

# Практична ангіологія<sup>©</sup>



## ЗМІСТ

### ПРАКТИКУМ

Синдром внезапной смерти при мозговых инсультах  
Т.В. Мироненко, Л.В. Яковлева, Р.В. Канивец ..... 5

### РЕКОМЕНДАЦІЇ

Руководство ACCF/AHA по ведению  
пациентов с инфарктом миокарда  
с подъемом сегмента ST (2013) ..... 11

### ЛЕКЦІЯ

Гігантоклітинний артеріїт: сучасний стан проблеми  
Д.Д. Зербіно, О.О. Зімба ..... 46

Клеточные, молекулярные и структурные механизмы  
ремоделирования левого желудочка  
при сердечной недостаточности  
А.Н. Беловол, И.И. Князькова ..... 53

### ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

Эффективная антигипертензивная терапия  
у пациентов высокого риска  
с диабетической нефропатией ..... 24

### АКТУАЛЬНО

29 жовтня – Всесвітній день боротьби з інсультом ..... 29

Кратал – ефективна і безпечна складова  
лікування серцево-судинних захворювань ..... 32

Лечение стабильной стенокардии напряжения:  
место бета-адреноблокаторов  
И.И. Князькова ..... 35

Кинути палити: від паліативів  
до реальних результатів ..... 67

## Медичні журнали для лікаря-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://kia.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  
[www.mazm.com.ua](http://www.mazm.com.ua)

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**

**Ольга Жигунова**

**Літературні редактори**

**Алла Яворська**

**Анастасія Классен**

**Дизайн/верстка**

**Олена Заболотна**

**Директор з маркетингу і реклами**

**Владислав Калиниченко**

*Kalinichenko@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 24.12.2013 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 публікацій 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

**Зербіно Дмитро Діонісійович**

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

**Князькова Ірина Іванівна**

д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини №1 та клінічної фармакології  
Харківського національного медичного університету

**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

Т.В. Мироненко, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой; Л.В. Яковлева; Р.В. Канивец  
Кафедра нервных болезней с нейрохирургией Луганского государственного медицинского университета  
Луганская городская поликлиника № 10

## Синдром внезапной смерти при мозговых инсультах

**С**индром внезапной смерти (СВС) является грозным осложнением мозгового инсульта (МИ). Как правило, он развивается в острейшем и остром периодах заболевания. Однако ряд исследователей описывает данное фатальное осложнение в восстановительном периоде и даже в отдаленные сроки МИ [10, 12, 35, 36].

Вопрос патофизиологических механизмов развития СВС при МИ является дискуссионным. Возникновение СВС связывают с непосредственной локализацией зоны инфаркта в мозговой ткани, топически соответствующей локализации структур лимбико-ретикулярного комплекса; прогрессирующим отеком головного мозга; частным проявлением нарушений надсегментарной вегетативной регуляции работы кардиоваскулярной системы и многими другими патогенными влияниями [2, 4, 8, 28, 37].

Дальнейшее изучение патогенеза, критериев ранней диагностики и своевременной профилактики СВС при острых нарушениях мозгового кровообращения является актуальным и представляет значительный интерес для практикующих врачей [6, 15].

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), определены следующие критерии внезапной смерти при МИ:

- короткий промежуток времени (< 2 ч) между началом инсульта и наступившей смертью;
- отсутствие клинических данных о состоянии больного до его смерти, отсутствие аутопсии, а также клинических записей, подтверждающих наличие у умершего другого заболевания.

Характеризуя эпидемиологию СВС при МИ, можно отметить его нередкую распространенность. Так, согласно проведенным исследованиям F.L. Silver (1984), из 814 пациентов с супратенториальными МИ 125 (15%) больных умерли в первые 30 дней в результате транстенториального смещения, 24 (19%) – в связи с кардиальными осложнениями [37].

По данным A. Nieuwboe, R. Dom et. al. (2001), у 43% из 655 пациентов, перенесших МИ, через 4 года наступил СВС: на фоне фатального инфаркта миокар-

да – в 39% случаев, фатальной застойной сердечной недостаточности – в 18% [32].

В других наблюдениях отмечается, что из 545 больных с МИ в течение 7 лет умерли 63% пациентов, и в связи с этим риск смерти за 7 лет в данной популяции больных повысился в 3,59 раза [17].

Развитие СВС при МИ в разные сроки заболевания имеет разные причины. Так, в течение 1-й недели заболевания причинами смерти больных являются нейрогенные нарушения, обычно связанные непосредственно с тяжестью течения МИ и обширностью зоны поражения головного мозга; на 2-й неделе – чаще соматические, обусловленные осложнениями со стороны внутренних органов. Через 1 мес после острой цереброваскулярной катастрофы фатальный исход заболевания обусловлен многими причинами: в 51% случаев – неврологическими осложнениями, в 22% – респираторной инфекцией и в 12-22% – кардиоваскулярной недостаточностью [39].

Наличие сопутствующей соматической патологии у пациентов с МИ является прогностически неблагоприятным и повышает риск смерти, особенно при заболеваниях, сопровождающихся гипоальбуминемией, гиперкреатинемией [23].

Нейрогенные причины СВС при МИ являются, как правило, непосредственными осложнениями заболевания. К ним относят:

- прогрессирующий отек головного мозга с развитием росто-каудального повреждения – 19% случаев;
- геморрагическую трансформацию зоны инфаркта – 11%;
- острую окклюзионную гидроцефалию после субарахноидального кровоизлияния – 12%;
- вторичный стволый синдром – 14%.

Все эти причины усиливают явления отека головного мозга и вызывают компрессию жизненно важных центров. По мнению ряда исследователей, нейропатическая боль (8%) способствует прогрессированию гемодинамических и ишемических изменений в мозговой ткани [14] в зоне пенумбры и непосредственно очага инфаркта.

Многие авторы указывают на влияние подтипа перенесенного МИ на клиническое оформление кардиальных расстройств. Так, атеротромботические, полушарные МИ сопровождаются выраженным снижением сердечных функций и соответствующими изменениями на ЭКГ – депрессия сегмента *ST*, отрицательный зубец *T*, замедление атриовентрикулярной проводимости, удлинение продолжительности интервала *QT* (рис. 1).



Рис. 1. Частота изменений ЭКГ у больных с ишемическим инсультом в зависимости от размеров и локализации МИ

Лакунарные субкортикальные МИ, как правило, не вызывают выраженной кардиальной дисфункции, грубые изменения ЭКГ при этом не определяются, а имеют место сглаженность зубца *T*, отрицательный зубец *T*.

Кардиальные причины СВС после МИ также полиморфны, к ним относят острый инфаркт миокарда, желудочковую тахикардию или фибрилляцию предсердий, сердечную недостаточность среднетяжелой или тяжелой степени, фатальные сердечные аритмии; long *QT*-синдром – независимый фактор риска СВС, который более чем в 5 раз повышает частоту подобных осложнений МИ [21-26, 31, 41-44].

Кардиальные причины СВС рассматриваются рядом авторов и с позиций декомпенсации преморбидной кардиальной патологии, имеющейся у больных до развития МИ.

Внезапная кардиальная смерть, связанная с остановкой сердца, наблюдается при целом ряде заболеваний сердца, таких как:

- болезни коронарных артерий – инфаркт миокарда, спазм коронарных артерий;
- кардиомиопатия – ишемическая кардиомиопатия; гипертрофическая кардиомиопатия; аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка; кардиомиопатия такоцубо, связанная со стрессом;
- наследственные аритмогенные заболевания – синдром удлиненного и короткого интервала *QT*, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия [5, 16, 22, 26].

Внезапная кардиальная смерть, как известно, является следствием эмболии легочной артерии, мета-

болических нарушений (гиперкалиемия или гипокалиемия, гипонатриемия), связанных с полиорганной недостаточностью, возникшей после МИ, интоксикации.

СВС при МИ, не связанный с кардиальными причинами, описан при разрыве аневризм аорты, дыхательной недостаточности после аспирации, эпилептическом приступе, внутричерепном кровоизлиянии [1, 8].

Нередко внезапную сердечную смерть потенцируют лекарственные средства, замедляющие атриовентрикулярную проводимость. По данным Y.J. Yar, A.J. Samm et. al. (2003), к ним относятся такие группы препаратов: антиаритмические (амиодарон, соталол), антидепрессанты и нейролептики (галоперидол, амитриптилин, лития карбонат), антигистаминные средства, антибиотики (эритромицин, кларитромицин), – которые способны увеличить продолжительность интервала *QT* [22, 44].

Патофизиология СВС связана со многими патогенными механизмами: поражением инсулярной коры, структур лимбико-ретикулярного комплекса, в результате чего развивается дисбаланс функционирования симпатической и парасимпатической иннервации сердца. Преобладающие симпатикотонические влияния определяют «катехоламиновое» повреждение миокарда.

Роль вегетативной дисрегуляции в изменении сердечной деятельности также проявляется нарушением регуляции артериального давления и частоты сердечных сокращений, состоянием симпатикотонии, особенно при внутримозговых геморрагиях, снижением вариабельности сердечного ритма, снижением чувствительности барорефлексов [34], фатальными сердечными аритмиями [14].

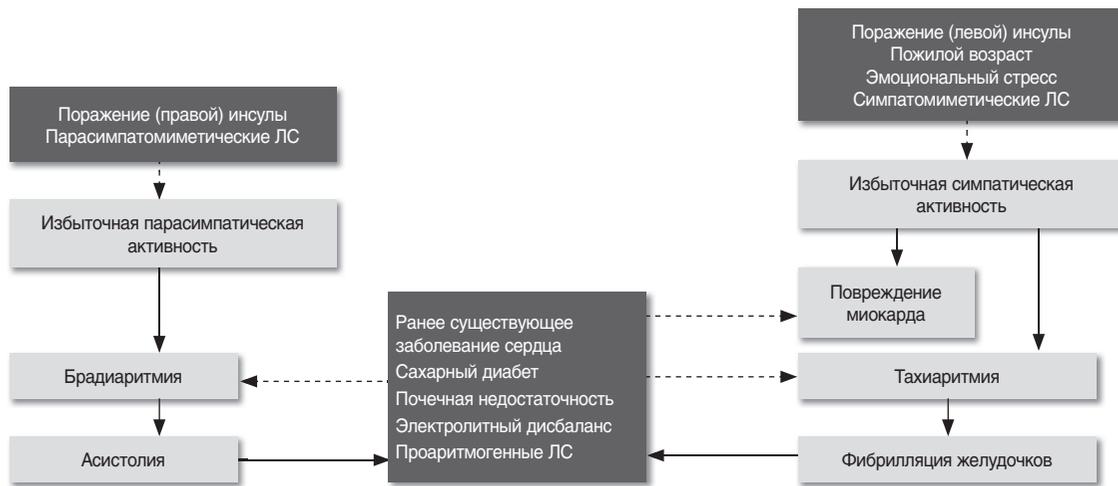
Острое нарушение мозгового кровообращения воспринимается больными как эмоциональная травма, психологический стресс, которые поддерживают состояние симпатикотонии. Таким образом, сложное взаимодействие поврежденного миокарда, баланса электролитов, генетической предрасположенности и функционирования вегетативной нервной системы [3, 14, 19, 20] развивается практически в разные периоды МИ (схема).

Патогенез кардиальных расстройств, наблюдаемых после МИ, связан не только с дисбалансом нейротрансмиттеров, биологически активных соединений, но и с нарушением метаболических процессов в кардиомиоцитах.

Повышение концентрации кортизола, тропонина в остром периоде инсульта описано многими исследователями [15, 17]. Повышение уровней сывороточной креатининкиназы и  $\alpha$ -адренергического агониста норэпинефрина также усугубляет метаболические нарушения в кардиомиоцитах [34], поэтому этот фактор необходимо учитывать при назначении медикаментозной терапии в остром периоде заболевания.

Характеризуя изменения нейрогенной иннервации сердца, наблюдаемые при МИ, целесообразно остановиться на особенностях его вегетативной иннервации.

Схема. Патофизиология СВС после МИ



Относительно избыточная активность парасимпатической или симпатической нервной системы может привести к сосудистому коллапсу и в конечном счете к СВС (белые рамки). Факторы, которые обуславливают развитие нарушений вегетативного баланса и сердечной функции, перечислены в темных рамках. ЛС – лекарственные средства.

Вегетативная иннервация сердца имеет многоуровневое представительство. К центральному (над-сегментарному) отделу отнесены: инсулярная кора, гипоталамус, другие структуры лимбико-ретикулярного комплекса, locus coeruleus, ретикулярная формация ствола головного мозга (рис. 2).

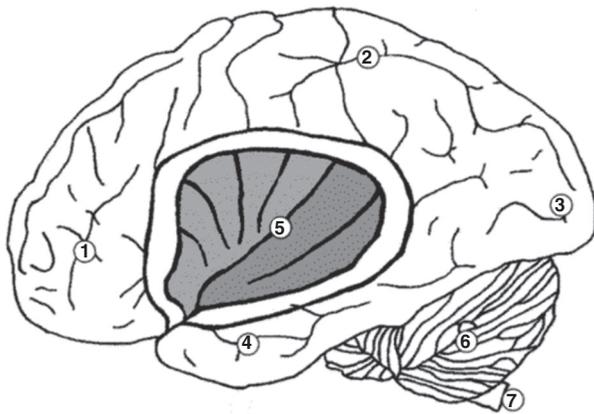


Рис. 2. Топография анатомических областей головного мозга: 1 – лобная доля, 2 – теменная доля, 3 – затылочная доля, 4 – нижние отделы конвексимальной поверхности височных долей, 5 – инсула, 6 – мозжечок, 7 – ствол [15]

К периферическому вегетативному (сегментарному) отделу кардиальной иннервации имеют отношение вегетативные ядра шейных спинальных сегментов, нижние шейные симпатические ганглии, симпатические и парасимпатические периферические волокна [2, 11, 35], а также группа парасимпатических ядер области продолговатого мозга (блуждающий нерв).

При этом роль инсулы в вегетативной интеграции сердца особа значима. Инсулярная кора, расположенная билатерально, передняя часть поясной извилины, миндаля и гипоталамус осуществляют центральный контроль функций вегетативной нервной системы. Инсула также является коллектором многих видов чувствительности, когнитивных и эмоциональных функций, осу-

ществляет контроль произвольных и полупроизвольных движений [39]. Она, как известно, расположена в глубинных отделах височных долей, определяет латерализацию вегетативных функций [29]. Поэтому инсулярная область контролирует не только работу сердца, но и психоэмоциональный статус человека.

Считается, что при поражении левой инсулярной области возникают вегетативные нарушения сердечной деятельности с преобладанием симпатикотонии, а при дисфункции правой инсулярной области развивается парасимпатикотоническая направленность вегетативных расстройств [21, 28, 33].

Локализация МИ, как уже было отмечено выше, оказывает существенное влияние на срыв вегетативной регуляции в работе кардиоваскулярной системы. По данным D. Sander (2001), бассейн средней мозговой артерии является прогностически неблагоприятным, поскольку сопровождается выраженным нарушением функционирования надсегментарного отдела вегетативной нервной системы на уровне височных долей [35]. Инфаркт в правой инсулярной области вызывает снижение вариабельности частоты сердечных сокращений и развитие более серьезных аритмий [26], так называемого нейрогенного сердца. Левая теменная доля также является прогностически неблагоприятной [33] для развития компенсаторных возможностей и диапазона нейрональной пластичности в пределах центральных вегетативных сетей.

Вегетативные расстройства после МИ могут быть транзиторными и нормализоваться частично в течение недели за счет активации механизмов саногенеза организма больных.

В большинстве случаев в течение 6-9 мес после МИ восстановление вегетативной регуляции остается неполным – в такой ситуации требуется более продолжительный период времени. Поэтому вопрос полного восстановления контроля над вегетативными функциями сердца после МИ недостаточно изучен [13, 29].

При оценке тяжести состояния постинсультных больных важное место занимает прогнозирование предикторов внезапной смерти. Наличие в анамнезе сахарного диабета, почечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, предшествующего заболевания сердца с нарушением функции левого желудочка, непосредственная вертебро-базилярная локализация МИ имеют определяющее значение.

Клиническое оформление вегетативной кардиальной дисрегуляции проявляется следующими кардиоцеребральными синдромами. Так, кортикальные ишемические инфаркты и медиальные гематомы вызывают удлинение интервала QT, депрессию сегмента ST, сглаженный или отрицательный зубец T. Левополушарные инфаркты мозга часто сопровождаются long QT-синдромом. Субарахноидальные кровоизлияния нередко вызывают брадикардию, депрессию сегмента ST, отрицательный зубец T [5, 16] (рис. 3). В этой связи особую диагностическую значимость имеет мониторинг ЭКГ у постинсультных больных, особенно в острейшем периоде МИ.

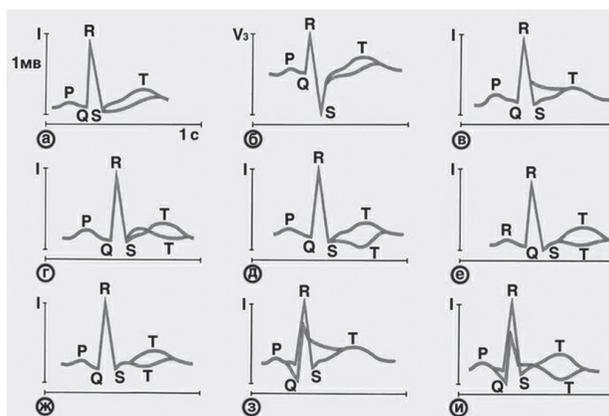


Рис. 3. ЭКГ пациента Б., перенесшего геморрагический субкортикальный инсульт в правой гемисфере (собственное клиническое наблюдение)

Электрокардиографические предикторы СВС также являются определяющими. Это депрессия сегмента ST [30], инверсия T-волны [31], удлинение интервала QT [43], дисперсия интервала QT [21] и атриовентрикулярная блокада [41].

Существуют и биохимические предикторы внезапной смерти после МИ. Ряд авторов придает важное значение таким биохимическим показателям, как повышенный уровень тропонина (18%) до 0,1 нг/мл и выше [38], который характеризует острое повреждение кардиомиоцитов. В связи с этим необходимо проводить динамическое исследование уровня тропонина в сыворотке крови в остром периоде МИ, а также через 30 дней, 3 и 6 мес [27].

Инструментальные методы исследования также позволяют своевременно прогнозировать возникновение СВС. Так, МРТ головного мозга визуализирует прогностически неблагоприятные правополушарные МИ (рис. 4, 5), также субкортикальные с локализацией в височной и теменной долях, прогрессирующее mass effect,

который характеризует нарастающий отек головного мозга с возможным транстенториальным смещением. При ЭЭГ регистрируется нарастающая дезорганизация основных ритмов, фокальная активность, подтверждающая стойкость очаговых изменений в головном мозге. Изменение ЭхоКГ в виде латерализации и деформации комплекса М-эхо косвенно отображает выраженные нарушения ликвородинамики [7, 18].

