura // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* — 2002. — V. 16. — № 1. — P. 43-51.
30. Witek P. Silent myocardial ischemia / P. Witek // *Przegl. Lek*. — 2001. — V. 58. — № 3. — P. 127-130.
31. Wong K.Y. BNP identifies silent myocardial ischaemia in stroke survivors / K.Y. Wong, S. McSwiggan, N.S. Kennedy // *Heart*. — 2006. — V. 92. — P. 487-489.
32. Xing G. Angiotensin-converting enzyme gene and exercise-induced silent myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus / G. Xing, X. Zeng, Y. Wang, L. Zhao // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. — 2005. — V. 22. — № 2. — P. 206-208.
33. Zellweger M.J. Prognostic significance of silent coronary artery disease in Type 2 Diabetes / M.J. Zellweger // *Herz*. — 2006. — V. 31 (3). — P. 240-246.

ДАЙДЖЕСТ

Ученые считают, что риск развития диабета связан с уровнем мелатонина

Диагноз СД 2-го типа есть у миллионов людей, и, тем не менее, его точные причины до сих пор остаются в тайне для науки. Новое исследование, проведенное учеными из Брайхэмской больницы, показало, что количество мелатонина, секретированное во время сна, может предсказать риск развития СД 2-го типа. Доктор Чиаран Макмюллен отметила, что впервые была установлена независимая связь между ночной секрецией мелатонина и СД 2-го типа и в дальнейшем ученые надеются исследовать факторы, которые влияют на секрецию мелатонина у человека, а также роль мелатонина в изменении метаболизма глюкозы и риска этой патологии. Мелатонин – гормон, который

вырабатывается мозгом и секретируется в кровь. Поскольку в основном он вырабатывается ночью, пик уровней мелатонина в крови в ночное время позволяет регулировать циркадные ритмы.

Исследование с участием 370 женщин, у которых развился СД 2-го типа, и 370 участниц в контрольной группе, показало, что у тех, у кого ночные уровни мелатонина в крови были низкими, риск развития заболевания оказался вдвое выше, чем у участниц с нормальными уровнями мелатонина в ночное время. Анализ других факторов риска СД 2-го типа, таких как индекс массы тела, например, позволил сделать вывод, что секреция мелатонина является весьма существенным фактором риска.

По материалам: www.medpharmconnect.com

Л.Б. Лазебник, д.мед.н., профессор; О.М. Михеева, д.мед.н., профессор;
И.А. Комиссаренко, д.мед.н., профессор
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет»
им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России
ГУ ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения города, Москва

Лизиноприл при лечении артериальной гипертензии у больных с патологией органов пищеварения*

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России достигает 40% у мужчин и 50% у женщин. У 83,3% больных АГ сочетается с заболеваниями органов пищеварения, в т.ч. у 30% – с патологией печени.

Для коррекции артериального давления (АД) у больных АГ применяются антигипертензивные средства различных фармакологических групп, среди которых наиболее часто назначаемыми препаратами являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [7]. За прошедшие 30 лет ингибиторы АПФ были названы «краеугольным камнем лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Braunwald E., 1991) и золотым стандартом терапии (Cohn J., 1998) [10].

Результаты многочисленных международных исследований показали, что данные препараты являются наиболее эффективными, снижающими смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, обладающими органопротективными действиями, и потому рекомендованы в качестве антигипертензивных средств первого ряда длительного лечения больных АГ.

В настоящее время наиболее известны десять ингибиторов АПФ: каптоприл, эналаприл, бенazeприл, фозиноприл, лизиноприл, мозексиприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл и трандолаприл. Для пяти из них (каптоприла, эналаприла, лизиноприла, рамиприла, трандолаприла) в крупных исследованиях было доказано, что они снижают смертность [21, 23, 24, 28-32].

В скандинавском исследовании (STOP-2) сравнивали эффективность ингибиторов АПФ (лизиноприл или эналаприл по 10 мг/сут) с другими гипотензивными препаратами (блокаторы β -адренорецепторов, гидрохлортиазид в комбинации с амилоридом или

фелодипином) при лечении 6614 больных АГ в течение 54 мес [22]. В этом исследовании установлено, что ингибиторы АПФ значительно снижали риск возникновения сердечной недостаточности.

Исследование ALLHAT включало 33 357 больных АГ, наблюдавшихся в среднем 4,9 года [1, 17]. Первой группе пациентов был назначен хлорталидон (до 25 мг/сут), второй – амлодипин (до 10 мг/сут), третьей – лизиноприл (до 40 мг/сут). На фоне терапии лизиноприлом инсульт («конечная точка») развивался реже, чем при применении диуретика.

В исследовании ТРОРНУ сравнивали эффективность монотерапии гидрохлортиазидом и лизиноприлом у больных АГ с избыточной массой тела. Монотерапия ингибитором АПФ обеспечила контроль АД у 60%, а диуретиком – у 43% больных. В группе, получавшей лизиноприл, более чем у половины пациентов доза 10 мг/сут оказалась достаточной и только у каждого четвертого понадобилось назначить 40 мг/сут. Для достижения целевого уровня АД на терапии диуретиком почти у каждого второго потребовалось назначение 50 мг/сут гидрохлортиазид, что сопряжено с вероятностью возникновения жизнеопасных аритмий.

В исследовании GISSI-3 у больных, получавших лизиноприл, существенно снижался риск смерти и развития сердечно-сосудистой недостаточности [9].

Терапия ингибиторами АПФ у больных АГ и сахарным диабетом достоверно снижает риск возникновения поражения органов-мишеней. В исследовании EUCLID у 530 больных сахарным диабетом 1-го типа лизиноприл оказывал нефропротективное действие и снижал риск прогрессирования ретинопатии.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ATLAS показало, что лечение

* Статья впервые опубликована в журнале «Лечащий врач», № 7, 2012.

высокими дозами (33,2 мг/сут) лизиноприла сопровождалось достоверным снижением риска смерти или госпитализаций на 12% [27].

Антигипертензивное действие ингибиторов АПФ связано с:

- ингибированием ренин-альдостерон-ангиотензин-системы в тканях и сосудистой стенке;
- торможением превращения неактивного ангиотензина I в активный вазоконстриктор ангиотензин II и уменьшением секреции альдостерона;
- повышением активности ренина плазмы;
- аккумуляцией брадикинина вследствие ингибирования кининазы II;
- дилатацией почечных сосудов с повышением натрийуреза;
- усилением синтеза простагландинов PGI₂ и PGE₂ [18, 20].

Высвобождение PGI₂ и PGE₂ оказывает сосудорасширяющее, диуретическое и натрийуретическое действие. При лечении ингибиторами АПФ также уменьшается образование других вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, таких как норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 [12].

Гемодинамические эффекты при применении ингибиторов АПФ проявляются:

- снижением общего сопротивления сосудов в связи с непрямым вазодилатирующим эффектом, что приводит к снижению АД на 15-25%;
- релаксацией объемных сосудов со снижением давления наполнения левого желудочка;
- повышением минутного объема крови;
- увеличением почечного кровотока в связи с дилатацией эфферентных артериол в клубочках [11].

Классификация ингибиторов АПФ. Несмотря на общий механизм действия, ингибиторы АПФ различаются по химической структуре, наличию в молекуле дополнительных функциональных групп, природе пролекарства, активности и фармакинетическому профилю, что очень важно учитывать при лечении больных с различной патологией органов пищеварения [3].

Наиболее популярна химическая классификация, согласно которой препараты подразделяются на четыре основных класса в зависимости от того, какая химическая группа в их молекуле связывается с ионом цинка в активных центрах ангиотензин-I-превращающего фермента:

- препараты, содержащие сульфгидрильную группу;
- препараты, содержащие карбоксильную группу;
- препараты, содержащие фосфинильную группу;
- препараты, содержащие гидроксамовую группу [15].

Анализ данных литературы показывает, что по продолжительности антигипертензивного эффекта ингибиторы АПФ можно разделить на две группы:

- средней продолжительности – каптоприл;
- пролонгированного действия – эналаприл, лизиноприл, квинаприл, которые в большинстве случаев обеспечивают круглосуточный контроль за уровнем АД при приеме один раз в сутки.