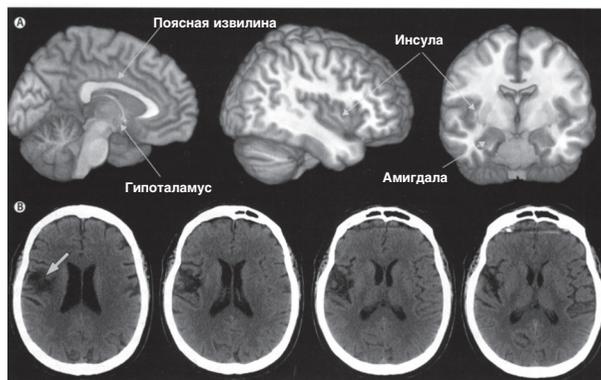


Рис. 4. Центры вегетативного контроля в конечном (telencephalon) и промежуточном (diencephalon) мозге

А – МРТ инсулы, поясной извилины, амигдалы и гипоталамуса – отделов, которые образуют сеть, ответственную за контроль и модуляцию тонуса вегетативной нервной системы. Повреждение этой сети может привести к развитию вегетативных нарушений и кардиальных аритмий.

В – КТ пациента с ишемическим инфарктом в бассейне правой средней мозговой артерии: повреждение затрагивает правую инсулу (стрелка).



Рис. 5. МРТ головного мозга. Инфаркт левой лобно-височной области

Таким образом, изложенная выше информация свидетельствует о том, что существует определенный набор клинко-инструментальных тестов, позволяющих прогнозировать в начале заболевания такое неблагоприятное для жизни больных осложнение, которым является СВС.

Безусловно, заслуживает внимания приведенный в таблице алгоритм диагностики вероятных осложнений течения МИ в остром периоде.

В заключение мы приводим результаты исследования, имевшего целью провести анализ причин

Таблица. Рекомендованные исследования для стратификации риска внезапной смерти после МИ

Исследования	Факторы риска
Данные анамнеза и результаты физикального обследования сердца и сосудов шеи	Заболевания сердца, почек или сахарный диабет в анамнезе; прием лекарственных средств, которые потенциально могут вызвать аритмию
Визуализация головного мозга (КТ с неконтрастным усилением или мультимодальная МРТ)	Ишемическое или геморрагическое повреждение мозга с вовлечением инсулы
Лабораторные исследования, в т.ч. определение уровня электролитов, глюкозы, креатинина и тропонина в сыворотке крови	Метаболический дисбаланс, повреждение миокарда
ЭКГ в 12 отведениях	Наследственные аритмогенные нарушения, приобретенное удлинение интервала QT
Мониторинг сердечных функций минимум в течение 24 ч после госпитализации; если результаты в пределах нормы – проведение холтеровского мониторирования (24 ч, 48 ч или длительная запись)	Пароксизмальная аритмия, патологическая вариабельность сердечного ритма
ЭхоКГ (трансторакальная, чреспищеводная или оба метода)	Нарушение систолической функции левого желудочка, кардиомиопатия

развития СВС на основании катamnестического наблюдения за пациентами, перенесшими МИ, в первые четыре года.

Были проанализированы истории болезни 203 пациентов после МИ (39% мужчин, 61% женщин) в возрасте 50-80 лет.

Среди больных, перенесших МИ, преобладали лица пожилого возраста: 50-60 лет – 45 (22%) больных, 61-70 лет – 63 (31%), 71-80 лет – 65 (32%), старше 80 лет – 30 (15%) пациентов.

Давность инсульта составила: 1-10 дней – у 53 (26%) больных, 11-30 дней – у 49 (24%), 1-6 мес у 24 (12%), 7-12 мес – у 24 (12%), 13-24 мес – у 28 (14%) и в отдаленном периоде заболевания (25-48 мес) – у 24 (12%) пациентов.

По локализации МИ преобладал каротидный сосудистый бассейн (правополушарных было 75 [37%] и левополушарных – 55 [27%] случаев). В вертебробазиллярном бассейне развились МИ у 73 (36%) больных. Ишемические инсульты были доминирующими в структуре острых нарушений мозгового кровообращения и составили 168 (83%) случаев.

Согласно наблюдениям, СВС развился у 36 (17,7%) пациентов. Он был связан с такими факторами, как: транстенториальное смещение – у шести (2,95%) больных; геморрагическая трансформация – у четырех (1,97%); повторные мозговые инсульты – у трех (1,47%), тромбоэмболия легочной артерии – у четырех (1,97%), инфаркт миокарда – у трех (1,47%), хроническая сердечная недостаточность – у восьми (3,94%), нарушение сердечного ритма – у двух (0,99%), другие – у шести (2,95%) пациентов.

Приведенный нами краткий статистический анализ позволил выделить две основные группы причин СВС: нейрогенные и кардиогенные. Несомненно, этот вопрос требует проведения дальнейших глубоких клинико-инструментальных исследований. Он также диктует необходимость организации конкретных профилактических мер для предупреждения развития подобного фатального осложнения.

Для профилактики СВС целесообразным является проведение следующих мероприятий:

- строгое соблюдение клинических протоколов лечения МИ;
- купирование болевого синдрома, прогрессирующего отека головного мозга;
- использование таких групп лекарственных препаратов, как кардиометаболиты, антиоксиданты, антигипоксанты.

## Выводы

Острый период МИ запускает каскад метаболических нарушений, а также нарушения центрального вегетативного контроля за функционированием кардиоваскулярной, респираторной и других систем организма с последующим развитием эндотоксикоза.

СВС после МИ является результатом сочетания кардиальной дисфункции, прогрессирующего поражения структур лимбико-ретикулярного комплекса, несостоятельности нового вегетативного гомеостаза.

Перспективные направления прогнозирования СВС заключаются в использовании МРТ, лабораторных биохимических тестов, ЭКГ и ЭхоКГ, выявлении генетических вариантов регуляции реполяризации сердца.

## Список использованной литературы

1. Боброва В.И. Нарушение дыхания при патологии нервной системы / В.И. Боброва, С.Н. Никифоров // Украинский неврологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 20-27.
2. Болезни нервной системы: руководство для врачей. Изд. третье, переработанное и дополненное / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М., 2003. – 457 с.
3. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М., 2000. – 624 с.
4. Гудкова В.В. Постинсультный период: патофизиологические процессы, клинические проявления и лечение / В.В. Гудкова, Л.В. Стаховская и др. // Фарматека. – 2006. – № 19. – С. 38-42.
5. Дубенко О.Е. Кардиальная дисфункция при остром мозговом инсульте / О.Е. Дубенко // Здоров'я України. – 2010. – № 21/1. – С. 79.

6. Козелкин А.А. Диагностика, лечение и профилактика мозговых инсультов: метод. пособие / А.А. Козелкин, В.И. Дарий, Л.А. Шевченко и др. – Запорожье., 2006. – 152 с.
7. Мироненко Т.В. Реабілітація пацієнтів після мозкових інсультів: метод. рекомендації / Т.В. Мироненко, В.В. Євтушенко, Г.М. Лошак та ін. – Луганськ., 2011. – 63 с.
8. Мироненко Т.В. Избранные вопросы ангионеврологии / Т.В. Мироненко, Ю.Н. Сорокин, П.Д. Бахтояров. – Луганск., 2008. – 286 с.
9. Мищенко Т.С. Вторичная профилактика ишемического мозгового инсульта / Т.С. Мищенко // Український медичний часопис. – 2001. – № 5 (25). – С. 216.
10. Мищенко Т.С. Осложнения восстановительного периода ишемического инсульта / Т.С. Мищенко «Основные направления фармакотерапии в неврологии» (Материалы XV Международной конференции 24-26 апреля 2013, г. Судак) / Под ред. С.М. Кузнецовой. – К., 2013. – С.10-14.
11. Парфенов В.А. Ишемический инсульт / В.А. Парфенов, Д.Р. Хасанова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 288 с.
12. Погорелов В.П. Постинсультные состояния отдаленного реабилитационного периода / В.П. Погорелов «Основные направления фармакотерапии в неврологии» (Материалы XV Международной конференции 24-26 апреля 2013, г. Судак) / Под ред. С.М. Кузнецовой. – К., 2013. – С. 29-35.
13. Путилина М.В. Нейропластичность как основа ранней реабилитации пациентов после инсульта / М.В. Путилина // Журн. неврологии и психиатрии. – 2011. – № 12, вып. 2. Инсульт. – С. 102-105.
14. Сон А.С. Характер вегетативных расстройств в остром периоде ишемического инсульта / А.С. Сон, Ю.А. Солодовникова // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 7 (37). – С. 98-104.
15. Сосудистые заболевания головного мозга: справочник / Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. – М.: Миклош., 2010. – 200 с.
16. Суслина З.А. Современное состояние и перспективы кардионеврологии / З.А. Суслина, А.В. Фоякин и др. // Практическая ангиология. – 2009. – № 1. – С. 12-15.
17. Стулин И.Д. Современная клинично-инструментальная диагностика смерти мозга / И.Д. Стулин, М.В. Синкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – № 1. – С. 57-64.
18. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Гострі порушення мозкового кровообігу. Ішемічний інсульт. – К., 2012. – 76 с.
19. Фоякин А.В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина, З.А. Суслина. – СПб.: Инкрат., 2005. – 290 с.
20. Фоякин А.В. Вегетативная регуляция сердца и риск кардиальных осложнений при ишемическом инсульте / А.В. Фоякин, Е.В. Самохвалова, Л.А. Гераскина // Практическая ангиология. – 2008. – № 5 (16). – С. 26.
21. Afsar N. Acute stroke increased qt dispersion in patients without know cardiac diseases / N. Afsar, A.S. Fak et al. // J. Arch Neurol. – 2003. – V. 60. – P. 346-50.
22. Camm A.J. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology / A.J. Camm, P. Kirchhof et al. // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369-2429.
23. Carter A.B. Hypotensive therapy in stroke survivors / A.B. Carter // Lancet. – 1970. – V. 295. – P. 485-489.
24. Chaela J.A., Ezzeddine M.A., Davis L., Warach S. Myocardial injury in acute stroke / J.A. Chaela, M.A. Ezzeddine, L. Davis, S. Warach // Neurocrit Care. – 2004. – V. 1. – P. 343-46.
25. Chugh S. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study / S. Chugh, K. Reinier, T. Singh // Circulation. – 2009 – V. 119. – P. 663-70.
26. Colivicchi F. Cardiac anatomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement / F. Colivicchi, A. Bassi, M. Santini et al. // Stroke. – 2004. – V. 35. – P. 2094-98.
27. Di Angelantonio E. Prognostic significance of admission levels of troponin T in patients with acute ischaemic stroke / E. Di Angelantonio, M. Fiorelli, D. Toni et al. // J. NeurolNeurosurg Psychiatry. – 2005. – V. 76. – P. 76-81.
28. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: a Guideline From the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups (2007) (AHA/ASA, 2007).
29. Hilz M.J. Quantitative studies of autonomic function / M.J. Hilz, M. Dutsch // Musclt Nerve. – 2006. – V. 33. – P. 6-20.
30. McDermott M.M. ST segment depression detected by continuous electrocardiography in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack / M.M. McDermott, F. Lefevre, M. Aron et al. // J. Stroke. – 1994. – V. 25. – P. 1820-24.
31. Mulcahy J. Electrocardiogram QT interval increases patients in acute stroke / J. Mulcahy, P. Johnson et al. // J. Cerebrovasc. Dis. – 2010. – V. 29. – P. 178-80.
32. Nieuwboer A. Stroke location and association with fatal cardiac outcomes / A. Nieuwboer, R. Dometal // Stroke. – 2001. – V. 25. – P. 356-89.
33. Rincon F. Stroke location and association with fatal cardiac outcomes / F. Rincon, M. Dhamoon et al. // J. Stroke. – 2008. – V. 39. – P. 2425-31.
34. Robinson T.G. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke / T.G. Robinson, S.L. Dawson et al. // Stroke. – 2003. Mar. – V. 34 (3). – P. 705-12.
35. Sander D. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke / D. Sander, K. Winbeck et al. // J. Neurology. – 2001. – V. 57. – P. 833-38.
36. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN118, 2010). Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. A national clinical guideline (2010) (SIGN118, 2010).
37. Silver F.L. Early mortality following stroke: a prospective review/ F.L. Silver, J.W. Norris et al. // Stroke. – 1984. – V. 15. – P. 492-96.
38. Song H.S. Cardiac troponin T elevation after stroke: relationships between elevated serum troponin T, stroke location, and prognosis / H.S. Song, J.H. Back, D.K. Jin // J. Clin Neurol. – 2008. – V. 4. – P. 75-83.
39. Soros P. Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke / P. Soros, V. Hachinski // Lancet Neurol. – 2012. – V. 11 (2). – P. 179-88.
40. Soros P. Functional brain imaging of swallowing: an activation likelihood estimation meta-analysis / P. Soros, Y. Inamoto, R.E. Martin // Hum Brain Mapp. – 2009. – V. 30. – P. 2426-39.
41. Straus S.M. Non-cardiac QT c-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death / S.M. Straus, M.C. Sturkenboom, G.S. Bleumink // Eur Heart. – 2006. – V. 26. – P. 2007-12.
42. Tu J.V. Reducing the global burden of stroke: INTERSTROKE/ J.V. Tu // Lancet. – 2010. – V. 376. – P. 74-75.
43. Wong K.Y. Long QT c predict future cardiac death in stroke survivors / K.Y. Wong, R.S. MacWalter, D. Douglas // J. Heart. – 2003. – V. 89. – P. 377-81.
44. Yap Y.G. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes / Y.G. Yap, A.J. Camm // Heart. – 2003. – V. 89. – P. 1363-72.

# Руководство ACCF/АНА по ведению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (2013)\*

*Предлагаем вашему вниманию краткий обзор обновленных рекомендаций Фонда Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology Foundation, ACCF) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА) по ведению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМсST).*

**Д**анные практические рекомендации предназначены для помощи медицинским работникам в принятии клинических решений; они содержат методы диагностики и лечения, приемлемые для пациентов в большинстве случаев. Рекомендации составлены с учетом принятых АНА и ACCF классов и уровней доказательности (УД), включая новое дополнение к указанной методологии – разделение рекомендации класса III на «нет пользы» и «вред» для пациента.

Особый акцент сделан на последних достижениях в реперфузионной терапии, организации региональных систем оказания помощи, алгоритме транспортировки пациентов, антитромботической терапии и вторичной профилактики ИМ.

## 2. Возникновение ИМ: рекомендации

### 2.1. Региональные системы по уходу за пациентами с ИМсST, реперфузионная терапия и «терапевтические окна» в лечении (схема).

#### Класс I

1. Необходимо повсеместно создавать и поддерживать функционирование региональных систем помощи пациентам с ИМсST, которые включают оценку и постоянное улучшение качества оказания неотложной медицинской помощи и медицинских услуг в лечебных учреждениях (УД В).

2. Пациентам с симптомами ИМсST рекомендуется снятие электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях сотрудниками неотложной медицинской помощи на этапе первого обращения за медицинской помощью (УД В).

3. Реперфузионную терапию следует проводить всем пациентам с ИМсST при появлении симптомов в течение последних 12 ч (УД А).

4. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) – это рекомендуемый метод восстановления кровообращения при условии своевременного его выполнения опытным специалистом (УД А).

5. Доставка пациентов с ИМсST бригадой скорой медицинской помощи непосредственно в больницу с возможностью проведения ЧКВ является рекомендуемой стратегией сортировки больных, причем период от первого обращения за медицинской помощью до прибытия пациента в больницу должен составлять ≤ 90 мин (УД В).

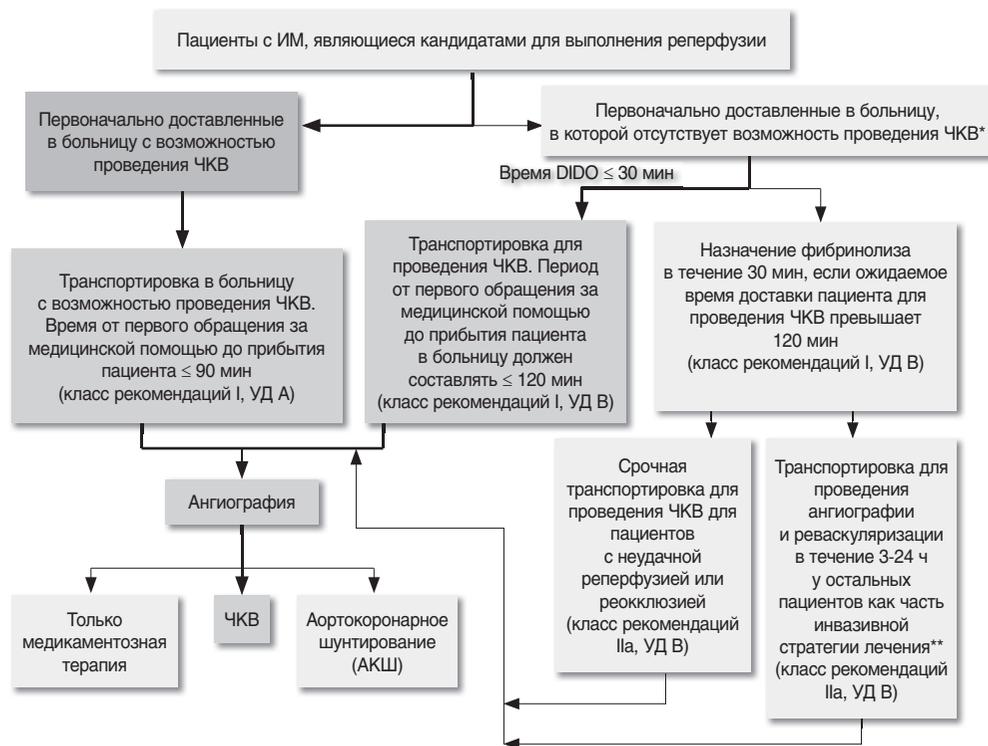
6. Немедленная доставка в больницу с проведением ЧКВ является рекомендуемой стратегией распределения пациентов с ИМсST, которые изначально прибыли или были транспортированы в больницу, где не выполняют это вмешательство, причем время от первого обращения за медицинской помощью до прибытия пациента в больницу должно составлять ≤ 120 мин (УД В).

7. Пациентам с ИМсST в больнице, в которой невозможно выполнение ЧКВ, при отсутствии противопоказаний необходимо проводить фибринолитическую терапию, в случае если ожидаемое время от первого обращения за медицинской помощью до прибытия пациента в учреждение с возможностью проведения ЧКВ превышает 120 мин (УД В).

8. В случае если фибринолитическая терапия показана или выбрана как основная стратегия реперфузии, ее необходимо выполнить в течение первых

\* С полной версией руководства вы можете ознакомиться на сайте Американской коллегии кардиологов: <http://content.onlinejacc.org>.

Схема. Реперфузионная терапия у пациентов с ИМсСТ



Жирными стрелками и темным цветом ячеек обозначены предпочтительные стратегии лечения. Выполнение ЧКВ при ИМ продиктовано наличием анатомически благоприятного для вмешательства варианта стеноза.

\* Пациенты с кардиогенным шоком или тяжелой сердечной недостаточностью (СН), изначально поступившие в больницу, где невозможно выполнение ЧКВ, как можно скорее должны быть транспортированы для проведения катетеризации сердца и реваскуляризации независимо от времени, прошедшего с начала развития симптомов ИМ (класс I, УД В).

\*\* Ангиографию и реваскуляризацию не следует проводить в течение первых 2-3 ч после начала фибринолитической терапии.

DIDO – промежуток времени (door-in – door-out).

30 мин по прибытии пациента в больницу (УД В). Предлагаемые в пунктах 5-8 «терапевтические окна» являются системными целями, однако в каждом конкретном случае все усилия должны быть направлены на то, чтобы провести реперфузионную терапию как можно быстрее.

#### Класс IIa

Проведение реперфузионной терапии целесообразно для пациентов с ИМсСТ и появлением симптомов заболевания в течение последних 12-24 ч, имеющих также клинические и/или ЭКГ-признаки продолжающейся ишемии. ЧКВ является предпочтительной стратегией лечения этой категории больных (УД В).

### 2.2. Клиническая оценка и ведение пациентов с ИМсСТ и внебольничной остановкой сердца

#### Класс I

1. У пациентов в коме с ИМсСТ и внебольничной остановкой сердца, вызванной фибрилляцией желудочков или желудочковой тахикардией без пульса, в т.ч. и у больных, которым проводят первичное ЧКВ, необходимо как можно быстрее начать терапевтическую гипотермию (УД В).

2. Немедленное проведение ангиографии и ЧКВ должно быть выполнено у реанимированных пациентов с внебольничной остановкой сердца при наличии у них признаков ИМсСТ на ЭКГ (УД В).

## 3. Реперфузионная терапия в больнице с возможностью выполнения ЧКВ: рекомендации

### 3.1. Первичное ЧКВ у пациентов с ИМсСТ (резюме рекомендаций из этого раздела приведено в таблице 2)

#### Класс I

1. Первичное ЧКВ необходимо выполнять пациентам с ИМсСТ и симптомами ишемии миокарда продолжительностью < 12 ч (УД А).

2. Первичное ЧКВ следует проводить больным с ИМсСТ и симптомами ишемии миокарда продолжительностью < 12 ч, которые имеют противопоказания к фибринолитической терапии, независимо от времени задержки от первого обращения за медицинской помощью (УД В).

3. Первичное ЧКВ необходимо выполнять пациентам с ИМсСТ и кардиогенным шоком или острой тяжелой СН независимо от времени задержки от начала развития симптомов ИМ (раздел 8.1) (УД В).

#### Класс IIa

Первичное ЧКВ целесообразно проводить у больных с ИМсСТ, в случае если имеются клинические и/или ЭКГ-признаки текущей ишемии от 12 до 24 ч после появления симптомов (УД В).

Таблица 2. Первичное ЧКВ у пациентов с ИМсСТ

Показания	Класс рекомендаций	УД
Симптомы ишемии миокарда продолжительностью < 12 ч	I	A
Симптомы ишемии миокарда продолжительностью < 12 ч и наличие противопоказаний к фибринолитической терапии независимо от времени задержки от первичного обращения за медицинской помощью	I	B
Кардиогенный шок или острая тяжелая СН независимо от времени задержки от начала ИМ	I	B
Признаки текущей ишемии от 12 до 24 ч после появления симптомов	IIa	B
ЧКВ на не связанной с инфарктом артерии у гемодинамически стабильных пациентов	III: вред	B

**Класс III: вред**

Первичное ЧКВ нельзя выполнять на не связанной с инфарктом артерии у гемодинамически стабильных пациентов с ИМсСТ (УД В).

**3.2. Аспирационная тромбэктомия****Класс IIa**

Проведение ручной аспирационной тромбэктомии целесообразно у пациентов, которые проходят первичное ЧКВ (УД В).

**3.3. Использование стентов у пациентов с ИМсСТ****Класс I**

1. Установка стентов (непокрытых металлических или с лекарственным покрытием) является одним из наиболее успешных методов реперфузии при первичном ЧКВ для пациентов с ИМсСТ (УД А).

2. Непокрытые металлические стенты (НМС) следует использовать у пациентов с высоким риском развития кровотечения, неспособных принимать антиагреганты на протяжении 1 года, или с ожидаемыми инвазивными или хирургическими процедурами в следующем году (УД С). Также у данной категории больных возможно выполнение баллонной ангиопластики без установки стента.

**Класс III: вред**

Стенты с лекарственным покрытием (СЛП) не должны использоваться при первичном ЧКВ у пациентов с ИМсСТ, которые не могут переносить или соблюдать длительный курс двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) в связи с повышением риска тромбоза стента при преждевременном прекращении приема одного или обоих препаратов (УД В). Также у данной группы пациентов может использоваться баллонная ангиопластика без установки стента.

**3.4. Антиагрегантная терапия для поддержки первичного ЧКВ при ИМсСТ (резюме рекомендаций из этого раздела см. в таблице 3)****Класс I**

1. Аспирин в дозе 162-325 мг необходимо назначать до проведения первичного ЧКВ (УД В).

2. Прием аспирина следует продолжать и после выполнения ЧКВ (УД А).

3. Нагрузочная доза ингибитора рецепторов P2Y<sub>12</sub> должна быть дана как можно раньше или во время проведения первичного ЧКВ у пациентов с ИМсСТ. Возможно применение следующих препаратов:

- а) клопидогрел – 600 мг (УД В) или
- б) прасугрел – 60 мг (УД В), или
- в) тикагрелор – 180 мг (УД В).

4. Поддерживающую терапию ингибиторами рецепторов P2Y<sub>12</sub> у пациентов с ИМсСТ, которым был установлен стент (НМС или СЛП), следует проводить на протяжении 1 года, используя следующие дозы препаратов:

- а) клопидогрел – 75 мг ежедневно (УД В) или
- б) прасугрел – 10 мг ежедневно (УД В), или
- в) тикагрелор – 90 мг дважды в день (УД В); при использовании этого препарата поддерживающая доза аспирина должна составлять 81 мг ежедневно.

**Класс IIa**

1. После ЧКВ предпочтительнее использовать поддерживающую дозу аспирина 81 мг/сут, чем более высокие дозы (УД В).

2. Целесообразно начинать лечение с внутривенного применения антагонистов IIb/IIIa гликопротеиновых (ГП) рецепторов тромбоцитов абциксимаба (УД А), высоких болюсных доз тирофибана (УД В) или двойного болюса эптифибатида (УД В) при выполнении первичного ЧКВ (с или без установки стента или предварительного приема клопидогрела) у отдельных пациентов с ИМсСТ, получающих нефракционированный гепарин (НФГ).

**Класс IIb**

1. Пациентам с ИМсСТ, которым намереваются проводить первичное ЧКВ, целесообразно вводить внутривенно антагонисты IIb/IIIa ГП-рецепторов тромбоцитов под лабораторным контролем (например при оказании скорой помощи, в отделении неотложной помощи) (УД В).

2. Целесообразно назначать абциксимаб внутрикоронарно пациентам с ИМсСТ, которым проводят первичное ЧКВ (УД В).

3. Продолжение применения ингибитора рецепторов P2Y<sub>12</sub> > 1 года может рассматриваться у пациентов, которым был установлен СЛП (УД С).

Таблиця 3. Дополнительная анти тромботическая терапия для поддержки реперфузии после первичного ЧКВ

Препарат и дозировка	Класс рекомендаций	УД
<b>Антиагрегантная терапия</b>		
<b>Аспирин:</b>		
• 162-325 мг – нагрузочная доза перед процедурой	I	B
• 81-325 мг – суточная поддерживающая доза (постоянно)*	I	A
• 81 мг/сут является предпочтительной поддерживающей дозой*	IIa	B
<b>Ингибиторы P2Y<sub>12</sub></b>		
Нагрузочные дозы:		
• клопидогрел – 600 мг как можно раньше или при выполнении ЧКВ	I	B
• прасугрел – 60 мг как можно раньше или при выполнении ЧКВ	I	B
• тикагрелор – 180 мг как можно раньше или при выполнении ЧКВ	I	B
Поддерживающие дозы и длительность лечения		
При установке СЛП – продолжать терапию в течение 1 года, используя следующие дозы препаратов:	I	B
• клопидогрел – 75 мг/сут	I	B
• прасугрел – 10 мг/сут	I	B
• тикагрелор – 90 мг дважды в сутки*	I	B
При установке НМС**:		
• клопидогрел – 75 мг/сут	I	B
• прасугрел – 10 мг/сут	I	B
• тикагрелор – 90 мг дважды в сутки*	I	B
При установке СЛП:		
• продолжение терапии клопидогрелем, прасугрелем или тикагрелором* > 1 года	IIb	C
• у пациентов с ИМсСТ с перенесенным инсультом или ТИА: прасугрел	III: вред	B
Антагонисты IIb/IIIa ГП-рецепторов тромбоцитов в/в в сочетании с НФГ или бивалирудином у соответствующих пациентов:		
• абциксимаб: 0,25 мг/кг в/в болюсно, а затем 0,125 мкг/кг/мин (до 10 мкг/мин)	IIa	A
• тирофибан (высокая ударная доза): 25 мкг/кг в/в болюсно, затем 0,15 мкг/кг/мин (у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин – уменьшить инфузию на 50%)	IIa	B
• эптифибатид (двойной болюс): 180 мкг/кг в/в болюсно, затем 2 мкг/кг/мин; второй болюс в дозе 180 мкг/кг вводят через 10 мин после первого (у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин – уменьшить инфузию на 50%, а также избегать использования этого препарата у лиц, находящихся на гемодиализе)	IIa	B
• предварительное внутривенное введение антагониста IIb/IIIa ГП-рецепторов тромбоцитов под лабораторным контролем перед катетеризацией	IIb	B
• внутрикoronарное болюсное введение абциксимаба в дозе 0,25 мг/кг	IIb	B

Продолжение таблицы 3

Препарат и дозировка	Класс рекомендаций	УД
<b>Антикоагулянтная терапия</b>		
• Нефракционированный гепарин:		
– с антагонистом IIb/IIIa ГП-рецепторов тромбоцитов назначается в дозе 50-70 МЕ/кг в/в болюсно для достижения терапевтических уровней АВС***	I	C
– при отсутствии антагонистов IIb/IIIa ГП-рецепторов тромбоцитов назначается в дозе 70-100 МЕ/кг болюсно для достижения терапевтических уровней АВС****	I	C
• Бивалирудин: 0,75 мг/кг в/в болюсно, затем 1,75 мг/кг/ч капельно. Дополнительное болюсное введение (0,3 мг/кг) может проводиться в случае необходимости:		
– уменьшить инфузию до 1 мг/кг/ч при клиренсе креатинина < 30 мл/мин	I	B
– предпочтительнее, чем НФГ с антагонистом IIb/IIIa ГП-рецепторов тромбоцитов у пациентов с высоким риском кровотечения	IIa	B
• Фондапаринукс: не рекомендуется в качестве единственного антикоагулянта для первичного ЧКВ	III: вред	B

\* Рекомендуемая поддерживающая доза аспирина для использования с тикагрелором составляет 81 мг/сут.

\*\* Баллонная ангиопластика без стентирования может быть использована у отдельных пациентов с ИМсСТ. Целесообразным является назначение им ингибиторов P2Y<sub>12</sub> в соответствии с рекомендациями, приведенными для НМС (УД C).

\*\*\* Рекомендуемое АВС при терапии антагонистами IIb/IIIa ГП-рецепторов тромбоцитов составляет 200-250 с.

\*\*\*\* Рекомендуемое АВС при незапланированном лечении антагонистами IIb/IIIa ГП-рецепторов тромбоцитов составляет 250-300 с (устройство НемоТес) или 300-350 с (устройство Немочрон).

### Класс III: вред

Прасугрел не следует назначать пациентам с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе (УД B).

### 3.5. Антикоагулянтная терапия для поддержки первичного ЧКВ

#### Класс I

1. Для пациентов с ИМсСТ, которым проводится первичное ЧКВ, рекомендуются следующие схемы поддерживающей антикоагулянтной терапии:

а) НФГ с дополнительным болюсным введением при необходимости для поддержания терапевтических уровней активированного времени свертывания (АВС) с учетом того, был ли назначен антагонист IIb/IIIa ГП-рецепторов тромбоцитов (УД C) или

б) бивалирудин, независимо от предварительного применения НФГ (УД B).

#### Класс IIa

У пациентов с ИМсСТ, которым проводят ЧКВ, при высоком риске возникновения кровотечения следу-

ет отдавать предпочтение монотерапии бивалирудином перед комбинацией НФГ и антагониста IIb/IIIa ГП-рецепторов тромбоцитов (УД B).

#### Класс III: вред

Фондапаринукс не следует использовать в качестве единственного антикоагулянта для поддержки первичного ЧКВ из-за риска тромбоза катетера (УД B).

### 4. Реперфузионная терапия в больнице без возможности проведения ЧКВ: рекомендации

**4.1. Фибринолитическая терапия в случае, когда предполагаемое время задержки от первого обращения за медицинской помощью до проведения первичного ЧКВ составляет ≤ 120 мин (табл. 4).**

#### Класс I

При отсутствии противопоказаний фибринолитическую терапию следует проводить пациентам с ИМсСТ

**Таблица 4. Показания к фибринолитической терапии при задержке > 120 мин от первого обращения за медицинской помощью до времени проведения первичного ЧКВ**

Показания	Класс рекомендаций	УД
Симптомы ишемии миокарда продолжительностью < 12 ч	I	A
Признаки текущей ишемии от 12 до 24 ч после появления симптомов и большая зона миокарда, находящаяся под риском гемодинамической нестабильности	IIa	C
Депрессия сегмента ST, за исключением подозрения заднего (нижне-базального) ИМ или при наблюдаемой элевации сегмента ST в отведении aVR	III: вред	B

и появлением симптомов ишемии в течение предыдущих 12 ч, когда предполагается, что первичное ЧКВ не может быть выполнено в течение 120 мин после первого обращения за медицинской помощью (УД А).

**Класс IIa**

При отсутствии противопоказаний и невозможности выполнения ЧКВ фибринолитическую терапию целесообразно назначать пациентам с ИМсСТ при наличии клинических и/или ЭКГ-признаков продолжающейся ишемии на протяжении 12-24 ч от появления симптомов, а также большой зоны миокарда, находящейся под риском гемодинамической нестабильности (УД С).

**Класс III: вред**

Фибринолитическая терапия не должна осуществляться у пациентов с депрессией сегмента ST, за ис-

ключением случаев, когда подозревается истинный задний (нижне-базальный) ИМ или когда наблюдается элевация сегмента ST в отведении aVR (УД B).

**4.2. Дополнительная антитромботическая терапия при фибринолизе (табл. 5)**

**4.2.1. Антитромбоцитарная терапия и фибринолиз**  
**Класс I**

1. Аспирин (нагрузочная доза 162-325 мг) и клопидогрел (нагрузочная доза: 300 мг – для пациентов ≤ 75 лет, 75 мг – для пациентов > 75 лет) назначают лицам с ИМсСТ, которые получают фибринолитики (УД А).

2. Прием аспирина следует продолжать постоянно (УД А), а клопидогрела (75 мг/сут) – как минимум на протяжении 14 дней (УД А) и до 1 года (УД С) у пациентов с ИМсСТ, которые получают фибринолитики.

**Таблица 5. Дополнительная антитромботическая терапия для поддержки реперфузии при фибринолизе**

Препарат и дозировка	Класс рекомендаций	УД
<b>Антиагрегантная терапия</b>		
• Аспирин:		
– 162-325 мг – нагрузочная доза	I	A
– 81-325 мг – суточная поддерживающая доза (постоянно)	I	A
– 81 мг/сут является предпочтительной поддерживающей дозой	IIa	B
• Ингибиторы P2Y <sub>12</sub> : клопидогрел:		
– возраст ≤ 75 лет: нагрузочная доза – 300 мг, затем 75 мг/сут в течение не менее 14 сут и до 1 года при отсутствии кровотечения	I I	A (14 дней) C (до 1 года) A (14 дней) C (до 1 года)
– возраст > 75 лет: нет нагрузочной дозы, назначают 75 мг, затем 75 мг/сут в течение не менее 14 сут и до 1 года при отсутствии кровотечения	I I	A A (14 дней) C (до 1 года)
<b>Антикоагулянтная терапия</b>		
• НФГ:		
– начальный болюс 60 МЕ/кг (максимум 4000 МЕ) в/в, в дальнейшем – в/в инфузия из расчета 12 МЕ/кг/ч (максимум 1000 МЕ) с удержанием АЧТВ в пределах от 1,5 до 2 нормальных значений (примерно 50-70 с), в течение 48 ч или до реваскуляризации	I	C
• Эноксапарин:		
– если возраст пациента < 75 лет: 30 мг в/в болюсно, а затем в течение 15 мин – 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч (максимум 100 мг в течение первых 2 введений)	I	A
– если возраст ≥ 75 лет: 0,75 мг/кг подкожно каждые 12 ч (максимально 75 мг в течение первых 2 введений)		
– независимо от возраста, если клиренс креатинина < 30 мл/мин: 1 мг/кг подкожно каждые 24 ч		
– продолжительность: на протяжении 8 дней госпитализации или до реваскуляризации		
• Фондапаринукс:		
– начальная доза 2,5 мг в/в, затем 2,5 мг подкожно ежедневно, начиная со следующего дня, на протяжении срока госпитализации (до 8 дней) или до реваскуляризации	I	B
– противопоказан при клиренсе креатинина < 30 мл/мин		

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

**Класс IIa**

После фибринолитической терапии целесообразно использовать поддерживающую дозу аспирина 81 мг/сут (УД В).

**4.2.2. Антикоагулянтная терапия и фибринолиз**  
**Класс I**

1. Пациенты с ИМсСТ, которым выполняют реперфузию с помощью фибринолитической терапии, должны получать антикоагулянты в течение минимум 48 ч и желательно до 8 сут стационарного лечения или до восстановления кровообращения (УД А). Рекомендуются схемы:

а) НФГ назначают с учетом веса пациента внутривенно болюсно и в виде инфузии, допуская удлинение АЧТВ в 1,5-2,0 раза по сравнению с нормой, в течение 48 ч или до восстановления кровообращения (УД С);

б) эноксапарин назначают в соответствии с возрастом, весом и уровнем клиренса креатинина – вводят внутривенно болюсно с последующей 15-минутной подкожной инъекцией – на период до 8 сут стационарного лечения или до восстановления кровообращения (УД А) или

в) фондапаринукс: вводят начальную дозу внутривенно, а затем в течение 24 ч ежедневно подкожные инъекции, если клиренс креатинина составляет > 30 мл/мин; курс стационарного лечения – до 8 сут или до восстановления кровообращения (УД В).

**4.3. Транспортировка пациентов в стационар с возможностью выполнения ЧКВ после проведения фибринолитической терапии****4.3.1. Перевод пациентов с ИМсСТ в больницу с возможностью выполнения ЧКВ для коронарной ангиографии после фибринолиза (табл. 6)**

**Таблица 6. Показания к проведению ангиографии после фибринолитической терапии**

Показание	Класс рекомендаций	УД
Кардиогенный шок или тяжелая острая СН независимо от времени задержки от начала ИМ	I	B
Неудачное проведение реперфузии или реокклюзии	IIa	B
В рамках инвазивной стратегии лечения у стабильных* пациентов с ЧКВ между 3 и 24 ч после успешного фибринолиза	IIa	B

\* Хотя индивидуальные особенности отличаются, клиническая стабильность определяется отсутствием низкой фракции выброса (ФВ), гипотензии, стойкой тахикардии, очевидного шока, полноценной желудочковой или симптоматической суправентрикулярной тахикардии и спонтанной рецидивирующей ишемии.

**Класс I**

Немедленный перевод в больницу с возможностью выполнения ЧКВ для коронарной ангиографии рекомендуется соответствующим пациентам с ИМсСТ, у которых развивается кардиогенный шок или острая СН, независимо от времени возникновения ИМ (УД В).