Учитывая данные о физико-химических свойствах и фармакокинетических особенностях, ингибиторы АПФ подразделяются на три класса.

1. *Липофильные ингибиторы АПФ* (каптоприл), которые сами по себе обладают фармакологической активностью, но в печени подвергаются дальнейшим превращениям с образованием фармакологически активных дисульфидов, которые выводятся путем почечной экскреции.

2. *Липофильные пролекарства* (фармакологически неактивные) становятся активными диацидными метаболитами после метаболической трансформации в печени (эналаприл – в эналаприлат), которые затем трансформируются в неактивные соединения [13]. У больных с патологией печени оба этих процесса нарушены, а при снижении кровотока в печени отмечается задержка конверсии пролекарства в его активную форму при первом прохождении через нее.

Соответственно, при заболеваниях печени препараты, нуждающиеся в трансформации для приобретения активности, действуют слабее [6, 14].

Пролекарства более липофильны, чем их фармакологически активные метаболиты, что позволяет им обеспечивать быструю и полную абсорбцию при приеме внутрь.

Ингибиторы АПФ этого класса следует разделить на три подгруппы в зависимости от преимущественного пути элиминации их активных диацидных метаболитов:

- подкласс А – препараты с преимущественно почечной элиминацией;
- подкласс В – препараты с двумя основными путями элиминации;
- подкласс С – препараты с преимущественно печеночной элиминацией.

3. *Гидрофильные препараты* (лизиноприл), которые не подвергаются метаболизму в организме больного. Они циркулируют в крови в несвязанной с белками плазмы форме и подвергаются элиминации через почки в неизменном виде. Концентрацию их в плазме крови определяют величина дозы, принятой внутрь, а также скорость абсорбции и экскреции через почки [16, 19, 26].

Всего четыре ингибитора АПФ (каптоприл, либезаприл, лизиноприл и церонаприл) непосредственно обладают биологической активностью. Все другие ингибиторы АПФ сами по себе являются неактивными веществами или пролекарствами (pro-drugs), т.е. свое действие проявляют после биотрансформации в печени и образования активных метаболитов [25].

Степень блокирования тканевой ренин-ангиотензиновой системы различными ингибиторами АПФ неодинакова. Препараты, которые характеризуются меньшей липофильностью, в меньшей степени вызывают накопление в тканях брадикинина, с которым связывают появление побочного действия – сухого кашля.

Лизиноприл – хорошо изученный ингибитор АПФ, польза которого доказана при лечении больных АГ, – является активным фармакологическим соединением.

Он был третьим ингибитором АПФ (после каптоприла и эналаприла) из вошедших в клиническую практику препаратов этой группы.

Лизиноприл оказывает пролонгированный антигипертензивный эффект. Начало антигипертензивного эффекта – через 1-3 ч после приема внутрь, пик действия – через 6 ч, продолжительность действия – 24 ч со стабильным действием через 2-4 нед лечения [4, 5]. Антигипертензивный эффект длится более суток. В случае резкого прекращения терапии лизиноприлом не происходит внезапного повышения АД, а также значительного превышения значений АД до начала лечения.

Лизиноприл обуславливает дилатацию артериол и вен, что приводит к снижению АД приблизительно на 15% вследствие снижения общего периферического сопротивления сосудов. Лизиноприл не вызывает рефлекторной тахикардии из-за стимуляции блуждающего нерва и снижения чувствительности барорецепторов каротидного синуса вследствие улучшения податливости и дилатации сонной артерии.

Фармакокинетика

После приема внутрь биодоступность лизиноприла составляет 25-29%. Функциональное состояние печени не влияет на биодоступность. Прием пищи не изменяет абсорбцию препарата из желудочно-кишечного тракта. В организме человека он не подвергается метаболизму и экскретируется с мочой в неизменном виде. В плазме крови лизиноприл не связывается с белками. Период полувыведения равен 12,6 ч. Препарат подвергается клубочковой фильтрации, секретируется и реабсорбируется в канальцах. Максимальная концентрация достигается через 6 ч после приема разовой дозы, а стационарный уровень концентрации при регулярном приеме – через 2-3 дня.

При АД начальная доза – 10 мг/сут при однократном приеме с последующим возможным постепенным повышением до 40 мг/сут.

Таким образом, при лечении больных АГ с патологией органов пищеварения врач имеет возможность выбирать препарат из различных классов ингибиторов АПФ в зависимости от их фармакокинетических особенностей.

В нашей работе мы оценивали эффективность ингибитора АПФ (лизиноприл) при проведении терапии у пациентов с АГ с различной патологией органов пищеварения.

Цель исследования состояла в оценке особенностей фармакодинамики лизиноприла при различных заболеваниях органов пищеварения у больных АГ.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 60 участников с АГ в сочетании со стеатозом (I группа), циррозом печени (II группа), язвенной болезнью 12-перстной кишки (III группа) по 20 человек в каждой группе.

Титрование дозировок лизиноприла проводили еженедельно под контролем суточного мониторинго-

вания АД (СМАД). На основании жалоб, данных анамнеза и обследования (анализы крови, эзофагогастро-дуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости) установлено наличие патологии со стороны печени и верхних отделов пищеварительного тракта. Лица с язвенной болезнью 12-перстной кишки с нормальной функцией печени составляли группу сравнения (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных АГ, принимающих лизиноприл, по группам в зависимости от сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Возраст, лет	Масса тела, кг
I группа	53,82 ± 3, 26	73,18 ± 7, 26
II группа	51,42 ± 4,68	67,75 ± 6, 21
III группа	50,27 ± 4, 07	72,73 ± 4, 98

Для оценки эффективности лизиноприла проводилось СМАД с помощью монитора АВРМ-02 осциллометрическим методом измерения АД в свободном двигательном режиме. Регистрацию производили на «нерабочей» руке при отсутствии асимметрии АД. При асимметрии АД более 5 мм рт. ст. исследование проводили на руке с более высокими показателями. Измерение АД осуществляли в течение 24 ч каждые 15 мин с 6.00 до 22.00 ч и каждые 30 мин с 22.00 до 6.00 ч.

С целью уточнения суточного профиля АД и оценки гипотензивного эффекта лизиноприла по данным СМАД определяли усредненные показатели АД. В норме в дневные часы АД не должно превышать 140 и 90 мм рт. ст., в ночные часы – 120 и 80 мм рт. ст. В качестве показателя нагрузки давлением оценивали временной индекс (ВИ) – процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за определенные временные периоды (в соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества [American Society of Hypertension] ВИ более 30% свидетельствует о наличии повышенного АД) [3].

Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 5.0. Для каждого показателя вычисляли среднее значение и стандартное отклонение от среднего значения. Статистическую достоверность изменений показателей определяли с помощью критерия Фишера. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным СМАД, у всех обследуемых больных исходно было выявлено стойкое повышение АД, достоверных различий между группами не было обнаружено.

Эффективность терапии оценивали через 1; 2; 3 и 4 нед по уровню ВИ СМАД: при ВИ < 30% – хорошая; при ВИ > 30% – неудовлетворительная.

ЛіНОТОР®

LISINOPRILUM

Надійний кардіоорганайзер



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛІНОТОР.

Склад: діюча речовина: лізіноприл; 1 таблетка містить лізіноприлу дигідрат еквівалентно 5 мг, 10 мг, 20 мг лізіноприлу; допоміжні речовини: маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, заліза оксид червоний (Е 172), магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Інгібітори АПФ. Код АТС С09А А03. Показання. Артеріальна гіпертензія, гострий інфаркт міокарда в перші 24 години за умов стабільної гемодинаміки. Протипоказання. Підвищена чутливість до лізіноприлу, інших інгібіторів АПФ або інших компонентів препарату. Ангіоневротичний набряк в анамнезі, у тому числі після попередньої терапії інгібіторами АПФ. Ідіопатична або спадкова ангіоEDEMA. Стеноз ниркової артерії, особливо білатеральний стеноз або стеноз артерії єдиної нирки. Тяжка серцева недостатність, тяжка артеріальна або реноваскулярна гіпертензія, кардіоміопатія, аортальний стеноз. Період вагітності та годування груддю. Дитячий вік. Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим. Препарат ЛіНОТОР® рекомендовано приймати 1 раз на добу в один і той же час. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі, оскільки їжа не впливає на абсорбцію препарату, але обов'язково з достатньою кількістю рідини. Побічні реакції. Артеріальна гіпотензія (особливо після прийому першої дози препарату пацієнтами з дефіцитом натрію, дегідратацією, серцевою недостатністю); ортостатичні реакції, у тому числі гіпотензія. Інфаркт міокарда або інсульт, можливо, як вторинні явища до надлишкової гіпотонії у пацієнтів із великим ризиком, відчуття серцебиття, тахікардія, синдром Рейно. При застосуванні лізіноприлу у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда можливі, особливо в перші 24 години, атріовентрикулярна блокада II-III ст., тяжка гіпотензія та/або порушення функції нирок (0,1-1% випадків), у поодиноких випадках (0,01-0,1%) – кардіогенний шок. Ниркова дисфункція. Рідко – уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія. У пацієнтів з ураженнями ниркових артерій та хворих, які одночасно отримують діуретики, може спостерігатися підвищення рівня креатиніну та азоту сечовини у сироватці крові. Сухий кашель, бронхіт. Рідко – риніт, бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофілний пневмонія, глосит і сухість у роті. Діарея, блювання, нудота, біль в абдомінальній ділянці та порушення травлення. Рідко – сухість у роті, панкреатит, набряк слизової оболонки травного тракту, гепатоцелюлярний або холестатичний гепатит, жовтяниця. Висипання, свербіж. Рідко – надчутливість/ангіоневротичний набряк, кропив'янка, алопеція, псоріаз, лихоманка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивні антинуклеарні антитіла, підвищена реакція осідання еритроцитів, еозинофілія та лейкоцитоз, висипання, фоточутливість або інші дерматологічні прояви. Іноді виникає головний біль, втомлюваність, запаморочення, депресія, порушення сну, парестезія, порушення рівноваги, дезорієнтація, суб'єктивне відчуття шуму у вухах та зниження гостроти зору. Рідко – зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, пригнічення діяльності кісткового мозку, анемія, тромбопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична пневмонія, лімфаденопатія, аутоімунна хвороба. Імпотенція, гінекомастія. Збільшення вмісту сечовини в крові, збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові, збільшення рівня ферментів печінки, гіперкаліємія. Рідко – збільшення вмісту білірубину в сироватці крові, гіпонатріємія.

Р.л.: № UA/10221/01/01, № UA/10221/01/02, № UA/10221/01/03

**MEGAKOM**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. 

Таблица 2. Динамика показателей СМАД у больных АГ с различной патологией органов пищеварения

Показатели	До лечения	На фоне лечения лизиноприлом 10 мг/сут	На фоне лечения лизиноприлом 20 мг/сут
I группа			
САД	150,3 ± 4,10; p _{1,2} = 0,02	127,4 ± 8,04	122,33 ± 4,07
ДАД	85,45 ± 3,21; p _{1,2} = 0,25	80,7 ± 3,86	73,0 ± 3,33
ВИ САД	69,25 ± 7,58	26,8 ± 11,72; p _{1,2} = 0,05	21,33 ± 6,82
ВИ ДАД	50,30 ± 6,65; p _{1,2} = 0,01	22,45 ± 8,69	8,44 ± 3,28
II группа			
САД	146,40 ± 3,82	127,5 ± 7,45; p _{2,3} = 0,01	121,5 ± 2,9
ДАД	86,7 ± 2,67	79,1 ± 3,68	71,1 ± 2,7
ВИ САД	70,55 ± 9,91; p _{2,3} = 0,29	29,4 ± 13,8; p _{2,3} = 0,01	20,0 ± 6,8
ВИ ДАД	60,65 ± 7,25; p _{2,3} = 0,03	22,55 ± 6,41	9,9 ± 3,72
III группа			
САД	152,04 ± 9,47; p _{1,3} = 0,19	124,05 ± 6,96; p _{1,3} = 0,02	124,75 ± 2,88
ДАД	93,47 ± 7,19	80,5 ± 2,45	77,0 ± 2,0
ВИ САД	87,58 ± 9,02; p _{1,3} = 0,28	24,85 ± 11,12; p _{1,3} = 0,07	23,38 ± 6,88
ВИ ДАД	72,1 ± 15,38; p _{1,3} = 0,26	22,95 ± 5,95	15,38 ± 6,38

САД – систолическое АД (среднесуточное), ДАД – диастолическое АД (среднесуточное)

Таблица 3. Эффективность монотерапии лизиноприлом у больных АГ с различной патологией органов пищеварения

Показатели	К-во больных, принимающих лизиноприл 10 мг/сут	К-во больных, принимающих лизиноприл 20 мг/сут
I группа		
	20	9
ВИ САД > 30%	9	2
ВИ САД < 30%	11	7
Эффективность	55%	35%
II группа		
	20	10
ВИ САД > 30%	10	3
ВИ САД < 30%	10	7
Эффективность	50%	35%
III группа		
	20	8
ВИ САД > 30%	8	2
ВИ САД < 30%	12	6
Эффективность	60%	30%

При недостаточной эффективности лизиноприла дозу постепенно повышали до 20 мг (табл. 2, 3).

Как видно из таблиц 2 и 3, на фоне терапии лизиноприлом в дозе 10 мг/сут отмечено снижение среднесуточных показателей АД, ВИ АД во всех трех группах. При лечении лизиноприлом хороший антигипертензивный эффект был получен у 50% больных с циррозом печени. У 60% пациентов с язвенной болезнью 12-перстной кишки таковой был достигнут при приеме 10 мг/сут, у 30% больных – 20 мг/сут.

Недостаточная эффективность терапии лизиноприлом наблюдалась в 15% случаев у лиц с циррозом печени и в 10% – с язвенной болезнью 12-перстной кишки даже при повышении дозы препарата вдвое.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что эффективность монотерапии лизиноприлом не зависела от выраженности изменений печени у больных АГ.

В связи с этим является особенно актуальным использование антигипертензивных препаратов, неметаболизирующихся в печени, способных обеспечить у больных АГ с патологией желудочно-кишечного тракта адекватный контроль АД в течение 24 ч [2, 8].

Таким образом, лизиноприл является высокоэффективным антигипертензивным препаратом при лечении пациентов с различной патологией органов пищеварения.