**Класс IIa**

1. Ургентный перевод в больницу с возможностью проведения ЧКВ для коронарной ангиографии является целесообразным для пациентов с ИМсСТ, у которых есть признаки неудачной реперфузии или реокклюзии после фибринолиза (УД В).

2. Перевод в больницу с возможностью проведения ЧКВ для коронарной ангиографии является целесообразным для лиц с ИМсСТ после фибринолиза даже при стабильной гемодинамике и наличии клинических признаков успешной реперфузии. Ангиография может быть выполнена, как только это будет технически возможно в принимающей больнице, а в идеале – в течение 24 ч, за исключением первых 2-3 ч после проведения фибринолиза (УД В).

**5. Отсроченные инвазивные процедуры: рекомендации****5.1. Коронарная ангиография у пациентов, которым первоначально проводился фибринолиз или у которых не выполнялась реперфузия (табл. 7).**

**Таблица 7. Показания для коронарной ангиографии у пациентов, которым выполняли фибринолиз или которым не проводили реперфузионную терапию**

Показание	Класс рекомендаций	УД
Кардиогенный шок или тяжелая острая СН, которые развиваются после первичного обследования	I	B
Умеренный или высокий риск по результатам неинвазивных методов обследования при выписке	I	B
Спонтанная или легко провоцируемая ишемия миокарда	I	C
Неудачная реперфузия или реокклюзия после фибринолитической терапии	IIa	B
У стабильных пациентов после успешного фибринолиза, перед выпиской, в идеале – от 3 до 24 ч	IIa	B

**Класс I**

Катетеризация сердца и коронарная ангиография с намерением выполнить реваскуляризацию должны быть проведены после ИМсСТ у пациентов с любым из следующих показаний:

а) кардиогенный шок или острая тяжелая СН, которые развиваются после первичного обследования (УД В);

б) умеренный или высокий риск по результатам неинвазивных методов обследования при выписке (УД В) или

в) ишемия миокарда, спонтанная или спровоцированная минимальной нагрузкой во время госпитализации (УД С).

**Класс Іа**

1. Коронарография с намерением выполнить реваскуляризацию целесообразна у пациентов с признаками неудачной реперфузии или реокклюзии после фибринолитической терапии. Ангиография может быть выполнена, как только это будет технически осуществимо (УД В).

2. Коронарографию следует выполнять перед госпитализацией у стабильных пациентов с ИМсСТ после успешной фибринолитической терапии, как только это будет технически осуществимо, в идеальном случае – в течение 24 ч, за исключением первых 2-3 ч после проведения фибринолиза (УД В).

### 5.2. ЧКВ на инфаркт-обуславлюющей артерии у пациентов, которым первоначально выполняли фибринолиз или которым не проводили реперфузионную терапию (табл. 8)

**Таблица 8. Показания к проведению ЧКВ на инфаркт-обуславлюющей артерии у больных, которым выполняли фибринолиз или которым не проводили реперфузионную терапию**

Показание	Класс рекомендаций	УД
Кардиогенный шок или тяжелая острая СН	I	В
Умеренный или высокий риск по результатам неинвазивных методов обследования при выписке	I	С
Спонтанная или легко провоцируемая ишемия миокарда	I	С
Неудачная реперфузия или реокклюзия после фибринолитической терапии (как можно раньше)	IIa	В
У стабильных пациентов после успешного фибринолиза, в идеале в промежуток времени от 3 и до 24 ч	IIa	В
У стабильных пациентов > 24 ч после успешного фибринолиза	IIb	В
Отсроченное ЧКВ на коронарной артерии с тотальной окклюзией у стабильных пациентов > 24 ч после начала ИМсСТ	III: нет пользы	В

**Класс I**

ЧКВ на коронарной артерии с анатомически значимым стенозом должно быть выполнено у пациентов с анатомически благоприятным вариантом и любым из следующих показаний:

- а) кардиогенный шок или острая тяжелая СН (УД В);
- б) умеренный или высокий риск по результатам неинвазивных методов обследования при выписке (УД С) или
- в) ишемия миокарда, спонтанная или спровоцированная минимальной нагрузкой во время госпитализации (УД С).

**Класс Іа**

1. Задержка проведения ЧКВ возможна у пациентов с ИМсСТ и признаками неудачной реперфузии

или реокклюзии после фибринолитической терапии. ЧКВ может быть выполнено, как только это становится технически возможно в принимающей больнице (УД В).

2. Задержка проведения ЧКВ на артерии со значительным стенозом возможна у стабильных пациентов с ИМсСТ после фибринолитической терапии. ЧКВ может быть выполнено, как только это будет технически возможно в принимающей больнице, в идеале – в течение 24 ч, за исключением первых 2-3 ч после введения фибринолитиков (УД В).

**Класс ІІb**

Задержка проведения ЧКВ на коронарной артерии со значительным стенозом > 24 ч после ИМсСТ может рассматриваться как часть инвазивной стратегии лечения у стабильных пациентов (УД В).

**Класс ІІІ: никакой пользы**

Отсроченное ЧКВ на коронарной артерии с полной окклюзией продолжительностью > 24 ч после начала ИМсСТ не должно выполняться у бессимптомных пациентов с 1-2 сосудистыми заболеваниями, если они гемодинамически и электрически стабильны и не имеют признаков тяжелой ишемии (УД В).

### 5.3. ЧКВ на не связанной с инфарктом артерии до выписки из больницы

**Класс I**

ЧКВ на не связанной с инфарктом артерии должно проводиться в другое время, отдельно от первичного ЧКВ у пациентов, имеющих спонтанные симптомы ишемии миокарда (УД С).

**Класс Іа**

Проведение ЧКВ на не связанной с инфарктом артерии целесообразно в другое время, отдельно от первичного ЧКВ, у пациентов с умеренным и высоким риском по результатам неинвазивных методов исследования (УД В).

### 5.4. Дополнительная антитромботическая терапия для поддержки отсроченного ЧКВ после фибринолитической терапии (табл. 9)

#### 5.4.1. Антиагрегантная терапия для поддержки ЧКВ после фибринолиза

**Класс I**

1. После ЧКВ прием аспирина следует продолжать постоянно (УД А).

2. Клопидогрель необходимо принимать следующим образом:

- а) 300 мг (нагрузочная доза) необходимо назначать до или во время проведения ЧКВ пациентам, которые до этого не получали нагрузочной дозы и которые проходят ЧКВ в течение 24 ч после проведения фибринолиза (УД С);
- б) 600 мг (нагрузочная доза) рекомендовано принимать до или во время проведения ЧКВ пациентам, которые до этого не получали нагрузочной дозы и которые проходят ЧКВ более чем через 24 ч после проведения фибринолиза (УД С) и
- в) 75 мг ежедневно необходимо назначать после ЧКВ (УД С).

Таблица 9. Дополнительная антитромботическая терапия для поддержки ЧКВ после фибринолитической терапии

Препарат и дозировка	Класс рекомендаций	УД
<b>Антиагрегантная терапия</b>		
Аспирин:		
• 162-325 мг – нагрузочная доза, назначаемая вместе с фибринолитиком (до проведения ЧКВ)	I	A
• 81-325 мг – суточная поддерживающая доза после проведения ЧКВ (постоянно)*	I	A
• 81 мг/сут является предпочтительной поддерживающей дозой*	Ia	B
Ингибиторы P2Y <sub>12</sub>		
Нагрузочные дозы		
Для пациентов, получавших нагрузочную дозу клопидогреля и фибринолитическую терапию: продолжать прием клопидогреля по 75 мг ежедневно без дополнительной нагрузочной дозы	I	C
Для пациентов, не получавших нагрузочной дозы клопидогреля:		
• если ЧКВ проводилось ≤ 24 ч после фибринолиза – 300 мг клопидогреля до или во время проведения ЧКВ	I	C
• если ЧКВ проводилось > 24 ч после фибринолиза – 600 мг клопидогреля до или во время проведения ЧКВ	I	C
• если ЧКВ проводилось > 24 ч после терапии фибрин-специфическим агентом или > 48 ч после применения фибрин-неспецифическим агентом – 60 мг прасугреля во время проведения ЧКВ	Ia	B
Для пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе: прасугрель	III: вред	B
Поддерживающие дозы и длительность лечения		
• При установке СЛП – продолжать терапию в течение 1 года, используя следующие дозы препаратов:		
– клопидогрель – 75 мг/сут	I	C
– прасугрель – 10 мг/сут	Ia	B
• При установке НМС*: продолжать терапию в течение 1 года, используя следующие дозы препаратов:		
– клопидогрель – 75 мг/сут	I	C
– прасугрель – 10 мг/сут	Ia	B
Нефракционированный гепарин		
• Продолжать терапию НФГ на протяжении ЧКВ, вводя дополнительно в/в болюсно при необходимости, поддерживая необходимые уровни АВС, в зависимости от приема антагонистов IIb/IIIa ГП-рецепторов**	I	C
• Продолжать вводить эноксапарин на протяжении ЧКВ:		
– не назначать дополнительно препарат, если предыдущая его доза была введена < 8 ч назад	I	B
– 0,3 мг/кг в/в болюсно, если предыдущая доза была введена 8-12 ч назад		
• Фондапаринукс: не рекомендуется в качестве единственного антикоагулянта для первичного ЧКВ	III: вред	C

\* Баллонную ангиопластику без стентирования можно использовать у отдельных пациентов. Целесообразно назначить терапию ингибиторами P2Y<sub>12</sub> пациентам с ИМсСТ, которым проводят баллонную ангиопластику после фибринолиза в соответствии с рекомендациями, приведенными для НМС (УД С).

\*\* Рекомендуемый уровень АВС при незапланированном лечении антагонистами IIb/IIIa ГП-рецепторов тромбоцитов составляет 250-300 с (устройство НемоТес) или 300-350 с (устройство Немочрон).

### Класс IIa

1. После ЧКВ целесообразно использовать аспирин в дозе 81 мг/сут, что предпочтительнее, чем более высокие дозы (УД В).

2. Прасугрель в нагрузочной дозе 60 мг целесообразно назначать при известной анатомии коронарной артерии больным, которые не получали предыдущую нагрузочную дозу клопидогреля во время введения фибринолитиков, но не раньше, чем через 24 ч после введения фибрин-специфических агентов или 48 ч после введения фибрин-неспецифических агентов (УД В).

3. Суточная поддерживающая доза прасугреля после проведения ЧКВ должна составлять 10 мг (УД В).

### Класс III: вред

1. Прасугрель не следует назначать пациентам с инсультом или ТИА в анамнезе (УД В).

### 5.4.2. Антикоагулянтная терапия для поддержки ЧКВ после фибринолитической терапии

#### Класс I

1. Лицам с ИМсСТ, которые проходят ЧКВ после фибринолиза с помощью внутривенного введения НФГ, при необходимости вводят дополнительно

внутривенно болюсно НФГ для підтримки процедури з урахуванням того, вводились ли їм антагоністи ІІб/ІІІа ГП-рецепторів тромбоцитів (УД С).

2. Пациентам с ИМсСТ, которые проходят ЧКВ после фибринолиза с помощью эноксапарина, препарат не назначают дополнительно, если последнюю дозу подкожно вводили < 8 ч назад; если же последнее введение проведено 8-12 ч назад, следует назначить эноксапарин в/в в дозе 0,3 мг/кг (УД В).

*Класс III: вред*

Фондапаринукс не следует использовать в качестве единственного антикоагулянта для поддержки ЧКВ. Рекомендовано назначать дополнительный антикоагулянт с анти-ІІа активностью, поскольку существует риск тромбоза катетера (УД С).

## 6. Операция аортокоронарного шунтирования: рекомендации

### 6.1. АКШ у пациентов с ИМсСТ

*Класс I*

1. Срочное АКШ показано больным с ИМсСТ и анатомией коронарных сосудов, не подходящей для ЧКВ, имеющим текущую или рецидивирующую ишемию миокарда, кардиогенный шок, тяжелую СН или другие факторы риска (УД В).

2. АКШ рекомендуется пациентам с ИМсСТ во время оперативного устранения механических дефектов (УД В).

*Класс ІІа*

Использование механической поддержки кровообращения целесообразно у лиц с ИМсСТ, которые гемодинамически нестабильны и требуют срочного выполнения АКШ (УД С).

*Класс ІІб*

Возможность выполнения экстренного АКШ в течение 6 ч после появления симптомов ИМ может рассматриваться у пациентов с ИМсСТ при отсутствии кардиогенного шока, которые не являются кандидатами для проведения ЧКВ или фибринолитической терапии (УД С).

### 6.2. Сроки проведения срочного АКШ у пациентов с ИМсСТ в зависимости от использования антиагрегантов

*Класс I*

1. Не рекомендовано отменять прием аспирина до проведения срочного АКШ (УД С).

2. Прием клопидогреля или тикагрелора следует прекратить по возможности за 24 ч до проведения срочного АКШ (УД В).

3. Прием антагонистов ІІб/ІІІа ГП-рецепторов тромбоцитов короткого действия (эптифибатид, тирофибан) должен быть прекращен не меньше чем за 2-4 ч до срочного АКШ (УД В).

\* Риск кардиогенного шока считается повышенным при следующих условиях:

- 1) возраст старше 70 лет;
- 2) систолическое артериальное давление < 120 мм рт. ст.;
- 3) частота сердечных сокращений > 110 уд/мин или < 60 уд/мин;
- 4) большая продолжительность периода от развития симптомов до начала оказания помощи.

4. Прием абциксимаба следует прекратить как минимум за 12 ч до срочного АКШ (УД В).

*Класс ІІб*

1. Возможно проведение срочного АКШ не позднее, чем через 24 ч после приема клопидогреля или тикагрелора, особенно если преимущества urgentной реваскуляризации превышают риск кровотечения (УД В).

2. Возможно проведение срочного АКШ в пределах 5 дней после приема клопидогреля или тикагрелора или в пределах 7 дней после приема прасугреля, особенно если преимущества срочной реваскуляризации превышают риск кровотечения (УД С).

## 7. Рутинная медикаментозная терапия: рекомендации

### 7.1. Бета-адреноблокаторы

*Класс I*

1. Пероральная терапия β-адреноблокаторами должна быть начата в первые 24 ч у всех пациентов с ИМсСТ, за исключением тех, у кого имеются следующие противопоказания: 1) признаки СН; 2) подтвержденный низкий сердечный выброс; 3) повышенный риск кардиогенного шока\*; 4) другие относительные противопоказания к применению пероральных блокаторов β-адренорецепторов (интервал PR > 0,24 с, атриовентрикулярная блокада II-III степени, активная бронхиальная астма, обструктивный бронхит) (УД В).

2. Всем больным с ИМсСТ следует продолжать прием β-адреноблокаторов в течение госпитализации и после нее при отсутствии противопоказаний (УД В).

3. Состояние лиц с начальными противопоказаниями к использованию β-адреноблокаторов в первые 24 ч после ИМсСТ должно быть переоценено для определения последующей приемлемости к лечению (УД С).

*Класс ІІа*

Целесообразно вводить β-адреноблокаторы внутривенно во время первичного осмотра пациентов с ИМсСТ при отсутствии противопоказаний к их применению и наличии у них гипертензии или текущей ишемии (УД В).

### 7.2. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

*Класс I*

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) следует назначать в течение первых 24 ч всем пациентам с ИМсСТ с передней локализацией, СН или ФВ ≤ 0,40 при отсутствии противопоказаний к их приему (УД А).

2. Блокаторы рецепторов ангиотензина необходимо назначать больным с ИМсСТ, которым показан прием ингибиторов АПФ при их непереносимости (УД В).

3. Прием антагонистов альдостерона рекомендован пациентам с ИМсСТ и отсутствием противопо-

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

Pharmasco®

CITO TEST®

Кардіологічний тест на визначення маркерів  
ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

CITO TEST CARDIO COMBO

Показання:



швидкий відбір пацієнтів з гострим коронарним синдромом для вибору оптимальної тактики дії



диференційна діагностика гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії



постановка діагнозу відповідно до критеріїв протоколів<sup>1</sup>

Переваги  
використання:

- отримання результату через 10 хв
- відсутня потреба в лабораторному устаткуванні
- чутливість та специфічність близько 100%
- міжнародні сертифікати якості ISO 9001:2000, ISO 13485:2003



Інформація для спеціалістів.

[www.pharmasco.com](http://www.pharmasco.com)

тести  
гінекологічної  
групи

тести  
для визначення  
інфекційних  
захворювань

тести  
для визначення  
наркотичних  
речовин

тести  
для  
визначення  
кардіомаркерів

тести  
для  
визначення  
онкомаркерів

тести  
для  
визначення  
ЗПСШ

біохімія  
сечі

аналітичні системи  
НетоСue та  
Pima

бактеріостатичні  
дренуючі  
пов'язки  
Hydrofera Blue



<sup>1</sup> Наказ МОЗ України від 03.07.2006, № 436  
“Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за  
спеціальністю “Кардіологія”

Свідоцтво про державну реєстрацію № 12176/2012 від 14.12.2012.

ТОВ «ФАРМАСКО»  
ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ  
Тел./факс: +38(044) 537-08-04  
[contact@pharmasco.com](mailto:contact@pharmasco.com)

казаний, которые уже получают ингибитор АПФ и  $\beta$ -адреноблокатор и у которых  $FB \leq 0,40$  либо имеется симптоматическая СН или сахарный диабет (УД В).

*Класс IIa*

Ингибиторы АПФ можна назначать всем больным с ИМсСТ и отсутствием противопоказаний к их приему (УД А).

### 7.3. Гиполипидемическая терапия

*Класс I*

Необходимо начать или продолжать применение статинов всем пациентам с ИМсСТ и отсутствием противопоказаний к их приему (УД В).

*Класс IIa*

Целесообразно изучить липидный профиль крови натощак у лиц с ИМсСТ, предпочтительно в течение первых 24 ч (УД С).

## 8. Осложнения после ИМсСТ: рекомендации

### 8.1. Лечение кардиогенного шока

*Класс I*

1. Экстренная реваскуляризация с помощью ЧКВ или АКШ рекомендуется соответствующим пациентам с кардиогенным шоком вследствие недостаточности насосной функции после ИМсСТ независимо от времени, прошедшего от начала ИМ (УД В).

2. При отсутствии противопоказаний фибринолитическую терапию следует проводить больным с ИМсСТ и кардиогенным шоком, которые являются неподходящими кандидатами для проведения ЧКВ или АКШ (УД В).

*Класс IIa*

Использование внутриаортальной баллонной контрпульсации может быть успешным у пациентов с кардиогенным шоком после ИМсСТ, состояние которых невозможно быстро стабилизировать с помощью фармакологической терапии (УД В).

*Класс IIb*

Использование искусственного левого желудочка (ЛЖ) сердца для поддержки кровообращения может рассматриваться у пациентов с рефрактерным кардиогенным шоком (УД С).

### 8.2. Установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) перед выпиской

*Класс I*

\* Эти рекомендации касаются пациентов, которым были установлены внутрикоронарные стенты во время ЧКВ. Среди лиц с ИМсСТ, которым не установили стент, продолжительность ДААТ > 14 дней не была изучена в достаточной степени у тех, кому выполняли баллонную ангиопластику или фибринолиз по отдельности или которым не проводили реперфузионную терапию. В этой подгруппе пациентов с ИМсСТ, которым не устанавливают стент, порог для начала назначения оральных антикоагулянтов для вторичной профилактики, либо отдельно либо в комбинации с аспирином, может быть ниже, особенно если планируется короткая продолжительность ДААТ (т.е. 14 дней).

\*\* CHADS<sub>2</sub> – шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий, при которой во внимание принимаются следующие факторы риска: застойная СН, гипертония, возраст  $\geq 75$  лет, сахарный диабет, перенесенный инсульт/ТИА.

\*\*\* Индивидуальные обстоятельства будут меняться и зависеть от показаний к тройной терапии и типа стента, установленного во время проведения ЧКВ. После этого начального периода лечения рассматривается терапия антагонистом витамина К в комбинации с одним антиагрегантом. Для пациентов, проходивших фибринолиз, рассматривается тройная терапия в течение 14 дней, после чего назначается антагонист витамина К и один антитромбоцитарный препарат.

Установка ИКД перед выпиской показана пациентам, у которых развивается устойчивая желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков более чем через 48 ч после ИМсСТ при условии, что аритмия не связана с временной или обратимой ишемией, повторным инфарктом или метаболическими нарушениями (УД В).

### 8.3. Электрокардиостимуляция при ИМсСТ

*Класс I*

Временная электрокардиостимуляция показана при симптоматических брадиаритмиях, устойчивых к медикаментозному лечению (УД С).

### 8.4. Лечение перикардитов после ИМсСТ

*Класс I*

Аспирин рекомендуется для лечения перикардита после ИМсСТ (УД В).

*Класс IIb*

Возможно назначение ацетаминофена, колхицина или наркотических анальгетиков, если аспирин, даже в высоких дозах, является неэффективным (УД С).

*Класс III: вред*

Глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты являются потенциально опасными для лечения перикардита после ИМсСТ (УД В).

### 8.5. Антикоагулянты\*

*Класс I*

1. Антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К следует назначать пациентам с ИМсСТ и фибрилляцией предсердий с количеством баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>\*\*  $\geq 2$ , механическими клапанами сердца, венозной тромбоэмболией, повышенной свертываемостью крови (УД С).

2. Продолжительность тройной антитромботической терапии антагонистом витамина К, аспирином и ингибитором рецепторов P2Y<sub>12</sub> должна быть по возможности сведена к минимуму, чтобы ограничить риск кровотечения\*\*\* (УД С).

*Класс IIa*

Антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К целесообразна у пациентов с ИМсСТ и бессимптомными тромбозами стенки ЛЖ (УД С).

*Класс IIb*

1. Возможность проведения антикоагулянтной терапии может рассматриваться для пациентов с ИМсСТ и передне-верхушечной акинезией или дискинезией (УД С).

2. Возможность терапии антагонистом витамина К, направленной на снижение значения международного нормализованного отношения (от 2,0 до 2,5), рассматривается у лиц с ИМсСТ, которые получают ДААТ (УД С).

## 9. Оценка риска после ИМсСТ: рекомендации

### 9.1. Использование неинвазивных методов диагностики ишемии перед выпиской

*Класс I*

Неинвазивное тестирование на ишемию должно быть выполнено перед выпиской для оценки наличия и степени индуцируемой ишемии у пациентов с ИМсСТ, которым не выполняли коронарную ангиографию и не имеющим клинических признаков высокого риска, по которым коронарная ангиография будет показана (УД В).

*Класс IIb*

1. Неинвазивное тестирование на ишемию можно проводить перед выпиской для оценки функционального значения стеноза, не связанной с инфарктом артерии, ранее выявленного при ангиографии (УД С).

2. Неинвазивное тестирование на ишемию можно выполнить перед выпиской, чтобы руководствоваться при подборе упражнений для пациента на послегоспитальном этапе (УД С).

### 9.2. Оценка функции ЛЖ

*Класс I*

ФВ ЛЖ следует измерять у всех больных с ИМсСТ (УД С).

### 9.3. Оценка риска внезапной сердечной смерти

*Класс I*

У пациентов с исходно сниженной ФВ ЛЖ, которые являются возможными кандидатами для установки ИКД, необходимо повторно измерить ФВ ЛЖ через 40 или более дней после выписки (УД В).

## 10. План послегоспитальной помощи: рекомендации

*Класс I*

1. Послегоспитальная система помощи, направленная на предотвращение повторных госпитализаций, должна быть использована для облегчения перехода на эффективную и скоординированную амбулаторную помощь для всех пациентов с ИМсСТ (УД В).

2. Пациентам с ИМсСТ рекомендуется сердечная реабилитация на основе физических упражнений/программы вторичной профилактики (УД В).

3. Пациентам с ИМсСТ должен быть предоставлен четкий, подробный и научно обоснованный план ухода, который способствует приверженности к лечению, заключается в своевременном принятии необходимых мер медицинскими работниками, соответствующем питании и физической активности, а также в соблюдении мероприятий вторичной профилактики ИМ (УД С).

4. Лицам с ИМсСТ необходимо бросить курить и избегать пассивного курения (УД А).

В заключение необходимо напомнить, что подобные руководства ориентированы на практику оказания помощи, эффективной у преобладающего количества пациентов в большинстве клинических ситуаций. Однако при определенных клинических обстоятельствах для некоторых больных могут использоваться нестандартные, не оговоренные в рекомендациях или обсуждаемые в качестве малоизученных подходы, и решение о них должен принимать непосредственно клиницист с учетом всех нюансов, присущих данной проблеме. Такое клиническое решение должно опираться на качество и доступность медицинской помощи в конкретной ситуации и максимально служить интересам больного. Кроме того, важно помнить, что рекомендованное руководством лечение эффективно только в том случае, если пациент следует рекомендациям врача.

*Обзор подготовил Александр Шмерхлев*

# Эффективная антигипертензивная терапия у пациентов высокого риска с диабетической нефропатией

*Артериальная гипертензия (АГ) у пациентов, страдающих диабетической нефропатией, – широко распространенное состояние, значительно усугубляющее течение и прогноз заболевания. Это объясняется более трудным контролем артериального давления (АД), быстрым прогрессированием на этом фоне почечной недостаточности и значительным повышением риска сердечно-сосудистых событий. Предлагаем вашему вниманию обзор результатов исследования, проведенного P.N. Van Buren et al. касательно эффективной и безопасной антигипертензивной терапии у таких больных.*

Диабетическая нефропатия является причиной около 50% новых случаев конечной стадии хронической болезни почек в США. По мере прогрессирования этой патологии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го или 2-го типа показательным является увеличение соотношения альбумин/креатинин в моче (UACR), которое достигает уровня  $\geq 33,9$  мг/моль. Часто встречающаяся АГ у лиц с диабетической нефропатией трудно поддается контролю. Гипотензивная терапия способствует снижению выраженности альбуминурии и сохранению функции почек у таких больных, а ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) усиливает эти эффекты. Снижение систолического АД (САД)  $< 140$  мм рт. ст. ассоциируется с благоприятным влиянием на почки. В действующих руководствах рекомендовано назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) в максимальной дозе, а также комбинированный прием препаратов этих двух классов для снижения АД  $< 130/80$  мм рт. ст. Этот рекомендованный уровень АД является результатом ретроспективного анализа рандомизированных клинических исследований с применением блокаторов РААС у пациентов с диабетической нефропатией (Bakris G.L. et al., 2003; Berl T. et al., 2005). В этих исследованиях у большинства участников не удалось достигнуть данного рекомендуемого уровня АД, и до сих пор остается неясным практическое выполнение этой задачи.

На практике прием иАПФ или БРА в максимальных дозах может быть весьма сложной задачей по причине возможных побочных эффектов, таких как по-

вышение уровня сывороточного креатинина, гиперкалиемия или кашель. Таким образом, адекватный контроль АД с минимальными нежелательными эффектами лечения у лиц с диабетической нефропатией остается трудновыполнимой задачей.

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности антигипертензивной терапии препаратом из группы иАПФ лизиноприлом в максимальной дозе у пациентов с диабетической нефропатией и изучении возможности достижения целевых уровней АД с использованием данного режима.

## Материалы и методы исследования

В данной статье описывается начальная фаза одноцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования для проверки гипотезы о том, что у пациентов с СД и соотношением UACR  $\geq 33,9$  мг/ммоль, несмотря на лечение максимальными дозами иАПФ, добавление либо БРА, либо антагониста минералокортикоидных рецепторов уменьшает альбуминурию на 30%. После начальной фазы исследования пациенты, у которых суточная доза лизиноприла составляла 80 мг, в дальнейшем были рандомизированы на 3 группы. В первую группу входили больные, дополнительно получавшие лозартан; во вторую – спиронолактон; в третью – плацебо.

Основными критериями для включения пациентов в начальную фазу исследования были:

- наличие СД 1-го или 2-го типа;
- САД в положении сидя  $\geq 130$  мм рт. ст. или ниже этого уровня при контролируемой медикаментозно АГ;

- величина UACR  $\geq 33,9$  мг/моль, несмотря на прием иАПФ в течение 3 мес и более.

Основными критериями исключения были следующие:

- уровень сывороточного креатинина  $> 265$  мкмоль/л у женщин и  $> 354$  мкмоль/л у мужчин;
- наличие вторичной АГ;
- уровень калия  $> 5,5$  ммоль/л;
- концентрация гликозилированного гемоглобина (HbA1c)  $> 11\%$ ;
- инсульт или инфаркт миокарда, перенесенный в течение одного года перед исследованием;
- процедура коронарной реваскуляризации в прошедшие 6 мес;
- сердечная недостаточность;
- прогнозируемая потребность в диализе в течение 12 мес.

Во время скринингового визита пациентам измеряли уровень АД, проводили забор крови на общий клинический, биохимический анализ, липидную панель, уровень HbA1c. Также определяли концентрацию альбумина и креатинина в моче. Из 235 человек в начальную стадию исследования были включены 128 пациентов, которым был назначен лизиноприл в суточной дозе от 20 до 80 мг. Затем у всех у них дозу препарата титровали до 80 мг/сут. При необходимости (для достижения целевого уровня САД  $< 130$  мм рт. ст.) больные дополнительно принимали тиазидные или петлевые диуретики,  $\beta$ - и  $\alpha$ -адреноблокаторы, центральные агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов и вазодилататоры. Кроме того, всем участникам исследования была назначена специальная диета: потребление соли до 4 г/сут, калия – 0,8 ммоль/кг/сут, суточное поступление белка с пищей – 0,8 г/кг.

Пациентов с персистирующей гиперкалиемией  $> 5,5$  ммоль/л, несмотря на диету и коррекцию дозы диуретика, регрессию альбуминурии в нормоальбуминурию, или с гипотензией (САД  $< 100$  мм рт. ст.) в дальнейшую стадию испытания (рандомизацию) не включали.

В начальном периоде исследования целевым уровнем САД было его значение  $< 130$  мм рт. ст. на фоне приема лизиноприла в максимальной дозе (80 мг/сут), достигнутой к моменту рандомизации. Ежедневно больные посещали врача для измерения уровня АД, анализа схем лечения и проверки соблюдения диетических рекомендаций, определения уровня креатинина и калия в крови. При необходимости нефролог назначал дополнительный антигипертензивный препарат. Повышенный уровень калия  $\geq 5,0$  ммоль/л корригировали либо диетой, либо изменением схем лечения. При гиперкалиемии  $\geq 5,5$  ммоль/л больные получали полистиролсульфонат натрия перорально. Лица с персистирующей гиперкалиемией были исключены из дальнейшего исследования.

Первичной конечной точкой в данном анализе было среднее изменение уровня САД с момента скринингового посещения до визита рандомизации.

Ориентируясь на заранее определенный уровень целевого САД 130 мм рт. ст., авторы сравнили пациентов, которые достигли этого уровня, с теми, кто такового не достиг. Также были проанализированы результаты участников исследования, достигших уровня САД  $\leq 140$  мм рт. ст. по сравнению с теми, у которых значение САД на период рандомизации соответствовало  $\geq 140$  мм рт. ст. Для пациентов-гипертоников без СД рекомендуемый уровень САД – 140 мм рт. ст. Доказано, что у пациентов с СД поддержание АД на этом уровне снижает риск сердечно-сосудистых событий.

Вторичный анализ включал оценку изменений показателя UACR в динамике с момента скрининга до визита рандомизации.

### Результаты исследования

Среди 235 обследованных 128 – были включены в начальную фазу, и 81 из них соответствовал критериям, необходимым для включения в фазу рандомизации. Причинами, которые не позволяли продолжать исследование у пациентов (фаза рандомизации), были следующие: регрессия альбуминурии в микро- и нормоальбуминурию ( $n = 16$ ), гиперкалиемия ( $n = 6$ ), низкое АД ( $n = 3$ ), несоответствие критериям включения ( $n = 4$ ), тяжелая сопутствующая патология ( $n = 7$ ), отказ от участия в исследовании ( $n = 7$ ), потеря контакта ( $n = 1$ ), отсутствие комплаенса ( $n = 1$ ), завершение начальной фазы исследования ( $n = 2$ ). Из всех участников испытания 47% – составляли мужчины. Продолжительность начальной фазы варьировала от 22 до 101 дня (в среднем 35 дней). Длительность заболевания СД составляла от 1 года до 40 лет.

В течение начальной стадии исследования 72% участников достигли уровня САД  $< 130$ , а 88% –  $< 140$  мм рт. ст., среднее значение которого было равно 124 (от 118 до 134) мм рт. ст. У 20 пациентов отмечено некоторое повышение уровня САД в начальной фазе исследования. У 13 из них во время первого визита в начальной фазе испытания показатель САД соответствовал  $< 130$  и у 18 –  $< 140$  мм рт. ст.

Согласно результатам исследования, у 128 участников, прошедших начальную фазу, отмечено статистически достоверное снижение среднего уровня САД – со 144 (135-158) мм рт. ст. в период скрининга до 133 (123-144) мм рт. ст. на момент рандомизации. У 81 пациента, принимавшего лизиноприл в максимальной дозе (80 мг/сут), средний уровень САД снизился со 142 мм рт. ст. с момента скрининга до 122 мм рт. ст. в конце начальной фазы. Таким образом, у 42% больных на момент рандомизации удалось достигнуть целевого уровня САД  $< 130$  мм рт. ст. (таблица).

Таким образом, снижение уровня САД в среднем составило 15, ДАД – 14%. Авторы отметили, что изменения показателей как САД, так и ДАД были более выраженными у тех пациентов, у которых удалось достичь целевого уровня САД  $< 130$  мм рт. ст. по сравнению с остальными.

Таблица. Характеристики пациентов с показателями АД выше или ниже целевого уровня

Параметры	< 130 мм рт. ст. (n = 34) Среднее (25-й; 75-й перцентиль)	≥ 130 мм рт. ст. (n = 47) Среднее (25-й; 75-й перцентиль)	p
Возраст, лет	52,5 (42; 59)	52 (48; 58)	0,79
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29 (27; 38)	32 (28; 39)	0,51
Стаж СД	15 (11; 23)	15 (9; 22)	0,53
Длительность начальной фазы, дни	37 (29; 46)	34 (29; 46)	0,74
Уровень креатинина крови, мкмоль/л	133 (88; 194)	141 (97; 177)	0,72
Холестерин, ммоль/л	4,65 (3,90; 5,43)	5,53 (4,37; 6,52)	0,003
Холестерин ЛПНП*, моль/л	2,30 (1,68; 3,15)	3,03 (2,20; 3,67)	0,03
САД при скрининге, мм рт. ст.	142 (129; 153)	148 (140; 162)	0,04
Достигнутый уровень САД, мм рт. ст.	122 (113; 125)	143 (138; 151)	< 0,0001
Изменения САД, %	-14,7 (-23; -10)	-2,8 (-10,3; 4,3)	< 0,0001
ДАД** при скрининге, мм рт. ст.	80 (73; 86)	82 (73; 89)	0,35
Достигнутый уровень ДАД, мм рт. ст.	68 (59; 73)	77 (71; 84)	< 0,0001
Изменения ДАД, %	-14 (-20; 0)	-3,7 (-13; 4)	0,01
Величина UACR при скрининге, мг/ммоль	156,3 (71,5; 338,2)	212,6 (113,9; 437,6)	0,07
Достигнутый уровень UACR, мг/ммоль	72,7 (45,1; 188,7)	117,4 (52,7; 254,2)	0,09
Изменения UACR, %	-42,5 (-55,6; -15,9)	-43,7 (-63,5; -7,3)	0,74
Уровень HbA1c при скрининге, %	7,9 (6,5; 9,6)	8,1 (6,7; 8,9)	0,98
Уровень HbA1c в финале, %	7,2 (6,2; 8,5)	7,6 (6,7; 8,8)	0,31
Изменения HbA1c, %	-3,9 (-8,2; 1,3)	-1,4 (-8,3; 1,7)	0,31

\*ЛПНП – липопротеины низкой плотности, \*\*ДАД – диастолическое АД.

Между этими группами больных не было выявлено различий по возрасту, полу, величине индекса массы тела, в показателях функции почек и суточной экскреции натрия с мочой на момент рандомизации.

У 57% пациентов, получавших лизиноприл в дозе 80 мг/сут, удалось достичь уровня САД < 140 мм рт. ст., средний показатель которого снизился со 142 (от 129 до 155) мм рт. ст. в период скрининга до 124 (от 116 до 130) мм рт. ст. к моменту рандомизации. У 35 из 81 участника исследования, у которых при рандомизации величина САД составляла ≥ 140 мм рт. ст., средний уровень его снизился со 153 (от 142 до 162) мм рт. ст. на момент скрининга до 146 (142-153) мм рт. ст. в конце начальной фазы. Авторы отметили, что изменения как систолического так и диастолического компонентов АД были более выраженными у тех больных, у которых удалось достигнуть целевого уровня САД < 140 мм рт. ст.

Пациенты в период начальной фазы исследования получали лизиноприл в дозе 80 мг/сут, а также при необходимости – диуретики и β-адреноблокаторы как дополнительные антигипертензивные препараты.

К моменту рандомизации они принимали от одного до шести препаратов (в среднем три).

Средняя величина UACR, составлявшая 206,8 (от 107,0 до 384,5) мг/ммоль во время скрининга, снизилась на 47%, т.е. до 112,7 (51,9-210,5) мг/ммоль к моменту рандомизации. Ученые отмечают, что снижение UACR коррелировало с изменениями и САД, и ДАД. Тенденция к снижению уровней как САД, так и UACR прослеживалась в период титрации дозы лизиноприла до 80 мг/сут.

Дальнейшие результаты исследования, начиная с периода рандомизации, по поводу дополнительного приема лозартана, спиронолактона или плацебо представлены в других публикациях (Mehdi U. et al., 2009). Основным его итогом было снижение альбуминурии на 34% в группе спиронолактона, на 16,8% – в группе лозартана по сравнению с теми, кто получал плацебо. При этом отмечено достоверное снижение показателей АД во всех трех исследуемых группах без значимых различий между ними.

Суточный уровень экскреции натрия с мочой никак не коррелировал с уровнем или изменениями САД. Вместе с тем отмечена значимая положительная

# Лінотор®

LISINOPRILUM

Надійний кардіоорганайзер



## Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛІНОТОР.