Список использованной литературы

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (квинаприл и эндотелиальная дисфункция). – М., 2001. – 86 с.
2. Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н., Тутнов Д. А., Ивашкин В.Т. Клиническое исследование эффективности и безопасности даприла (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертонией // Российские медицинские вести. – 2004. – № 2. – С. 39-42.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской практике. Под ред. В.С. Моисеева, Р.С. Карпова. – М.: Реафарм, 2004. – 384 с.
4. Комиссаренко И.А., Лазебник Л.Б., Михеева О.М. Особенности метаболизма гипотензивных препаратов у больных с патологией органов пищеварения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. – 2009. – № 8 (6). – С. 239.
5. Комиссаренко И.А., Михеева О.М., Дроздов В.Н., Петраков А.В., Сильвестрова С.Ю. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных артериальной гипертонией на фоне патологии печени // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 11. – С. 72-75.
6. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. – СПб: Сотис, 1995. – С. 243-253.
7. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. – Анахарсис, 2003. – С. 37-39.
8. Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Комиссаренко И.А. и др. Особенности лечения больных АГ ингибиторами АПФ при патологии органов пищеварения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 4. – С. 47-55.
9. Мазур Н.А. Эффективность нелипофильных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 4 (42). – С. 76-79.
10. Мареев В.Ю. Применение ИАПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в 21-м веке. Почему выгодно предпочесть фозиноприл? Болезни сердца. Руководство для врачей / Под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. – М.: Литтерра, 2006. – С. 3-8.
11. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – СПб – М.: Бином, 2-е изд., 2002. – 925 с.
12. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. – М., 1999. – С. 126-136.
13. Савенков М.П., Иванов С.Н., Боцоева М.А., Михайлутова М.П. Коррекция повышенного артериального давления в утренние часы с помощью ингибиторов АПФ // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2001. – № 4 (8). – С. 27-30.
14. Савенков М.П., Иванов С.Н., Соломонова Л.А., Савенкова А.М. Утро начинается с рассвета и повышения артериального давления // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 10. – С. 734-736.
15. Сторожаков Г.И. Ингибиторы АПФ: место в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Consilium medicum. Экстра-выпуск. – 2002. – С. 3-4.
16. Тхостова Э.Б. Клиническая эффективность лизиноприла у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2001. – № 4 (8). – С. 23-25.
17. ALLHAT Authors. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor or Calcium channel blocker VS Diuretic. JAMA, December 18. – 2002, 288, 23. – P. 2981-2996.
18. Campbell D.J., Kladis A., Duncan A. M. Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides // Hypertens. – 1994, 23. – P. 439-449.
19. Choodoff L. Lisinopril: a new ACE inhibitor for the treatment of hypertension and congestive heart failure // Mt. Sinai. J. – Med. 1990. – Vol. 57. – P. 169-171.
20. Furberg C. D., Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? // Am Coll Cardiol. 2001, 37. – P. 1456-1460.
21. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-3). Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on six-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // Lancet. – 1994, 343. – P. 1115-1122.
22. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study // Lancet. – 1999, 354. – P. 1751-1756.
23. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (ISIS-4). A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction // Lancet. 1995. 345: 669-685.
24. Kober L. et al. for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group // N Engl J Med. 1995: 333: 1670-1676.
25. Lancaster S.G., Todd P.A. Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure // Drugs. 1988, 35: 646-669.
26. Opie H.L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Wiley-Liss-Authors Publishing. New-York, 1992.
27. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group // Circulation. 1999. 100 (23): 2312-2318.
28. Pfeffer M.A. et al. On behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement trial // N Engl J Med. 1992. 327: 669-677.
29. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // Lancet. 1993; 342: 821-828.
30. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // N Engl J Med. /1987; 316: 1429-1435.
31. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // N Engl J Med. 2000; 342: 145-153.
32. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure // N Engl J Med. 1991; 325: 293-302.

①

Использование глимепирида в современной сахароснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа

Рост распространенности сахарного диабета (СД) 2-го типа в мире приобрел характер неинфекционной эпидемии. По прогнозам экспертов, количество больных к 2030 г. может достичь 552 млн [1].

Многофакторность развития СД 2-го типа диктует необходимость коррекции не только гипергликемии, но и всей совокупности факторов риска диабетических сердечно-сосудистых осложнений [2]. Прогрессирование последних привело к тому, что СД находится на третьем месте по причинам летальности после сердечно-сосудистой и онкологической патологий [3].

Смертность от сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа в три раза выше, чем в общей популяции [4]. При этом в большинстве случаев (до 80%) причиной смертности являются атеросклеротические поражения коронарных, церебральных и периферических сосудов. Основным патогенетическим фактором такого выраженного поражения сосудистого русла у больных СД 2-го типа признана гипергликемия.

Многочисленные эпидемиологические исследования неоднократно продемонстрировали, что высокие уровни глюкозы натощак или после пищевой нагрузки являются предикторами сердечно-сосудистых осложнений независимо от времени установления диагноза СД и его длительности [5, 6].

На основании метаанализа 20 различных исследований, включавших 95 783 больных, которые наблюдались в течение 12 лет, сделан вывод, что уровень гликемии является таким же фактором риска, как и показатели общего холестерина и артериального давления (АД) в отношении преждевременного развития атеросклероза и острой сердечно-сосудистой патологии.

Ставшие классическими результаты исследований United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [7] и Kumamoto [8], доказавшие большую значимость гликемического контроля в снижении

риска прогрессирования диабетических сосудистых осложнений, подтверждены серией недавних крупных рандомизированных исследований, таких как The Adult Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) [9], Action in Diabetes and Vascular Disease – Preterax and Diamicon Modified Control Evaluation (ADVANCE) [10], PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROACTIVE) [11], наряду с недавно опубликованными результатами длительного (10-летнего) постнаблюдения за пациентами, участвовавшими в The Diabetes Control and Complication Trial//Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) [12], UKPDS [13] и Steno-2 study [14].

На сегодняшний день, несмотря на все возрастающее число классов антидиабетических средств и множество алгоритмов лечения, у значительной части пациентов с СД 2-го типа по-прежнему не удается достичь необходимых целевых показателей гликемии.

Международные и национальные руководства по лечению больных СД 2-го типа основываются на доказательствах, полученных в ходе рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности тех или иных лекарственных средств, на результатах ведения пациентов, полученных на основе клинического опыта использования локальных ресурсов и стоимости лечения [15].

Одной из перспективных моделей управления и терапии СД является индивидуализированный подход, именно такой, когда лечение назначается с учетом индивидуальных особенностей пациента, прогнозируемой эффективности и безопасности. Такой подход требует четкого обозначения индивидуальных целей лечения, с учетом возраста, пола, массы тела пациента, длительности заболевания, наличия осложнений, их тяжести и продолжительности [16, 17].

При определении целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) следует обязательно учитывать длительность заболевания, ожидаемую продолжительность жизни, наличие сопутствующей

патологии, в первую очередь сердечно-сосудистой, гипогликемических состояний, возможность проведения обучения и самоконтроля, способность самого пациента к проведению эффективного лечения [18].

Препараты сульфонилмочевины используются в лечении СД 2-го типа уже длительное время, и на сегодняшний день они обеспечивают быстрый и эффективный контроль углеводного обмена (снижение уровня HbA_{1c} на 1-2%).

Применение лекарственных средств на основе сульфонилмочевины в комплексной терапии СД 2-го типа прочно сохраняет свои позиции в любом алгоритме лечения. Конечно же, клиницист-эндокринолог должен иметь четкие представления, кому и когда следует назначать препараты этой группы, в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} , поставленной цели достижения компенсации, возраста больного, имеющих у него сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений.

Очень актуальным является вопрос выбора конкретного препарата из этой группы при необходимости их назначения. В такой ситуации целесообразно обращать внимание на такие важные характеристики препарата, как его сахароснижающая активность, длительность действия, частота и выраженность гипогликемических состояний, безопасность в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему и массу тела пациента.

В клинической практике при назначении глимепирида следует помнить, что он обладает рядом уникальных и полезных свойств. Так, данный препарат обеспечивает оптимальный гликемический контроль в течение суток при однократном утреннем приеме. Отмечаемый при его применении уровень инсулиемии значительно ниже, чем при использовании других препаратов сульфонилмочевины.

Заслуживает внимания тот факт, что глимепирид не вызывает прибавки массы тела, а риск развития гипогликемии при его приеме достоверно ниже даже при физических нагрузках, в то время как увеличение массы тела и частые гипогликемические состояния являются основными побочными эффектами препаратов сульфонилмочевины.

Хорошо известный эффект лекарственных средств группы сульфонилмочевины, проявляющийся увеличением массы тела при длительном их применении, может быть обусловлен определенным антагонизмом их действия к действию лептина на нейроны гипоталамуса в дополнение к стимуляции секреции инсулина. Это объясняется наличием рецепторов сульфонилмочевины (SUR1) на мембранах клеток гипоталамуса и β -клеток поджелудочной железы. Амарил®, в отличие от других препаратов сульфонилмочевины, не влияет на прибавку массы тела, а по некоторым данным [19], даже способствует ее уменьшению. Прием препарата приводил также к улучшению гликемического контроля, что было значительно более выражено у пациентов с высоким базальным индексом массы тела (ИМТ). Этот эффект

глимепирида обусловлен не только более кратковременным и меньшим высвобождением инсулина из β -клеток, но и меньшим антагонизмом препарата к действию лептина на уровне гипоталамуса.

Несмотря на длительное использование глимепирида в терапии СД 2-го типа, в мире продолжают проводиться исследования в этом направлении. Так, на 72-м ежегодном съезде Американской диабетологической ассоциации (Филадельфия, США), проходившем в 2012 г., учеными из Великобритании М. Stender, Р. Ambery и С. Кого были представлены результаты длительной терапии глимепиридом. Было исследовано более 10 тыс. пациентов, принимавших глимепирид. В целом по группе у 66,3% больных была проведена титрация дозы глимепирида, и к концу исследования был достигнут уровень HbA_{1c} 7,0% при приеме препарата в средней дозе 2 мг/сут [20].