Склад: діюча речовина: лізиноприл; 1 таблетка містить лізиноприлу дигідрат еквівалентно 5 мг, 10 мг, 20 мг лізиноприлу; 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 лізиноприлу, інших інгібіторів АПФ або інших компонентів препарату. Ангіоневротичний набряк в анамнезі, у тому числі після попередньої терапії інгібіторами АПФ. Ідіопатична або спадкова ангіоедема. Стеноз ниркової артерії, особливо білатеральний стеноз або стеноз артерії однієї 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 гіпотонія. Інфаркт міокарда або інсульт, можливо, як вторинні явища до надлишкової гіпотонії у пацієнтів із великим ризиком, відчуття серцебиття, тахікардія, синдром Рейно. При застосуванні лізиноприлу 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 ураженням 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/еозинофілія плевмонія, 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 оксидання 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 плевмонія, 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.п.: № UA/10221/01/01, № UA/10221/01/02, № UA/10221/01/03

**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. 

взаимосвязь между уровнем экскреции натрия и показателями ДАД на момент рандомизации, а также с его изменениями в период исследования.

### Обсуждение

Основной новизной данного исследования является тот факт, что назначение препарата иАПФ в максимальной дозе в комбинации с диуретиками,  $\beta$ - и  $\alpha$ -адреноблокаторами является безопасным и эффективным для снижения АД у пациентов с диабетической нефропатией. Такой режим позволил достичь снижения уровня САД < 130 мм рт. ст. у 72% из 128 пациентов, включенных в начальную фазу исследования, и более чем у 40% из 81, – продолживших рандомизацию. Около 88% участников испытания в начальном периоде и 57% продолживших рандомизацию добились снижения уровня САД < 140 мм рт. ст. Именно этот показатель является целевым для пациентов в общей популяции, а у больных с диабетической нефропатией ассоциируется с улучшением состояния почек.

Авторы данного исследования отмечают, что несмотря на проведенные рандомизированные клинические испытания, оптимальный уровень АД для предупреждения сердечнососудистых событий и прогрессирования снижения функции почек у лиц с диабетической нефропатией не был точно установлен. Основные результаты этих исследований касались эффективности препаратов групп иАПФ и БРА у таких пациентов. В качестве первичной конечной точки испытаний фиксировали сочетание конечной стадии хронической болезни почек, удвоение уровня креатинина в крови или смерть. Способность данных препаратов ингибировать РААС является их преимуществом независимо от наличия антигипертензивного действия.

Несмотря на существующие конкретные рекомендации по контролю АД, множество проведенных исследований свидетельствует о трудности достижения этих целей в клинической практике. Так, исследование по оценке национального здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), проведенное в 1999-2000 гг., показало, что среди пациентов с СД 51,4% страдают АГ, 85,2% из которых принимают антигипертензивные препараты. При этом только у 35,8% лиц удавалось достигнуть уровня АД < 130/80 мм рт. ст. У больных с диабетической нефропатией отмечена сложность в достижении целевого уровня САД даже при регулярных визитах в специализированные клиники (Joss N., Ferguson C. et al., 2004). Во многих исследованиях,

в которых оценивали эффективность применения иАПФ и БРА у пациентов с диабетической нефропатией, достигнутое среднее значение САД составляло > 140 мм рт. ст., хотя и целевые уровни его были выше, чем в данном исследовании.

В клиническом испытании с применением ирбесартана у больных с диабетической нефропатией после двух лет лечения уровень АД соответствовал 140/77; 141/77 и 144/80 мм рт. ст. у лиц, принимающих ирбесартан, амлодипин и плацебо. В исследовании Reduction of Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) средние показатели АД в группе лозартана и плацебо составили 140/74 и 142/74 мм рт. ст. соответственно.

Следует отметить, что ограничение потребления соли оказывает существенное влияние на величину UACR. Так, увеличение потребления хлорида натрия повышает, а сокращение – снижает UACR. Кроме того, повышенное потребление соли препятствует реализации антипротеинурического эффекта иАПФ. В данном исследовании не отмечена корреляция между суточной экскрецией натрия и достигнутым уровнем АД и UACR. Также не выявлена связь между степенью контроля гликемии и UACR, о существовании которой было сделано предположение ранее (Krolevski A., 2005).

### Выводы

В проведенном исследовании продемонстрировано, что антигипертензивная терапия, включающая назначение лизиноприла в максимальной дозе, является безопасной и эффективной для достижения целевого уровня АД у пациентов высокого риска с диабетической нефропатией. Кроме того, значительное снижение уровня САД ассоциировалось с большей редукцией UACR. В действующих руководствах четко указано, что лица с диабетической нефропатией должны получать препараты, ингибирующие РААС. Таким образом, больным с диабетической нефропатией необходимо стремиться назначать иАПФ в максимальных дозах и при необходимости дополнять другими антигипертензивными препаратами, имея в виду, что рекомендованный целевой уровень АД 130/80 мм рт. ст. является достижимым.

*Обзор подготовила Мария Арефьева*

*По материалам: P.N. Van Buren, B. Adams-Huet, R.D. Toto Effective Antihypertensive Strategies for High-Risk Patients With Diabetic Nephropathy // J Investig Med. 2010; 58(8): 950-956*

①

# 29 ЖОВТНЯ – Всесвітній день боротьби з інсультом

## Інсульт все частіше уражає молодих людей

Згідно з результатами дослідження Валерія Фейгіна та співавт. (Технологічний університет Окленда, Нова Зеландія), загальна кількість людей, хворих на інсульт, збільшується у всьому світі. Особливо це стосується осіб віком молодше 65 років, з низьким і середнім рівнем достатку. У 2010 р. порівняно з 1999 р. кількість пацієнтів, які вперше перенесли інсульт, збільшилась на 68%, а число померлих від нього – на 26%.

Більше того, на 25% зростає кількість осіб, які перенесли інсульт у віці від 20 до 64 років. Автори дійшли висновку, що інсульт більше не може розглядатись як захворювання, що характерне лише для людей старшої вікової групи.

Якщо подібна тенденція спостерігатиметься і надалі, то згідно з прогнозами, розповсюдженість захворюваності, інвалідності та смертності від інсульту до 2030 р. підвищиться більш ніж у 2 рази.

Відповідно до результатів іншого аналізу тієї ж групи науковців, саме наслідки геморагічного, а не ішемічного, інсульту є причиною більшості випадків смерті й інвалідності та зумовлюють втрату певної кількості років життя.

В. Фейгін та співавт. відмічають, що незважаючи на певні досягнення у сфері профілактики та лікування інсульту в економічно розвинутих країнах, на фоні загальносвітового збільшення кількості населення та його постаріння спостерігається підвищення частоти цього захворювання серед осіб як молодого, так і старшого віку.

Враховуючи всесвітню епідемію цукрового діабету та зростання поширеності інших серцево-судинних факторів ризику в осіб молодого віку в цілому, особливо у країнах з низьким і середнім рівнем розвитку економіки, частота виникнення інсульту серед населення саме молодого віку буде зростати. Цьому можна протистояти лише при якнайшвидшому впровадженні глобальної ефективної профілактичної стратегії.

Дослідники вважають, що в першу чергу слід приділити увагу запобіганню випадкам геморагічного інсульту. Незважаючи на те, що, згідно зі статистичними даними 2010 р., на цю патологію припадає близько 31,5% всіх випадків гострих порушень мозкового кровообігу, саме нею зумовлені 51,7% випадків смертності та 61,5% інвалідності. До того ж якщо у високорозвинутих країнах поширеність геморагічного інсульту впевнено знижується, то в країнах

з низьким рівнем доходів вона продовжує невпинно зростати (на 22% порівняно з 1999 р.).

Таким чином, для зменшення втрат, пов'язаних з цією патологією, пріоритетними напрямками повинні бути профілактика геморагічного інсульту, особливо у пацієнтів молодше 75 років у країнах з низьким та середнім рівнем доходів. Більшість випадків мозкового крововиливу зумовлені наявною артеріальною гіпертензією і недотриманням здорового способу життя (відсутність фізичної активності, ожиріння, паління, зловживання алкоголем). У такому разі адекватна корекція цих факторів може суттєво вплинути на зниження ймовірності розвитку цього серйозного ускладнення.

*За матеріалами: The Lancet, news release, oct. 23, 2013*

## Цитопротективна терапія інсульту

Значне зростання частоти ішемічного інсульту, в т.ч. в осіб молодого, працездатного віку, визначає актуальність застосування нових лікувальних заходів, спрямованих на ліквідацію ішемії головного мозку, зокрема використання сучасних фармакологічних препаратів. Для вирішення цієї проблеми при гострому порушенні мозкового кровообігу досить актуальним є досвід застосування лікарського засобу Кортексин. Цей препарат відноситься до групи пептидів з низькою молекулярною вагою, які беруть активну участь у міжклітинній взаємодії та мають виражену тканинспецифічну активність. Практика його застосування свідчить про високу ефективність препарату при цілому ряді патологій мозку, що сприяло його широкому застосуванню не лише в Росії, а й в інших країнах СНД.

Кортексин має виражений нейротрофічний вплив, використовується в неврології при патологічних станах, що супроводжуються набряком – набуханням головного мозку (нейротравми, епілептичний статус, менінгоенцефаліти, кома, вегетативні стани). Перші результати лікування Кортексином хворих на ішемічний інсульт опубліковано 2001 р. Дослідження, проведене російськими вченими О.П. Скороходовим і Ю.А. Кубанцевим (2002), включало три групи хворих на ішемічний інсульт: перша група отримувала високими дозами Кортексин, друга – високими дозами ноотропіл, третя група була контрольною. Усім пацієнтам призначили базисну терапію, максимально уніфіковану і спрямовану на нормалізацію гомеостазу, центральної та церебральної гемодинаміки.

Порівнюючи отримані результати, автори дійшли висновку, що лікування препаратом Кортексин, як і ноотропілом високими дозами, мало більш ефективний терапевтичний вплив на відновлення порушених функцій у пацієнтів з ішемічним інсультом в гострому періоді порівняно з групою контролю.

Упродовж останнього десятиріччя Кортексин успішно застосовують також і у хворих на геморагічний інсульт. Під керівництвом О.П. Скороходова було проведено дослідження (2002), у якому пацієнтам з геморагічним інсультом додатково до базисної терапії призначали Кортексин дозою 10 мг внутрішньовенно протягом 10 днів. Варто зазначити, що серед осіб, які отримували Кортексин, летальність була суттєво нижчою порівняно з тими учасниками дослідження, яким цей препарат не призначали: 4,2 проти 27,2% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Після лікування в обох групах у пацієнтів, які вижили, повністю відновилася свідомість, зникла блювота, менінгеальні та стовбурові симптоми. Однак головний біль залишався у 12,5% хворих, які приймали Кортексин, і у 25% – в контрольній групі. Відновлення рухової активності в паретичній верхній кінцівці в осіб, які були проліковані Кортексином, становило 1,6 бала, без прийому препарату – 0,8 бала ( $p < 0,05$ ), в паретичній нижній кінцівці – 1,75 і 0,94 бала відповідно ( $p < 0,05$ ).

Значно краще відновлення чутливості відмічено також в групі пацієнтів, які отримували Кортексин. Так, порушення чутливості, що мали місце після проведеного лікування, спостерігались у 19% хворих, які приймали Кортексин, і у 35% осіб, яким цей препарат не призначали. Повне відновлення моторного мовлення після лікування препаратом Кортексин зареєстровано у 50% хворих порівняно з 35% – у контрольній групі. Як стверджують автори дослідження, отримані результати вказують на те, що застосування препарату Кортексин у складі консервативної терапії геморагічного інсульту супроводжується більш вираженою ефективністю у відновленні рухових, мовленнєвих функцій та чутливості, а також знижує летальність в гострому періоді інсульту. Це пов'язано з активацією репаративних процесів у головному мозку, прискоренням відновлення функцій після стресорного впливу.

У 2004 р. Кортексин високими дозами (20 мг/доб внутрішньовенно крапельно у 2 прийоми) був застосований при лікуванні 12 хворих з масивними вогнищами крововиливу, з проривом крові в шлуночкову систему (Скороходов О.П., Белінська В.В. та співавт.). Курс лікування тривав 10 діб. Серед пролікованих пацієнтів у семи (58,3%) випадках відмічено позитивний результат, вони були виписані додому з різним ступенем неврологічного дефіциту. Летальність в даному випадку становила 41,7%, у той час як без застосування Кортексину – 90%.

Усе вищезазначене дає можливість дослідникам рекомендувати призначення препарату Кортексин при лікуванні геморагічного інсульту в гострому періоді як стандартними, так і високими дозами.

Проведене у 2007 р. мультицентрове проспективне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпечності застосування препарату Кортексин в гострому періоді півкульного ішемічного інсульту підтвердило суттєві терапевтичні властивості препарату (Скоромоец А.А., Стаховская Л.В. и соавт.). Пацієнти основної групи отримували препарат дозою 20 мг/доб (по 10 мг двічі внутрішньом'язово) протягом 10 днів з перших 6 год від появи симптомів. Результати дослідження показали, що призначення препарату Кортексин в гострому періоді ішемічного інсульту сприяє зниженню смертності, регресу вогнищевої неврологічної симптоматики та покращенню клінічного стану пацієнтів.

О.П. Скороходов (2012) зазначає, що терапія гострого порушення мозкового кровообігу – цілий комплекс лікувальних заходів щодо забезпечення діяльності серцево-судинної, дихальної систем, кислотно-лужної рівноваги, водного балансу, нутрієвничної підтримки, ранніх специфічних реабілітаційних методик тощо. Однак терапія, сфокусована на вогнище, зону ураження головного мозку, є основною, при якій можливості та роль ефективної нейроритмопротекції не викликають сумнівів.

*За матеріалами: А.П. Скороходов.*

*Цитопротективная терапия инсультов // Consilium medicum. – 2012. – № 9*

### **Клініко-економічний аналіз ефективності Кортексину у хворих на півкульний ішемічний інсульт в гострому і ранньому відновному періодах**

Лікування інсульту залишається одним із основних завдань охорони здоров'я в усьому світі. Проблема високої смертності та інвалідизації пацієнтів, які перенесли інсульт, не обмежується лише медичними рамками, а має й велике соціальне значення. Наслідки гострого порушення мозкового кровообігу стосуються не лише самих пацієнтів з точки зору кардинальної зміни життя, а й членів їхніх родин. Так, згідно з результатами дослідження, понад половину опитаних родичів осіб, які перенесли інсульт, вважають ризик розвитку цього захворювання страшнішим за смерть (Samsa G.P., 1998). Інсульти асоціюються з величезними економічними збитками: витратами на лікування, медичну реабілітацію, зменшенням кількості працездатних осіб у сфері виробництва. Тому досить актуальним є питання вдосконалення медичної допомоги пацієнтам із цим захворюванням.

Так, стандартна реперфузійна терапія, що застосовується у перші години інсульту, має низку протипоказань, таких як вираженість неврологічного дефіциту, нестабільна гемодинаміка, наявність масивних вогнищ ураження головного мозку, а також обмеження щодо тривалості терапевтичного вікна. На відміну від реперфузії, цитопротективна терапія не має таких протипоказань, до того ж таке лікування може проводитися на будь-якому етапі надання медичної допомоги.

Одним із цитопротекторів нейропептидної природи є Кортексин, що включає комплекс низькомолекулярних водорозчинних поліпептидних фракцій. Він чинить тканинспецифічну, ноотропну, нейропротективну та антиоксидантну дію на кору головного мозку. Механізм дії Кортексину зумовлений його метаболічною активністю – препарат регулює співвідношення гальмівних та збуджуючих амінокислот, рівень серотоніну та дофаміну, знижує вміст антитіл до загального білка мієліну та сприяє нормалізації біоелектричної активності головного мозку (Виленський Б.С., 2010).

Метою дослідження, проведеного С.К. Зиряновим та співавт. (2012), була оцінка клініко-економічної доцільності використання Кортексину у пацієнтів з півкульним ішемічним інсультом в гострому та ранньому відновному періодах.

Методологія полягала у проведенні ретроспективного аналізу результатів багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого контрольованого дослідження (науково-дослідна робота «Ескорт»). Задля клініко-економічної оцінки використовували методики «Вартість хвороби», «Витрати – ефективність». Для порівняння економічної ефективності певних стратегій встановлена «межа готовності суспільства платити» та розрахунок коефіцієнта «чистої грошової вигоди». Порівняльними альтернативами були опи-

сані в дослідженні «Ескорт» група пацієнтів, яким призначали два курси Кортексину дозою 20 мг/доб внутрішньом'язово з перервою 10 днів, і група плацебо.

Аналіз економічної доцільності терапії Кортексином у порівнянні з контрольною групою показав, що така стратегія виграє з точки зору ефективності витрат (Кортексин домінує). При порівнянні економічних стратегій був розрахований коефіцієнт «чистої грошової вигоди», яким доведена економічна доцільність застосування Кортексину в комплексному лікуванні ішемічного інсульту двома курсами.

Отже, російські вчені дійшли висновку, що призначення Кортексину двома курсами по 20 мг/доб (10 мг вранці + 10 мг ввечері) для лікування хворих на ішемічний інсульт в гострому та ранньому відновному періодах є витратно-ефективною та економічно доцільною стратегією. Також Кортексин може бути рекомендований для внесення до переліку життєво важливих лікарських засобів.

*За матеріалами: Зирянов С.К. и др.*

*Клинико-экономический анализ эффективности кортексина у больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах в условиях специализированных сосудистых центров // Вестник Российской военной-медицинской академии. – 2012 – № 3 (39).*

①

## ДАЙДЖЕСТ

### «Плохой» холестерин передается по материнской линии

Высокий уровень ЛПНП-холестерина («плохого» холестерина) в крови матери еще до наступления беременности почти в пять раз повышает шансы ее выросших детей на присутствие аналогичного состояния и, следовательно, увеличивает риск развития у них сердечно-сосудистых заболеваний. Таковы результаты исследования американских ученых, которые, как сообщает EurekAlert!, будут представлены 17 октября на проходящем в эти дни в Монреале ежегодном конгрессе Канадского общества по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) переносят в организме холестерин и их повышенный уровень может вызывать жировые отложения в стенках сосудов. Уровень ЛПНП-холестерина коррелирует с высоким риском развития атеросклероза и таких его проявлений, как инфаркт миокарда, инсульт и окклюзия периферических артерий. По этой причине ЛПНП-холестерин часто называют «плохим» холестерин в противоположность «хорошему» ЛПВП-холестерину (липопротеины высокой плотности).

Авторы проанализировали массив клинических и лабораторных данных, касающихся трех поколений участников проходящего с 1948 года исследования FraminghamHeartStudy, направленного на выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

«Мы обнаружили, что высокий уровень «плохого» холестерина у матери является значительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у ее взрослого потомства, - рассказал один из авторов исследования Майкл Мендельсон (Michael Mendelson) из Бостонской детской больницы. - Причем этот феномен проявляется особенно сильно, когда гиперхолестеринемия присутствовала у женщины еще до наступления беременности».

Авторы склонны рассматривать выявленный феномен с точки зрения эпигенетики, объясняющей регулирование активности генов влиянием меняющихся внешних условий. «Риск повышения уровня «плохого» холестерина не может быть полностью обусловлен наследственными факторами или неправильным образом жизни, - полагает Мендельсон. - Внутриутробное воздействие высокого уровня холестерина «включает» или, наоборот, «выключает» определенные гены и может иметь долговременный, возможно, длящийся десятилетия, эффект».