Представлены экспериментальные данные [21], свидетельствующие о том, что Амарил® замедляет возникновение и прогрессирование диабетической кардиомиопатии. Механизм такого влияния связан с воздействием на экспрессию аквапорина 1 (внутреннего гомологического мембранного белка, связанного с транспортировкой воды) в ткани миокарда.

Имеются результаты наблюдательного исследования – лечения азиатской когорты больных СД 2-го типа фиксированной комбинацией глимепирид + метформин – Амарилом® М [22]. Установлено, что терапия 1309 больных препаратом Амарил® М в течение 6 мес привела к снижению уровня HbA_{1c} с 8,92 до 7,17% у 97% пациентов.

Главным механизмом действия глимепирида является усиление секреции и высвобождения инсулина из β -клеток поджелудочной железы.

Дополнительный механизм действия заключается в усилении захвата глюкозы клетками мышечной и жировой ткани вследствие того, что на фоне приема глимепирида увеличивается количество молекул-переносчиков глюкозы. Основной и дополнительный механизмы действия глимепирида и обуславливают его высокую сахароснижающую эффективность.

Амарил® характеризуется высокой скоростью связывания с рецепторами, которая в 2,5-3 раза превышает таковую у глибенкламида. При этом диссоциация из связи с рецепторами происходит в 8-9 раз быстрее по сравнению с глибенкламидом.

В исследованиях *in vivo* показано, что выделение инсулина из β -клеток поджелудочной железы на фоне приема глимепирида является дозозависимым процессом [23]. Кроме того, количество инсулина, высвобожденное из островков β -клеток на фоне лечения глимепиридом, зависит от концентрации глюкозы [24]. В этом заключается важное значение при его действии *in vivo*.

Экстрапанкреатический эффект глимепирида проявляется в ограничении утилизации глюкозы перенесением ее молекул через плазматическую мембрану посредством глюкозотранспортеров (Glucose transporter type 4, GLUT4). Глимепирид усиливает перемещение GLUT4 от микросом низкой плотности

к плазматической мембране инсулинрезистентных жировых и мышечных клеток. Также препарат повышает утилизацию глюкозы периферическими тканями, повторяя эффект инсулина [25].

Особую значимость в клинической практике имеет экстрапанкреатический эффект препарата Амарил® в отношении сердечно-сосудистой системы. Имеется в виду антиагрегантное, антихолестеринемическое, антиишемическое действие глимепирида.

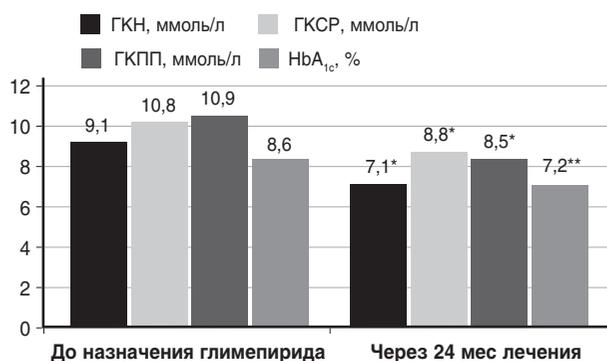
Хорошо известна ключевая роль митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов в кардиопротективных механизмах ишемического preconditionирования, которые могут быть ингибированы препаратами сульфонилмочевины, содержащими бензамидную группировку, связывающуюся с SUR2A и SUR2B. Амарил®, в отличие от глибенкламида, не проявляет селективности к SUR2A и SUR2B, поскольку в его структуре отсутствует бензамидная группа. Именно поэтому не выявлено его отрицательного влияния на коронарный кровоток и сосудистый тонус ни в экспериментах *in vitro*, ни в опытах *in vivo*. Относительно кардиопротективного и антиатерогенного действия препарата [26] отмечено, что на фоне 28-недельного применения препарата Амарил® произошло снижение уровня таких маркеров кардиоваскулярного риска, как интерлейкин 6, С-реактивный протеин, фактор некроза опухоли α.

Антиатеросклеротический эффект препарата проявляется в положительном влиянии на липидный обмен и в повышении продукции NO эндотелием [27, 28]. Установлено также замедление роста атеросклеротической бляшки под влиянием препарата Амарил® и повышение уровня адипонектина – гормона жировой ткани с прямым антиатерогенным действием.

К настоящему времени наш собственный клинический опыт использования глимепирида в лечении диабетической когорты больных составляет более 10 лет. Глимепирид способен воздействовать на два патогенетических звена СД 2-го типа – инсулинорезистентность и нарушенную функцию β-клеток, обеспечивая эффективный гликемический контроль при условии экономной стимуляции секреции инсулина в сочетании с антиатерогенными свойствами, сниженным потенциалом к гипогликемии, отсутствием негативного влияния на массу тела [29-32]. Приводим некоторые собственные данные.

Под нашим наблюдением находилось 100 больных СД 2-го типа, которые на протяжении двух лет получали терапию препаратом Амарил®.

В процессе лечения определялась динамика следующих показателей: глюкоза крови натощак (ГКН), среднесуточная (ГКСР) и постпрандиальная (ГКПП), HbA_{1c}, уровень систолического АД (САД) и диастолического (ДАД), триглицеридемия, микроальбуминурия (МА). Результаты изменений указанных выше показателей углеводного обмена свидетельствуют о достоверном их снижении в процессе двухлетнего лечения препаратом Амарил® (рис. 1).

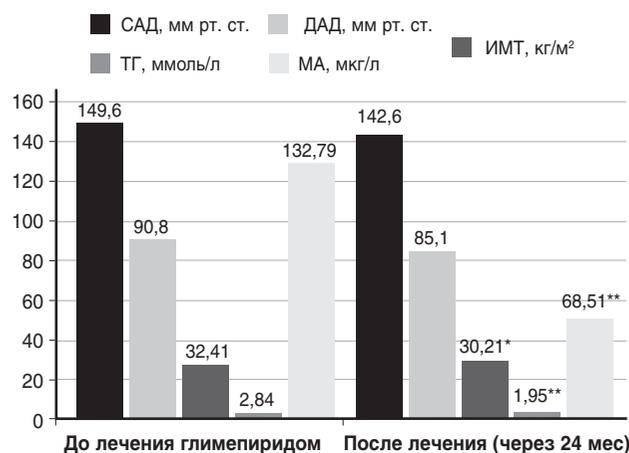


* Достоверная разница между показателями до и после лечения ($p < 0,001$).
** Достоверная разница между показателями до и после лечения ($p < 0,01$).

Рис. 1. Динамика показателей углеводного обмена до и после лечения глимепиридом

Проведен также анализ влияния препарата Амарил® на уровни САД, ДАД, триглицеридов (ТГ), ИМТ, МА – показателя, ассоциированного не только и не столько с диабетической нефропатией, но и с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии и смертности от нее.

Приведенные данные на фоне длительной (24 мес) терапии глимепиридом свидетельствуют о значимом снижении всех указанных показателей у больных СД 2-го типа (рис. 2).



* Достоверная разница между показателями до и после лечения ($p < 0,01$).
** Достоверная разница между показателями до и после лечения ($p < 0,001$).

Рис. 2. Динамика показателей предикторов атерогенеза

Из сказанного выше можно сделать вывод, что у пациентов с СД 2-го типа, находившихся под нашим наблюдением, терапия препаратом Амарил® сопровождалась выраженным сахароснижающим, липидоснижающим действием и кардиопротективным эффектом.

Также проведена сравнительная оценка частоты гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) и ретинопатии у больных СД 2-го типа с ожирением на фоне длительной сахароснижающей терапии (в течение 5 лет). Следует отметить высокую репрезентативность исследованных групп пациентов в исходном состоянии по возрасту, ИМТ, продолжительности СД, частоте и тяжести макро- и микрососудистых

осложнений. Были сопоставлены данные двух групп участников исследования: пациенты первой (70 человек) группы получали препарат Амарил® с бигуанидами; второй (73 человека) – различные препараты сульфонилмочевины с бигуанидами.