Следующим шагом станет изучение механизмов, лежащих в основе обнаруженного феномена, подчеркнул Мендельсон, что в итоге должно привести к выявлению способа прервать эту идущую из поколения в поколение по материнской линии цепь, обуславливающую высокие уровни «плохого» холестерина и повышенную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

*По материалам <http://medportal.ru>*

# Кратал – ефективна і безпечна складова лікування серцево-судинних захворювань

**Н**а сьогодні патологія серцево-судинної системи займає лідируючі позиції в загальній структурі захворюваності, інвалідизації та смертності населення. Прискорений темп життя, соціально-економічні проблеми, несприятлива екологічна ситуація, психоемоційні стреси і перенапруження, безсумнівно, чинять негативний вплив на стан здоров'я людей, особливо працездатного віку. Висока поширеність кардіоваскулярних захворювань, у т.ч. ішемічної хвороби серця (ІХС), зумовлює актуальність пошуку найбільш клінічно ефективних і безпечних препаратів для цієї категорії пацієнтів.

На фоні бурхливого розвитку хімічної промисловості та появи в медичному арсеналі нових синтетичних лікарських засобів з кожним роком дедалі більшим попитом користуються препарати рослинного походження. Вони містять комплекси біологічно активних речовин, що близькі за своєю структурою до метаболітів організму людини, оптимально сумісні з ним, мають більш низькі токсичність і алергенність порівняно з синтетичними сполуками. Саме тому рослинні препарати не сприймаються організмом як чужорідні і, як правило, не викликають побічних ефектів (Мамчур Ф.І., 1984; Шабров А.В. і соавт., 2003).

До рослинних лікарських засобів з доведеними кардіопротективними властивостями належить препарат Кратал виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Кратал – комбінований кардіологічний засіб, створений на основі рослинної сировини (густого екстракту плодів глоду 43 мг і густого екстракту кропиви собачої 87 мг), а також компонента з метаболічною дією – амінокислоти таурину (867 мг). В обох екстрактах переважають флавоноїди та їх глікозиди, а також органічні сполуки різної хімічної будови, однак фармакологічна дія більшості з них має спрямований кардіотропний характер (Бугаєнко В.В. та співавт., 1999).

У ході експериментальних і клінічних досліджень встановлено помірно виражену кардіотонічну дію, антиангінальний, антиаритмічний, антиагрегантний, седативний ефект препарату. Саме комплекс біологічно активних речовин у складі Краталу приводить до синергізму терапевтичної дії окремих його компонентів, що обумовлює широкі можливості для його використання (Горчакова Н.А., 2001).

Важливою складовою Краталу є таурин – небілкова сірковмісна β-амінокислота (аміноетансульфонова кисло-

та) (Бугаєнко В.В. та співавт., 1999). На відміну від інших амінокислот в організмі ссавців таурин не метаболізується і не вбудовується в клітинні білки, будучи найбільш поширеною вільною амінокислотою у багатьох тканинах, включаючи мозок, м'язову тканину і міокард. Широкий спектр дії таурину обумовлений його метаболітною природою та регулюючим впливом цієї сполуки на функціональний стан органів і систем організму, а також різні види обміну речовин (Чекман І.С. та співавт., 2002).

Таурин бере безпосередню участь, насамперед, у метаболічних процесах вуглеводного і білкового обміну, в підтримці гомеостазу внутрішньоклітинної концентрації кальцію і натрію, регуляції клітинного об'єму, стабілізації клітинної мембрани, нейромодуляції, вазодилатації, серцевій діяльності, процесах навчання і пам'яті. Таурин володіє антиатерогенною та гіпотензивною дією (Xu Y.J. et al., 2008; Roysommuti S. et al., 2009). Його нейропротекторний ефект проявляється в покращенні мозкового кровообігу, когнітивних функцій, усуненні невротичної симптоматики і соматовегетативних порушень у хворих з органічними ураженнями головного мозку (Чекман І.С., 2002). Таурин зменшує прояви інтоксикації, викликані застосуванням серцевих глікозидів, шляхом потенціювання їх нормалізуючого впливу на енергетичний баланс міокарда (Горчакова Н.А., 2001).

Результати досліджень свідчать, що сприятлива дія таурину на серцево-судинну систему пов'язана з реалізацією різноманітних механізмів, що включають поліпшення ліпідного профілю, модуляцію концентрації вільного  $Ca^{2+}$  у цитозолі, антиоксидантний ефект та антагонізм з ангіотензином II (Xu Y.J. et al., 2008). Помірно виражена пряма кардіотонічна дія таурину обумовлена не лише збереженням енергетичних ресурсів міокарда, необхідних для процесу скорочення, але й прямим впливом на скоротливі білки міокарда, підвищенням вмісту іонізованого кальцію в кардіоміоцитах і разом із тим перешкоджанням перевантаженню мітохондрій іонами  $Ca^{2+}$ .

Не менш важливими є гіпохолестеринемічні властивості таурину, завдяки яким він підсилює біотрансформацію холестерину в жовчні кислоти. При цьому збільшена кількість жовчних кислот може підвищити виведення холестерину з організму (Yokogoshi H. et al., 1999). В експерименті встановлено, що таурин гальмує секрецію одного з основних факторів ризику

# КРАТАЛ

для дорослих та дітей

НОВА  
УПАКОВКА  
№ 60



НОВИЙ  
ДІТЯМ  
з 6 років



При НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНИХ  
та ВЕГЕТО-СУДИННИХ ПОРУШЕННЯХ

- Тонізує серце
- Нормалізує частоту серцевих скорочень
- Знижує втомлюваність

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

КРАТАЛ. Р.п. МОЗ України № U/3866/01/01. КРАТАЛ ДЛЯ ДІТЕЙ. Р.п. МОЗ України № UA/12660/01/01. Склад: Кратал: 1 таблетка містить: глуду плодів екстракту густого – 43,0 мг, собачої кропиви екстракту густого – 87,0 мг, таурину – 867,0 мг. Кратал для дітей: 1 таблетка містить: глуду плодів екстракту густого – 21,5 мг; собачої кропиви екстракту густого – 43,5 мг; таурину – 433,5 мг. Фармакотерапевтична група. Комбіновані кардіологічні засоби. Код АТС. С01Е Х. Показання. Кратал: нейроциркуляторна дистонія; у складі комбінованої терапії при хронічній ішемічній хворобі серця, пострадіаційному синдромі. Кратал для дітей: при вегетативних розладах (нейроциркуляторних та вегето-судинних, таких як підвищена втомлюваність, емоційна лабільність, порушення сну, головний біль, запаморочення). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату; виражені брадикардія та артеріальна гіпотензія; додатково для Кратал: період вагітності та годування грудьми; дитячий вік. Побічні реакції. Можливі прояви підвищеної чутливості, алергічні реакції, диспептичні явища, загальна слабкість, підвищена втомлюваність, запаморочення, сонливість, артеріальна гіпотензія, брадикардія. Категорія відпуску. Без рецепта. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. Кратал: по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в паці; по 60 таблеток у контейнері та паці. Кратал для дітей: по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в паці.

\*Повна інформація про лікарський засіб — в інструкції для медичного застосування.

\*\*Ціна Кратал № 20 — 28,03 грн.; Кратал № 60 — 68,60 грн. (прайс виробника від 12.07.2013 р.)



Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,  
03680, Київ, вул. Миру, 17  
Тел.: (044) 205-41-23 (консультація)  
(044) 402-76-36 (відділ продажу)

атеросклерозу та ІХС – аполіпропротеїну В – незамінного структурного компонента ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (Yanagita T. et al., 2008).

Вазодилатуючу дію таурину пов'язують з підвищенням вмісту простагліцину, а покращення кровообігу на фоні його застосування – з антиагрегантним ефектом.

Препарати *глоду* здавна широко застосовують в кардіологічній практиці. Рідкий екстракт і настоянка з плодів *глоду* завдяки вмісту тритерпенових кислот (олеїнової, урсолової, кратегової) посилюють коронарний і мозковий кровообіг, підвищують чутливість міокарда до дії серцевих глікозидів. Глід помірно підвищує скоротливість міокарда і знижує його збудливість. Плоди *глоду* містять флавоноїди, ацетилхолін, дубильні речовини, фітостерини, що обумовлює антиоксидантний ефект створених на їх основі препаратів, а також здатність нормалізувати сон і сприятливо впливати на загальний стан організму (Горчакова Н.А., 2001).

Глід приводить до розширення периферичних та коронарних артерій, покращує кровопостачання і метаболізм міокарда (Zhang Z. et al., 2002; Verma S.K. et al., 2007). Екстракт його плодів, що володіє кардіопротекторними, гіпотензивними та гіпохолестеринемічними властивостями (Zhang Z. et al., 2001), призначають при різних серцево-судинних захворюваннях (аритмії, серцева недостатність, «серцева слабкість») (Bernatoniene J. et al., 2009). Традиційно плоди *глоду* також використовують при пароксизмальній тахікардії, артеріальній гіпертензії, атеросклерозі та облітеруючому тромбоемболії (Barnes J. et al., 2007).

Флавоноїди і проантоціанідини *глоду* чинять інгібуючу дію на ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) (Lacaille-Dubois V. et al., 2001), забезпечують кардіопротекторний ефект за рахунок зменшення потреби міокарда в кисні (Verma S.K. et al., 2007). Пригнічення АПФ також приводить до зменшення вазоконстрикції та зниження артеріального тиску. На додаток до гіпотензивного ефекту флавоноїди і тритерпени *глоду* мають сечогінну дію (Білозір М.Й., Новіков В.П., 2008).

Плоди *глоду* покращують функцію серцево-судинної системи частково за рахунок їх впливу на ліпідний обмін. Показано, що глід знижує рівень загального холестерину в сироватці крові, холестерину ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів у пацієнтів з гіперліпідемією.

Препарати *глоду* малотоксичні, не виявляють кумулятивних властивостей, не викликають побічної дії і добре переносяться (Мамчур Ф.І., 1984; Чекман І.С. та співавт., 2002; Barrett M., 2004; Білозір М.Й., Новіков В.П., 2008).

Настоянка *кропиви собачої*, що випускається хіміко-фармацевтичною промисловістю, також містить алкалоїди, дубильні речовини, ефірну олію, сапоніни та інші фізіологічно активні речовини, які проявляють седативну дію, пов'язану з посиленням процесів гальмування і зниженням збудливості ЦНС (Горчакова Н.А., 2001). Крім того, такий склад фізіологічно активних речовин обумовлює седативну, протисудомну, антиангінальну, гіпотензивну, спазмолітичну, сечогінну дію (Чекман І.С. та співавт., 2002). Трава *кропиви собачої* також чинить м'який кардіотонізуючий вплив

(Matkowski A., Piotrowska M., 2006). Глюкозамнозид *кропиви собачої* уповільнює серцевий ритм, знижує артеріальний тиск, виявляє седативну дію. Флавоноїди, іридоїди, стероїди відповідають за спазмолітичні, седативні та гіпотензивні властивості. Протисклеротична дія цієї сполуки обумовлена наявністю в її складі тритерпенів (Білозір М.Й., Новіков В.П., 2008).

Для кардіопротекторного ефекту важливими є антиоксидантні властивості трави *кропиви собачої*, які починають проявлятися лише в умовах окисного стресу, селективно захищаючи активність супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази, при цьому пригнічуючи формування малонового діальдегіду, особливо в гострій фазі інфаркту міокарда (Sun J. et al., 2005).

В експериментах встановлено відсутність токсичності екстракту *кропиви собачої* (Мамчур Ф.І., 1984).

Результати клінічних досліджень свідчать про доцільність включення препарату *Кратал* до комплексних схем лікування ІХС в поєднанні з антагоністами іонів кальцію, блокаторами β-адренорецепторів, органічними нітратами, інгібіторами АПФ. Можливе також призначення *Краталу* у вигляді монотерапії пацієнтам з нейроциркуляторною дистонією (Бугаєнко В.В. та співавт., 1999). Препарат слід приймати *per os* по 1-2 таблетки 3 рази на добу перед їдою. Тривалість курсу лікування встановлює лікар.

При вивченні ефектів *Краталу* було встановлено, що у хворих на ІХС, поєднану з м'якою артеріальною гіпертензією, препарат знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск з наступною його стабілізацією, сповільнює ЧСС через 10-20 днів прийому, зменшує потребу міокарда в кисні за рахунок оптимізації його роботи, збільшує фракцію викиду лівого шлуночка. Спостерігається підвищення ефективності базисної терапії при додаванні до неї *Краталу*.

Доцільно включати *Кратал* до схеми лікування ІХС у зв'язку з його потенціуючим впливом у комбінації з нітратами пролонгованої дії, вазодилататорами, серцевими глікозидами і сечогінними засобами (Горчакова Н.А., 2001).

При нейроциркуляторній дистонії призначення *Краталу* у якості монотерапії при частих вегетосудинних кризах дозволило знизити їх частоту і тяжкість, покращити загальне самопочуття. У пацієнтів минало відчуття тривоги, дратівливості, покращився сон, зменшилася кількість епізодів кардіалгії, головного болю, нападів серцебиття (Кравченко І.Г., 1995; Лутай М.І., 1999).

При проведенні клінічних досліджень не було виявлено побічних ефектів *Краталу*. Препарат не впливав на показники загального та біохімічного аналізу крові (загальний білок, білірубін, сечова кислота, холестерин, тригліцериди, активність АЛТ, АСТ) у пацієнтів з ІХС та артеріальною гіпертензією (Горчакова Н.А., 2001).

Зважаючи на наведені результати численних досліджень, призначення рослинного препарату *Кратал* на основі екстрактів *глоду* і *кропиви собачої*, а також амінокислоти таурину є високоефективним і цілком безпечним лікувальним підходом у хворих кардіологічного профілю.

Підготувала Марина Малей



И.И. Князькова, д.мед.н., профессор кафедры внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии  
Харьковского национального медицинского университета

## Лечение стабильной стенокардии напряжения: место бета-адреноблокаторов

**И**шемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности населения экономически развитых стран [1, 2]. По данным ВОЗ, в 2008 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в мире составила 30% (> 17 млн человек) от всех случаев смерти, из них 7,3 млн человек умерло от ИБС [3]. В Украине смертность от болезней системы кровообращения в 2012 г. составила 66,3% от общей смертности; из них около половины – от ИБС [4]. Одной из форм ИБС является стабильная стенокардия, которая длительное время может протекать без развития осложнений [5]. Вместе с тем результаты исследований показали, что смертность при хронической ИБС сопоставима со смертностью пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) [6]. По данным 20-летнего проспективного наблюдения [7], смертность у больных стенокардией при низкой и средней толерантности к физической нагрузке составила 80,7%, а при высокой толерантности к нагрузке – 48,4%. Частота стенокардии резко повышается с возрастом, и в большинстве европейских стран распространенность заболевания составляет 20-40 тыс. случаев на 1 млн человек населения. По данным официальной статистики 2010 г., 8,6 млн человек трудоспособного населения Украины страдает ИБС, среди которых 36% составляют больные стенокардией [8]. Продемонстрировано, что прогноз пациентов со стенокардией ассоциируется с тяжестью коронарной недостаточности, распространением коронарного атеросклероза и нарушением функции левого желудочка (ЛЖ) [9]. Существенно, что только 40-50% больных знает о наличии у них стабильной стенокардии, тогда как в 50-60% случаев болезнь остается нераспознанной [10].

Патофизиологической основой стенокардии является ишемия миокарда, обусловленная дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и его до-

ставкой [11]. Частота сердечных сокращений (ЧСС) является одним из наиболее важных параметров, определяющих потребность миокарда в кислороде. При повышении ЧСС уменьшается относительная продолжительность диастолы, а следовательно, – время коронарной перфузии, что приобретает особое значение в условиях ишемии. Результаты крупных эпидемиологических исследований позволили установить, что ЧСС в виде тахикардии является независимым фактором риска, повышающим частоту общей смертности, внезапной смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Эта зависимость сохраняется как в общей популяции, так и в отдельных субпопуляциях: у пожилых больных, пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ИМ, сахарным диабетом (СД), после реваскуляризации [13].

Установлено, что ЧСС в покое является прогностическим фактором у пациентов с ИБС [14-17] и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [18]. Отмечена высокая корреляция между ЧСС и последующими коронарными событиями [14, 19]. Так, A. Diaz et al. [14] показали, что относительный риск смерти пациентов со стабильной ИБС возрастает на треть при ЧСС > 83 уд/мин по сравнению с лицами, имеющими ЧСС < 62 уд/мин, независимо от фракции выброса ЛЖ, степени поражения коронарных артерий и медикаментозной терапии. В клинических исследованиях доказаны преимущества β-адреноблокаторов (β-АБ) при ИБС, в частности уменьшение сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ. В многочисленных исследованиях было выявлено, что β-АБ существенно снижают вероятность внезапной смерти, повторного ИМ и увеличивают продолжительность жизни у больных, перенесших ИМ [20, 21]. В случае если ИБС осложнена сердечной недостаточностью, β-АБ значительно улучшают прогноз жизни больных.

В основе фармакологических эффектов всех  $\beta$ -АБ лежит их способность ослаблять физиологические и патофизиологические эффекты норадреналина и адреналина, которые опосредуются  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергическими рецепторами. Выделяют два типа  $\alpha$ -адренорецепторов:

- постсинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы, расположенные на гладкомышечной стенке сосудов; их стимуляция приводит к спазму артериол, повышению давления, снижению сосудистой проницаемости и уменьшению экссудативного воспаления;
- $\alpha_2$ -пресинаптические адренорецепторы, расположенные в симпатических нервных волокнах; их стимуляция ведет к снижению артериального давления (АД).

Классификация подтипов  $\beta$ -адренергических рецепторов ( $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -) представлена в таблице 1.