Сравнительный анализ полученных данных схематически представлен на рисунках 3 и 4.

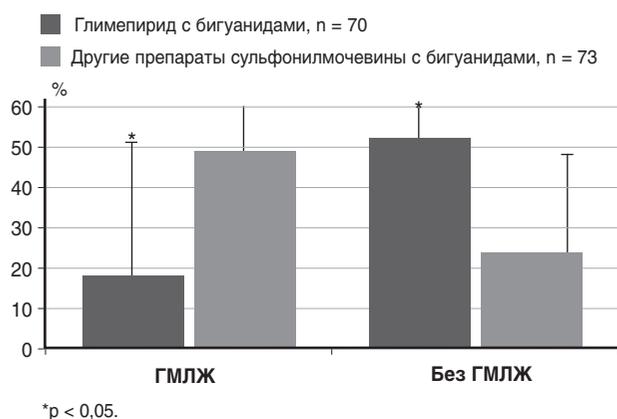


Рис. 3. Сравнительная оценка частоты ГМЛЖ сердца у больных СД 2-го типа, n = 143

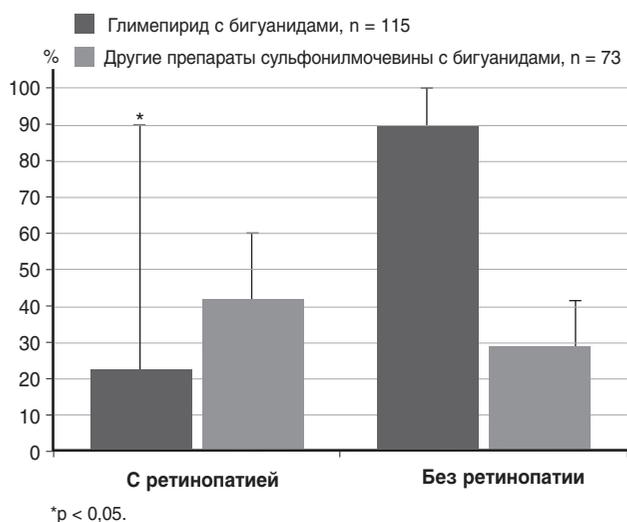


Рис. 4. Сравнительная оценка частоты ретинопатий у больных СД 2-го типа, n = 188

Так, установлено, что на фоне 5-летней терапии препаратом Амарил® с бигуанидами у достоверно большего (более чем в два раза) количества пациентов отсутствовала ГМЛЖ по сравнению с группой лиц, получавших другие препараты сульфонилмочевины с бигуанидами.

Следует отметить, что на фоне 5-летней терапии препаратом Амарил® в сочетании с бигуанидами значительно реже (практически в три раза) развивалась диабетическая ретинопатия по сравнению с пациентами, получавшими другие сахароснижающие препараты в сочетании с бигуанидами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что прием препарата Амарил® значительно реже по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины приводил к развитию ГМЛЖ и диабетической ретинопатии – маркера сердечно-сосудистой патологии.

На основании всего вышесказанного следует отметить, что глимепирид (Амарил®) отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к гипогликемизирующим препаратам:

- является эффективным и быстродействующим средством, обеспечивающим хороший контроль гликемии при однократном приеме с минимальным риском гипогликемических состояний;
- не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и массу тела пациентов;
- снижает инсулинорезистентность;
- обладает доказанной эффективностью и безопасностью во всех используемых комбинациях сахароснижающих препаратов;
- имеет большой диапазон дозировок.

Список использованной литературы

1. Kozak В.М. International Diabetes Federation (IDF) highlights growing global impact of diabetes in 5th edition of the Diabetes Atlas [Text] / В.М. Kozak, М.У. Tjota, К.Л. Close // Journal of Diabetes. – 2012. – Vol. 4. – P. 8-17.

2. Маньковский Б.Н. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом: что важно знать кардиологу, эндокринологу и неврологу [Текст] / Б. Н. Маньковский, О. Н. Барна // Ліки України. – 2010. – № 4. – С. 24-28.

3. Недосугова Л.В. Препараты сульфонилмочевины в современной стратегии лечения сахарного диабета 2-го типа [Текст] / Л.В. Недосугова // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 99-109.

4. Emerging Risk Factors Collaboration Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies [Text] / N. Sarwar, P. Gao, S.R. Seshasai [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375 (9733). – P. 2215-2222.

5. Клинико-инструментальные особенности хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Г.А. Батрак, С.Е. Мясоедова, М.Ф. Мухина [и др.] // VI Всероссийский конгресс эндокринологов «Современные технологии в эндокринологии»: сб. тезисов, Москва, 27-31 мая 2012 г. – М., 2012. – С. 64.

6. Бешлиева Д.Д. Показатели вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Д.Д. Бешлиева, В.Ю. Калашников, Е.Н. Головенко // VI Всероссийский конгресс эндокринологов «Современные технологии в эндокринологии»: сб. тезисов, Москва, 27-31 мая 2012 г. – М., 2012. – С. 72.

7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [Text] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837-853.

8. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-year study [Text] / Y. Ohkubo, H. Kishikawa, E. Araki [et al.] // Diabetes Res Clin. Pract. – 1995. – Vol. 28. – P. 103-117.

9. Kahn S.E. (A Diabetes Outcome Progression Trial [ADOPT] Study Group). Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome

Progression Trial (ADOPT) [Text] / S.E. Kahn, B. Zinman, J.M. Lachin // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31. – P. 845-851.

10. Patel A. (ADVANCE Collaborative Group). Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [Text] / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – № 358. – P. 2560-2572.

11. Wilcox R. (PROactive Study Investigators). Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10) [Text] / R. Wilcox, S. Kupfer, E. Erdmann // *Am. Heart. J.* – 2008. – Vol. 155. – P. 712-717.

12. Nathan D.M. (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications [DCCT/ EDIC] Study Research Group). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes [Text] / D.M. Nathan, P.A. Cleary, J.Y. Backlund // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2643-2653.

13. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [Text] / R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1577-1589.

14. Gaede P. Costeffectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study [Text] / P. Gaede, W.J. Valentine, A.J. Palmer // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31. – P. 1510-1515.

15. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know [Text] / R.J. Smith, D.M. Nathan, S.A. Arslanian [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. Vol. 95 (4). – P. 1566-1574.

16. Reutens A.T. Diabetes: individualized therapy for diabetes mellitus – just a promise? [Text] / A.T. Reutens // *Nat Rev Endocrinol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 426-427.

17. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach [Text] / P. Pozzilli, R.D. Leslie, J. Chan [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2010. – Vol. 26. – P. 239-244.

18. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Text] / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35 (6). – P. 1364-1379.

19. Effects of glimepiride on HbA1c and body weight in Type 2 diabetes: results of a 1.5-year follow-up study [Text] / R. Weitgasser, M. Lechleitner, A. Luger [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2003. – № 61. – P. 13-19.

20. Dosage and Duration of Glimepiride Therapy among Patients With Type 2 Diabetes [Text] / M. Stender, P. Ambery, C. Koro [et al.] // 72-nd Scientific Sessions American Diabetes Association: abstr., Philadelphia, PA, June 8-12, 2012. – P. 593 A.

21. Ya-Dong S. Effects of Amaryl on Aquaporin-1 Expression in Diabetic Rats [Text] / S. Ya-Dong, H. Wang // 72nd Scientific Sessions American Diabetes Association: abstr., Philadelphia, PA, June 8-12, 2012. – P. 470.

22. PERSISTence on Glimepiride-Metformin (Amaryl M®) Fixed Combination in Everyday Practice in Asian Type 2 Diabetes Patients [Text] / S.A. Javaz, P. Soewondo, E. Wang [et al.] // 72nd Scientific Sessions American Diabetes Association: abstr., Philadelphia, PA, June 8-12, 2012. – 1124.

23. Briscoe V.J. The role of glimepiride in the treatment of type 2 diabetes mellitus [Text] / V.J. Briscoe, M.L. Griffith, S.N. Davis // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 225-235.

24. Insulin release from isolated, human islets after acute or prolonged exposure to glimepiride [Text] / S. Del Guerra, C. Parentini, C. Bracci [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2000. – Vol. 37. – P. 139-141.

25. NF- κ B, MEF-2A, MEF-2D and HIF1 α involvement on insulin and contraction-induced regulation of GLUT4 gene expression in soleus muscle [Text] / J.L.T. Silva, G. Giannocco, D.T. Furuya [et al.] // *Moll. Cell. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 240. – P. 82-93.

26. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines and atherosclerosis [Text] / K. Koshihara, M. Nomuro, Y. Nakaya [et al.] // *J Med. Invest.* – 2006. – Vol. 53. – P. 87-94.

27. Metabolic variations with oral antidiabetic drugs in patients with Type 2 diabetes: comparison between glimepiride and metformin [Text] / G. Derosa, I. Franzetti, G. Gadaleta [et al.] // *Diabetes Nutr. Metab.* – 2004. – Vol. 17. – P. 143-150.

28. Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway [Text] / H. Ueba, M. Kuroki, S. Hashimoto [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2005. – Vol. 183. – P. 35-39.

29. Применение амарила в комплексной терапии сахарного диабета типа 2 с метаболическим синдромом [Текст]: метод. рекомендации / МЗ Украины, НАМН Украины, Украинский центр научной медицинской информации и патентно-лицензионной работы; [авт. Н.А. Кравчун и др.]. – Х., 2004. – 20 с.

30. Сучасна пероральна антидіабетична терапія [Текст]: метод. рекомендації / МОЗ України, НАМН України; [авт. Н.О. Кравчун та ін.]. – Х., 2007. – 20 с.

31. Ефективність глімепіриду в реальній клінічній практиці у хворих на цукровий діабет 2-го типу [Текст]: метод. рекомендації / МОЗ України, НАМН України; [авт. Н.О. Кравчун та ін.]. – Х., 2012. – 18 с.

32. Кравчун Н. А. Многолетнее наблюдение по использованию глимепирида в реальной клинической практике [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34891>.

UA.GLI.13.05.02

①

Н.В. Стуров, к.мед.н., доцент кафедры общей врачебной практики РУДН, Москва

Рациональная фармакотерапия ишемической болезни сердца на уровне первичного звена здравоохранения*

Эпидемиология ишемической болезни сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) уже несколько десятилетий является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах. В России частота сердечно-сосудистой патологии в целом и ИБС в частности катастрофически высока. Согласно данным, которые приводятся в отечественных рекомендациях по лечению стабильной стенокардии, в 2006 г. смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации составила 56,5% в общей структуре смертности. Из них около половины приходилось на смертность от ИБС. По данным Федеральной службы государственной статистики, заболеваемость болезнями органов кровообращения в 2010 г. составила 26,1 на 1000 человек населения [1].

В странах Западной Европы и Северной Америки в последнее время происходит устойчивое снижение смертности от ИБС, что связано с внедрением современных подходов к фармакотерапии, широким использованием хирургического лечения патологии коронарных сосудов (в т.ч. на уровне неотложной помощи), а также с социальной активностью государства, направленной на прививание населению трепетного отношения к собственному здоровью.

В России показатели сердечно-сосудистой смертности в последние годы стабилизировались. Касательно стенокардии напряжения, частота этого заболевания резко повышается с возрастом: у женщин с 0,1-1% в возрасте 45-54 лет до 10-15% в возрасте 65-74 лет; у мужчин с 2-5% в возрасте 45-54 лет до 10-20% в возрасте 65-74 лет [2].

ИБС – это заболевание, в основе которого лежит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и уровнем его поступления по коронарным артериям. Выделяют такие основные формы течения ИБС, как:

- стабильная стенокардия напряжения;
- безболевая ишемия миокарда;
- вариантная стенокардия (стенокардия Принцметала);
- нестабильная стенокардия;
- инфаркт миокарда (ИМ);
- внезапная сердечная смерть.

Наиболее распространенной формой ИБС является стенокардия напряжения (до 50% пациентов). В России, по данным эпидемиологических исследований, лишь около 40-50% всех больных стенокардией знают о своем заболевании и получают лечение, тогда как в 50-60% случаев заболевание остается нераспознанным и нелеченным [2]. Именно поэтому на первичном звене здравоохранения лежит как выявление ИБС, так и назначение, наряду с диетой и рекомендациями по физической нагрузке, рациональной фармакотерапии с учетом современной доказательной базы и международного опыта.

Рациональная фармакотерапия стенокардии

При назначении лечения стенокардии напряжения следует стремиться решить следующие фундаментальные задачи:

- улучшение прогноза и предупреждение возникновения ИМ и внезапной смерти, увеличение продолжительности жизни больного;

* Статья впервые опубликована в журнале «Трудный пациент», 2012, № 6. Печатается с сокращениями.

- снижение частоты и интенсивности приступов стенокардии, улучшение качества жизни пациента, поддержание трудоспособности.

Антиагреганты

Назначение антиагрегантов рекомендуется всем больным, у которых нет противопоказаний, поскольку они достоверно уменьшают количество тромботических осложнений [3]. У лиц, перенесших ИМ, их назначение обязательно. Препаратом выбора является ацетилсалициловая кислота (75-150 мг/сут ежедневно). У лиц с отягощенным желудочно-кишечным анамнезом возможно использование препарата в специальных кишечнорастворимых оболочках, при этом доза может быть снижена до 50 мг/сут.

В случае невозможности использования ацетилсалициловой кислоты альтернативой является клопидогрел (75 мг/сут ежедневно), особенно у пациентов с перенесенным ИМ и проведенным вмешательством на коронарных артериях (стентирование, шунтирование). Существует понятие двойной антиагрегантной терапии (клопидогрел и ацетилсалициловая кислота) у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на коронарных артериях и относящихся к группе повышенного риска повторных тромботических осложнений.

Гиполипидемические средства

Гиполипидемическая терапия назначается на неопределенно долгий срок без перерывов. Ее основой являются статины, которые должны применяться в эффективной дозе [4]. При подборе дозы статины следует учитывать, что при условии соблюдения диеты оптимальное действие достигается через 2-3 нед регулярного приема препарата. После перенесенного ИМ статины показаны всем пациентам без противопоказаний.

Снижение смертности у пациентов с ИБС под влиянием статинов связано как непосредственно со снижением уровня холестерина, так и со способностью статинов стабилизировать атеросклеротические бляшки, стимулируя в них фибротические процессы. Это снижает вероятность распада бляшек и повторных инфарктов.

Если у больного имеется изолированное повышение уровня триглицеридов и/или снижение содержания липопротеинов высокой плотности, следует рассмотреть вопрос об использовании фибратов и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. Также возможно применение препаратов никотиновой кислоты пролонгированного действия.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) показаны всем пациентам, перенесшим ИМ. При отсутствии сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе у пациентов с ИБС обычно имеются сопутствующие показания к назначению ИАПФ (например артериальная гипертензия). ИАПФ замедляют процесс

ремоделирования миокарда левого желудочка, уменьшают его гипертрофию, замедляют развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), обладают нефропротективными свойствами (выгодно использовать при сопутствующем диабете) [5]. При длительном приеме ИАПФ оказывают профилактическое действие в отношении развития некоторых видов аритмий [6].

В случае плохой переносимости ИАПФ (как правило, из-за сухого кашля) вместо них используют сартаны. В настоящее время некоторые сартаны стали столь же доступны в материальном плане, как и ИАПФ. Наибольшей доказательной базой в плане эффективности воздействия на функцию левого желудочка обладает валсартан.

Кардиоселективные β-адреноблокаторы

Кардиоселективные β-адреноблокаторы (ББ) в настоящее время при лечении стенокардии напряжения используются очень широко. Прежде всего это связано с их высокой профилактической активностью в отношении развития приступов стенокардии, а также эпизодов безболевого ишемии миокарда. ББ следует рассматривать как препараты выбора для базисной фармакотерапии стенокардии [7]. ББ без внутренней симпатомиметической активности (т.е. урежающие пульс) существенно улучшают прогноз больных ИБС, перенесших ИМ, в частности снижают риск внезапной смерти и желудочковых аритмий. Действие ББ особенно заметно при сопутствующей ХСН. Кардиоселективные ББ (метопролол, бисопролол, небиволол и некоторые другие) показаны всем пациентам, перенесшим ИМ.

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) уступают ББ по эффективности. Пролонгированные дигидропиридины следует добавлять к лечению стенокардии в том случае, если ББ плохо переносятся больным (могут быть заменены на любые БКК в зависимости от конкретной ситуации) или недостаточно эффективны (рациональной считается только комбинация ББ и дигидропиридинов). Достоинством БКК является их метаболическая нейтральность, а также выраженное антигипертензивное действие (особенно у дигидропиридинов) [8]. Позитивное влияние БКК на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших ИМ, не показано, поэтому в обязательных схемах фармакотерапии таких пациентов БКК отсутствуют.

Использование БКК при ХСН ограничено, поскольку они негативно воздействуют на сократимость миокарда, их назначение должно иметь место только в случае реальной необходимости. При ХСН III и IV функциональных классов все препараты этой группы фактически противопоказаны. Нифедипин короткого действия способен провоцировать при падении плазменных концентраций повышение артериального давления, приступы ишемии и неврологические осложнения, поэтому для постоянного приема не используется [9].

Органические нитраты

Прежде всего, органические нитраты (в основном нитроглицерин) применяют для купирования уже развившегося приступа стенокардии. Отсутствие эффекта от нитратов служит критерием для госпитализации пациента. Больные должны быть предупреждены, что моонитраты для купирования остро возникшей ангинозной боли неэффективны. Для постоянной терапии органические нитраты следует использовать только в виде пролонгированных форм – их назначают пациентам со стенокардией напряжения III-IV функционального класса в сочетании с ББ (более целесообразно) и/или БКК при недостаточной эффективности последних [10, 11].

Органические нитраты являются группой, наиболее быстро устраняющей симптомы стенокардии, что предопределяет их широкое использование. Известно, что нитраты в составе комбинированной терапии получают более половины пациентов с ИБС не только в России (87,3%) [12], но и в развитых странах (например в США – до 61%) [13].

Показано, что добавление органических нитратов к получаемой фармакотерапии у больных с тяжелыми формами стенокардии приводит к выраженному улучшению качества жизни, а именно к увеличению толерантности к физической нагрузке; пациенты получают возможность повышать свою активность в течение дня в необходимой степени, расширяются возможности самообслуживания [14]. Больные стенокардией напряжения I-II функционального класса, как правило, не нуждаются в приеме нитратов длительного действия; в этом случае достаточно эпизодического использования нитратов короткой или умеренной продолжительности действия непосредственно перед ситуациями, которые могут спровоцировать приступ, или с целью купирования развившегося эпизода ишемии.

Ретардированные моонитраты хорошо переносятся больными и способствуют более выраженному улучшению функционального класса стенокардии по NYHA (исследование Dutch Mononitrate Quality of Life) [15]. На терапию пролонгированным изосорбида-5-моонитратом лучше отвечают пациенты со стабильной стенокардией и сопутствующей гиперхолестеринемией или сахарным диабетом [16].

Метаболические средства

К метаболическим средствам относятся триметазидин и ранолазин. Эти препараты повышают способность миокарда утилизировать глюкозу вместо жирных кислот, что патофизиологически обоснованно при выраженной ишемии. В большинстве зарубежных рекомендаций по лечению стабильной стенокардии говорится, что эти препараты могут использоваться только в комбинации с ББ, БКК, нитратами или ИАПФ, поскольку не обладают собственными гемодинамическими эффектами. Положительное влияние триметазидина и ранолазина на отдаленный прогноз больных стабильной стенокардией в крупных исследованиях

не установлено [19], поэтому в западных странах эти препараты широко не используются.

Вопрос фармакотерапии ИБС проработан достаточно хорошо, и основные проблемы лежат в области выявления заболевания, правильного подбора лечения конкретному пациенту и обеспечения приверженности к фармакотерапии. При вторичной профилактике ИМ обязательно назначение антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты), кардиоселективных ББ, ИАПФ, статинов. Нитраты для длительного лечения стенокардии высоких функциональных классов используются в виде пролонгированных форм.

Список использованной литературы

1. Официальный сайт ФССГС. Заболеваемость населения по основным классам болезней: www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6).
3. Нестеров Ю.И. Вторичная профилактика инфаркта миокарда в первичном звене здравоохранения. Медицина в Кузбассе. 2009; 1: 3–9.
4. Карпов Ю.А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005; 1(2): 48–53.
5. Гиляревский С.Р. Ингибиторы АПФ в эпоху доказательной кардиологии. Трудный пациент. 2006; 4(12): 16–22.
6. Стуров Н.В. Использование эналаприла при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий. Трудный пациент. 2011; 9(7): 34–38.
7. Маколкин В.И. Бета-адреноблокаторы в лечении стабильной стенокардии: фокус на небиволол. Трудный пациент. 2011; 9(6): 6–10.
8. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. et al. Effects of Calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *New Engl J Med*, 1999; 340: 677–84.
9. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326–31.
10. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей/под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2004. 972 с.
11. Horowitz J.D. Amelioration of nitrate tolerance: matching strategies with mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 4; 41(11): 2001-3.
12. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). *Кардиология*. 2003; 5: 9–15.
13. Pepine C.J. Angina pectoris in a contemporary population: characteristics and therapeutic implications. *TIDES Investigators. Cardiovasc Drugs Ther.* 1998 Oct; 12 (Suppl 3): 211–6.
14. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Т. и др. Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами (IQOLAN). *Кардиология*. 2003; 9: 4–7.
15. Zwinderman A.H., Cleophas T.J., van der Sluijs H. et al. Comparison of 50-mg and 100-mg sustained-release isosorbide mononitrate in the treatment of stable angina pectoris: effects on quality-of-life indices. *Dutch Mononitrate Quality of Life (DUMQOL) Study Group. Angiology*. 1999 Dec; 50(12): 963–9.
16. Jansen R., Niemeyer M.G., Cleophas T.J. et al. Independent determinants of the efficacy of nitrate therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000 Dec; 38(12): 563–7.
17. Waller D.G. Optimal nitrate therapy with a once-daily sustained-release formulation of isosorbide mononitrate. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999 Aug; 34 (Suppl 2): S21–7.
18. Стуров Н.В., Максимкин Д.А. Применение изосорбида-5-моонитрата при ишемической болезни сердца: актуальны ли нитраты сегодня? *Трудный пациент*. 2008; 6(5–6): 11–4.
19. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart Journal*. 2006; 27: 1341–81. □

Анкета читателя*

Мы ждем ваших отзывов! Заполните, пожалуйста, анкету и отправьте ее в редакцию по адресу:
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»,
ул. Светлицкого, 35А, г. Киев, 04123

ФИО _____
Специальность и место работы _____
Индекс _____
Город/село _____
Район _____ Область _____
Улица _____ Дом _____ Корпус _____ Квартира _____
Ваш телефон (дом., раб., моб.) _____
Ваш e-mail _____

1. Понравился ли Вам этот номер журнала «Практическая ангиология»? _____

2. Назовите лучшие, по Вашему мнению, материалы этого номера: _____

3. Публикации каких авторов Вы хотели бы видеть на страницах журнала «Практическая ангиология»? _____

4. Статьи на какие темы Вы бы хотели прочесть в следующих номерах? _____

5. Какие профессиональные издания Вы читаете (украинские и зарубежные)? Почему они Вам интересны? _____

6. Что, на Ваш взгляд, отличает «Практическую ангиологию» от других журналов? _____

7. Какой формат подачи материалов для Вас наиболее интересен:

- Стандарты и рекомендации ведущих научных обществ
- Результаты новейших клинических исследований
- Статьи отечественных специалистов
- Клинические случаи
- Обзоры

Другое (укажите) _____

8. Является ли наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? _____

9. Хотите ли Вы стать автором публикаций в нашем журнале? На какую тему? _____

*Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени их хранение.

Подпись _____