**Антиангинальный эффект  $\beta$ -АБ** объясняется следующими возможными механизмами [23]:

- уменьшением потребности миокарда в кислороде за счет снижения ЧСС, АД и сократимости миокарда;
- увеличением коронарного кровотока за счет увеличения времени диастолической перфузии в условиях снижения ЧСС;
- улучшением коллатерального кровотока, перераспределением кровотока в зоны ишемии миокарда;
- уменьшением микрососудистых повреждений миокарда;
- стабилизацией клеточных и лизосомальных мембран;

Таблица 1. Преимущественная органная локализация подтипов  $\beta$ -адренорецепторов и эффекты их блокады [22]

Органная локализация	Подтипы $\beta$ -адренорецепторов	Эффекты блокады
Нервная система	$\beta_1$ -рецепторы	Окончательно не изучены
	$\beta_2$ -рецепторы	Торможение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических волокон Ухудшение настроения и другие психоневрологические нарушения
Сердце	$\beta_1$ -рецепторы	Снижение частоты и силы сокращений миокарда (отрицательное хроно- и инотропное действие) ( $\beta_1 > \beta_2$ ) Удлинение диастолы, а вследствие этого – времени перфузии миокарда Снижение скорости расслабления ЛЖ в диастолу (отрицательное лизотропное действие) ( $\beta_1 > \beta_2$ ) Замедление проведения импульса через атриовентрикулярный узел (отрицательное дромотропное действие) Снижение возбудимости миокарда (отрицательное батмотропное, или антифибрилляторное, действие) ( $\beta_1 + \beta_2$ ) Удлинение потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий (профилактика мерцания предсердий) Торможение апоптоза (предотвращение гибели кардиомиоцитов в перинфарктной зоне, а также при ХСН), констрикция коронарных артерий, а следовательно, уменьшение коронарного кровотока
	$\beta_2$ -рецепторы	Повышение частоты и силы сокращений миокарда (положительное хроно- и инотропное действие) ( $\beta_1 > \beta_2$ ) Повышение функциональной активности $\beta_1$ -рецепторов, которая обычно снижается при ХСН
	$\beta_3$ -рецепторы	Стимуляция апоптоза (возможный вклад в обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных АГ)
Почки	$\beta_1$ -рецепторы	Уменьшение секреции ренина ( $\beta_1 > \beta_2$ )
	$\beta_2$ -рецепторы	Констрикция почечных артерий, а значит, уменьшение почечного кровотока ( $\beta_1 + \beta_2$ )
Системные артерии	$\beta_1$ -рецепторы	Повышение синтеза простаглицлина в эндотелиальных клетках (и косвенным образом – вазодилатация и торможение агрегации тромбоцитов) Уменьшение высвобождения ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа (усиление фибринолитической активности крови)
	$\beta_2$ -рецепторы	Вазоконстрикция с уменьшением регионарного кровотока и увеличением ОПСС и после нагрузки на ЛЖ, что нежелательно для больных ХСН
Бронхи	$\beta_1$ -рецепторы	Окончательно не изучены
	$\beta_2$ -рецепторы	Бронхоконстрикция (вплоть до бронхоспазма), что нежелательно у пациентов с сопутствующим обструктивным заболеванием легких ( $\beta_2 > \beta_1$ )
Эритроциты	$\beta_1$ -рецепторы	Окончательно не изучены
	$\beta_2$ -рецепторы	Торможение калий-натриевого насоса, а следовательно, уменьшение входа ионов калия внутрь гепатоцитов (предотвращение гипокалиемии)
Жировая ткань	$\beta_1$ -рецепторы	Торможение активности липопротеинлипазы, которая расщепляет триглицериды в составе липопротеинов крови до свободных жирных кислот, а значит, повышение уровня триглицеридов в крови ( $\beta_1 + \beta_2$ )
Сексуальная функция	$\beta_1$ -рецепторы	Окончательно не изучены
	$\beta_2$ -рецепторы	Окончательно не изучены
	$\beta_3$ -рецепторы	Торможение опосредованной цГМФ вазодилатации, в т.ч. в кавернозной ткани полового члена (эректильная дисфункция)

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

- улучшением высвобождения кислорода из оксигемоглобина;
- торможением агрегации тромбоцитов.

Доказаны такие эффекты  $\beta$ -АБ, как уменьшение ишемии и гипоксии миокарда, некроза и апоптоза кардиомиоцитов, предохранение их от нарушений кальциевого гомеостаза, нормализация диастолического расслабления сердца, уменьшение фиброза миокарда и дегенерации коллагенового матрикса. Перечень известных сегодня плейотропных эффектов  $\beta$ -АБ включает их положительное воздействие на эндотелий (улучшение его сосудодвигательной функции и снижение тромбогенного потенциала), некоторые факторы гемостаза, воздействие на течение атеросклеротического процесса, ослабление перекисидации липидов, а также отчетливое влияние препаратов этой группы на уровень С-реактивного белка [24]. Кроме того,  $\beta$ -АБ оказывают позитивные эффекты при терапии ИБС, проявляющиеся в антиаритмической и антифибрилляторной активности.

По своим фармакологическим эффектам  $\beta$ -АБ представляют весьма неоднородную группу лекарственных средств (табл. 2), отличающихся по кардиоселективности (способности избирательно блокировать  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда), наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности, липофильности, вазодилатирующего, мембраностабилизирующего, антиагрегантного и других эффектов.

Эффекты  $\beta$ -АБ определяются типом рецепторов, на которые они воздействуют (табл. 3).

**Особенностью кардиоселективных  $\beta$ -АБ** по сравнению с неселективными является большое сродство к  $\beta_1$ -рецепторам сердца, чем к  $\beta_2$ -адренорецепторам. Следует учитывать, что степень кардиоселективности неодинакова у различных препаратов (табл. 4). Препараты с высоким индексом избирательности, например бисопролол, являются высокоселективными.

**Таблица 2. Фармакокинетические характеристики  $\beta$ -АБ [25]**

Препарат	Селективность	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Печеночная биотрансформация	Элиминация
Атенолол	Да	45-50	6-7	Минимальная	Преимущественно почками в неизменном виде до 90%
Ацебутолол	Да	20-60	3-4	Да	ЖКТ до 80%
Бетаксоллол	Да	90	14-22	Да	Почки 75-80%
Бисопролол	Да	90	10-12	Да	Двойной путь элиминации по 50%
Карведилол	Нет	25	7-10	Да	Преимущественно ЖКТ > 70%
Метопролол	Да	50	3-4	Да	ЖКТ до 100%
Надоллол	Нет	30-40	12	Нет	Почки до 100%
Пропранолол	Нет	30	2-5	Да	ЖКТ до 100%
Небиволол	Да	12% у быстрых метаболитов и до 100% у медленных метаболитов	20	Да	Преимущественно ЖКТ

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

**Таблица 3. Дифференцированные эффекты  $\beta$ -АБ на адренергические рецепторы**

1. Блокада  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторов (неселективная)
2. Селективная блокада  $\beta_1$ - против  $\beta_2$ -рецепторов (в разной степени, табл. 4)
3. Блокада  $\beta_1$ - с сопутствующей стимуляцией  $\beta_2$ -рецепторов
4. Частичная стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов (с внутренней симпатомиметической активностью)
5. Вазодилатирующий эффект посредством:
  - а) одновременной блокады всех подтипов рецепторов ( $\alpha$ -,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов, карведилол);
  - б) образования оксида азота (NO) (небиволол, селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор)

**Таблица 4. Коэффициенты избирательности действия  $\beta$ -АБ по отношению к  $\beta_1$ -адренорецепторам [26]**

Препарат	Индекс селективности
Атенолол	1:35
Бетаксоллол	1:35
Бисопролол	1:75
Метопролол	1:20
Небиволол	1:300
Пропранолол	1,8:1 (неселективный)

Важно отметить, что в высоких дозах даже селективные  $\beta_1$ -АБ взаимодействуют с  $\beta_2$ -адренорецепторами и могут терять специфичность и ингибировать  $\beta_2$ -рецепторы.

В низких дозах  $\beta_1$ -селективные препараты мало влияют на физиологические реакции, опосредуемые периферическими  $\beta_2$ -адренорецепторами, – бронходилатацию, секрецию инсулина, мобилизацию глюкозы из печени, вазодилатацию и сократительную деятельность матки во время беременности – поэтому имеют преимущества по выраженности гипотензивного действия, более низкой частоте побочных эффектов по сравнению с неселективными.

Высокий уровень селективности  $\beta_1$ -адреноблокады дает возможность применения у лиц с бронхообструктивными заболеваниями, у курильщиков за счет менее выраженной реакции на катехоламины; пациентов с дислипидемией, СД 1-го и 2-го типов, нарушениями периферического кровообращения по сравнению с неселективными и менее селективными  $\beta$ -АБ [27].

Некоторые из  $\beta$ -АБ обладают внутренней симпатомиметической активностью (ВСА), т.е. вместо антагонистической они обладают частичной агонистической активностью, за счет чего некоторые эффекты классических  $\beta$ -АБ ослабевают. К таким  $\beta$ -АБ относятся ацебутолол, лабетолол, окспренолол, пенбутолол, пиндолол и др.  $\beta$ -АБ с ВСА снижают ЧСС меньше, чем другие препараты этой группы, что потенциально является недостатком при стенокардии. По этой причине они не применяются у пациентов со стенокардией. В кардиологии  $\beta$ -АБ с ВСА ушли в прошлое, так как они не обладают благоприятным влиянием на прогноз у больных ИБС.

Наиболее важным является деление  $\beta$ -АБ по фармакокинетическим свойствам: липофильности и гидрофильности.

Гидрофильные  $\beta$ -АБ (атенолол, надолол, соталол) [28]:

- экскретируются почками, следовательно, у лиц с заболеваниями почек необходима коррекция дозы;
- не оказывают благоприятного влияния на функциональную активность блуждающего нерва, так как не проникают через гематоэнцефалический барьер;
- неполностью и неравномерно всасываются в ЖКТ;
- не снижают риска общей смертности у больных после перенесенного ИМ.

Липофильные  $\beta$ -АБ (пропранолол, бетаксолол, карведилол, метопролол, небиволол) [28]:

- метаболизируются в печени, их дозировку или кратность приема нужно снижать у пациентов с нарушениями функции печени, с сердечной недостаточностью, у пожилых больных, при совместном приеме с лекарственными препаратами, влияющими на ферментативную систему печени, а также у курильщиков;

- проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывая ряд побочных эффектов со стороны ЦНС.

Амфифильные  $\beta$ -АБ (бисопролол, ацебутолол, пиндолол и др.) растворяются и в жирах, и в воде, вследствие чего незначительно проникают через гематоэнцефалический барьер и имеют два равноценных пути элиминации.

**Побочные эффекты.** Побочные эффекты  $\beta$ -АБ определяются их преимущественным блокирующим влиянием на тот или иной вид рецепторов (табл. 5). Уровень липофильности определяет наличие побочных эффектов со стороны ЦНС. Основными побочными эффектами  $\beta$ -АБ являются: синусовая брадикардия, развитие или повышение степени атриовентрикулярной блокады, манифестация скрытой сердечной недостаточности, обострение бронхиальной астмы или других обструктивных заболеваний легких, гипогликемия, неблагоприятное влияние на липидный обмен, нарушение половой функции у мужчин, различные проявления ангиоспазма, общая слабость, сонливость, депрессия, головокружения, снижение быстроты реакции. Однако эти побочные эффекты в большей степени присущи неселективным  $\beta$ -АБ.

В метаанализе [29], включавшем 90 исследований с участием пациентов со стабильной стенокардией, проведено сравнение эффективности и безопасности применения трех основных классов противоишемических средств:  $\beta$ -АБ, антагонистов кальция и пероральных нитратов. В ходе изучения продемонстрировано, что при лечении стабильной стенокардии  $\beta$ -АБ, применяемые в течение короткого периода времени, хорошо переносятся больными и не менее эффективны, чем другие противоишемические препараты (табл. 6).

В многочисленных исследованиях установлено, что селективные  $\beta$ -АБ, применяемые в невысоких дозах, вполне безопасны и хорошо переносятся пациентами. Риск эректильной дисфункции можно минимизировать, используя высокоселективные  $\beta$ -АБ (бисопролол, метопролола сукцинат, небиволол) или препараты с  $\alpha$ -блокирующим действием (карведилол) [30]. По данным метаанализа [31], включавшего 15 крупных исследований, лечение  $\beta$ -АБ не влияло на появление симптомов депрессии, но, как правило, незначительно (18 на 1 тыс. пролеченных в год) увеличивало появление усталости, а также

Таблица 5. Побочные эффекты  $\beta$ -АБ [27]

Механизм развития	Описание
$\beta_1$ -блокада	Клинические: похолодание конечностей, сердечная недостаточность, редко – бронхоспазм и брадикардия
	Биохимические: небольшие изменения в крови содержания калия, мочевой кислоты, глюкозы и триглицеридов, повышение инсулинорезистентности, небольшое снижение уровня ХС ЛПВП
$\beta_2$ -блокада	Клинические: похолодание конечностей, бронхоспазм, повышение АД
	Биохимические: повышение уровня глюкозы и триглицеридов, мочевой кислоты и калия в крови, повышение инсулинорезистентности, снижение ХС ЛПВП
Липофильность	Расстройства ЦНС (нарушение сна, кошмарные сновидения, депрессия)

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Таблица 6. Сравнительная эффективность  $\beta$ -АБ и антагонистов кальция при стабильной стенокардии\* [29]

Клинический исход	Средневзвешенные показатели частоты развития исхода, %		COP, % (95% ДИ)
	Группа $\beta$ -АБ	Группа антагонистов кальция	
Развитие ИМ или смерть от заболеваний сердца	1,8	1,9	4,5 (от -37 до 33)
Отмена лечения из-за развития побочных эффектов	10,4	14,2	26 (от 13 до 36)

\* Средняя продолжительность наблюдения 8 нед.

COP – снижение относительного риска; ДИ – доверительный интервал.

сексуальной дисфункции (5 на 1 тыс. пролеченных больных в год). Также отмечено, что селективные  $\beta$ -АБ значительно реже вызывают побочные эффекты, чем неселективные.

**Влияние на липидный обмен.** В исследовании по сравнению влияния длительной (в течение 18 мес) терапии бисопрололом (в суточной дозе 10 мг), пропранололом (160 мг/сут) и атенололом (100 мг/сут) на уровень ХС ЛПВП отмечено, что только на фоне лечения бисопрололом отсутствуют статистически значимые изменения ХС ЛПВП. В то же время тера-

пия пропранололом и атенололом приводит к достоверному снижению уровня ХС ЛПВП уже через 6 мес лечения, которое далее усугубляется. Таким образом, благодаря высокой  $\beta_1$ -селективности бисопролол в отличие от некоторых других  $\beta$ -АБ не оказывает влияния на метаболизм липидов.

**Влияние на углеводный обмен.** Преимущества применения  $\beta$ -АБ у больных СД, перенесших ИМ, продемонстрированы в ряде исследований. Так, в многоцентровом исследовании [32] с участием 2024 пациентов с острым ИМ, из которых 340 имели СД, изучали влияние терапии  $\beta$ -АБ на летальность. Установлено, что годовая летальность у больных СД составила 17% по сравнению с 10% у лиц без такового ( $p < 0,001$ ). В то же время у пациентов с СД, которым при выписке были рекомендованы  $\beta$ -АБ, годовая смертность составляла 10% по сравнению с 23% у лиц с СД, которым  $\beta$ -АБ назначены не были. У больных без СД, которые получали  $\beta$ -АБ и у пациентов, которым их не назначали, годовая смертность составила 7 и 13% соответственно. Отмечено, что признаки застоя в легких на рентгенограмме более часто наблюдались у лиц с СД независимо от наличия в схеме лечения  $\beta$ -АБ. При этом у диабетиков без признаков застоя в легких на рентгенограмме однолетняя смертность как у получавших, так и не принимавших  $\beta$ -АБ составила 7 и 17% соответственно ( $p < 0,04$ ). При многофакторном анализе установлено, что у пациентов с СД терапия  $\beta$ -АБ была независимым предиктором годичной выживаемости после

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](http://www.heaco.com.ua)

выписки из стационара, включая лиц без признаков застоя в легких на рентгенограмме.

В другом исследовании [33] изучили эффективность  $\beta$ -АБ у больных хронической ИБС в сочетании с СД, используя базу данных исследования Bezafibrate Infarction Prevention (BIP). За 3-летний период наблюдения отмечено снижение общей смертности на 44% и от сердечно-сосудистых событий на фоне лечения  $\beta$ -АБ на 42%. Итак, в лечении больных хронической ИБС с сопутствующим СД оптимальным представляется выбор высокоселективных  $\beta$ -АБ, так как адекватная  $\beta$ -блокада способствует предотвращению микро- и макрососудистых осложнений, а селективность обеспечивает метаболическую нейтральность и снижает вероятность побочных реакций, особенно у лиц с инсулинозависимым СД.

**Возможность применения  $\beta$ -АБ у больных бронхообструктивными заболеваниями.** Наличие хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) резко ограничивает в клинической практике применение  $\beta$ -АБ. В то же время установлено, что назначение этих препаратов пациентам с ХОЗЛ, перенесшим ИМ, снижает риск смертности на 40% (по сравнению с группой лиц, которые  $\beta$ -АБ не получали). Лечение селективными  $\beta$ -АБ больных с сопутствующими ХОЗЛ вполне безопасно. Так, в ретроспективном исследовании [34] отмечено, что назначение  $\beta$ -АБ приводило к улучшению выживаемости на 22%, а также к снижению доз потребляемых глюкокортикоидов и уменьшению числа госпитализаций по поводу обострения ХОЗЛ. Данные метаанализов [35, 36] свидетельствуют о том, что использование селективных  $\beta$ -АБ эффективно и не приводит к заметному ухудшению вентиляционной функции при бронхообструктивном синдроме.

**Эффективность  $\beta$ -АБ при стабильной стенокардии.** Крупномасштабные исследования по оценке влияния  $\beta$ -АБ на выживаемость или частоту коронарных событий у пациентов со стабильной стенокардией не проводились.

### Неселективные препараты

В 1966 г. проведено многоцентровое контролируемое исследование с первым  $\beta$ -АБ пропранололом по изучению эффективности его у пациентов со стенокардией напряжения [37]. Дальнейшие исследования показали высокую частоту побочных эффектов на фоне лечения пропранололом. Так, в 8-недельном исследовании [38], включавшем 40 больных стенокардией, нежелательные явления были более частыми в группе пропранолола (94,4%) по сравнению с группой пиндолола (17,4%;  $p < 0,0001$ ). Специфические побочные эффекты, более часто наблюдаемые в группе пропранолола, включали усталость (44,4% против 0;  $p < 0,0005$ ) и артериальную гипотензию (27,8% против 0;  $p = 0,0114$ ). В то же время эти данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в исходных условиях имелись существенные различия между группами по тяжести состояния. Отмечено,

что частота приступов стенокардии в течение 2 нед (95% ДИ) была выше в группе пропранолола в начале исследования [28,5 (от 26,4 до 30,6) против 18,4 (от 17,4 до 19,4)].

**Неселективные препараты с вазодилатирующим эффектом.** В клинических исследованиях отмечена высокая эффективность карведилола у больных стабильной стенокардией. Так, в многоцентровом двойном слепом исследовании с параллельными группами [39] проведено сравнение антиангинальных свойств и переносимости карведилола и верапамилла. Обследовано 313 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, рандомизированных на прием карведилола (25 мг два раза) или верапамилла (120 мг три раза в день). В ходе исследования не отмечено существенных различий по общей продолжительности нагрузки при велоэргометрии (ВЭМ). Установлено, что карведилол в большей степени снижает ЧСС в покое и при физической нагрузке, а также систолическое АД и величину двойного произведения при максимально переносимой физической нагрузке наряду с благоприятным профилем переносимости.

В многоцентровое двойное слепое сравнительное исследование [40] вошло 368 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, рандомизированных на прием карведилола по 25-50 мг дважды в сутки или метопролола по 50-100 мг/сут в два приема. Период наблюдения составил 3 мес. В ходе испытания продемонстрировано хорошее антиангинальное и противоишемическое действие в обеих группах пациентов. Однако при лечении карведилолом наблюдалось более статистически значимое увеличение времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм при физической нагрузке, чем в группе метопролола. При этом установлено, что при повышении дозы карведилола не увеличивалось количество нежелательных побочных явлений.

### Кардиоселективные препараты

Эффективность бисопролола у больных ИБС доказана результатами ряда клинических исследований. Так, в рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании у пациентов со стабильной стенокардией установлено, что после приема бисопролола (5-20 мг) терапевтический эффект препарата сохраняется в течение 24 ч [41]. Эффект бисопролола через 24 ч после введения почти не снижался по сравнению с эффектом препарата, регистрируемым через 4 ч после его приема [42]. Продолжительный эффект является следствием длительного периода полувыведения препарата [43]. Подтверждено антиангинальное действие бисопролола в течение 24 ч не только при однократном его приеме, но и на фоне длительного лечения [44].

По результатам контролируемых двойных слепых исследований, продолжавшихся 6 или 24 нед, эффективная суточная доза бисопролола у большинства больных составила 5 мг. В дозе 10 мг препарат оказывал несколько более выраженное влияние

на толерантность к физической нагрузке и на частоту возникновения приступов стенокардии. Анализ 11 исследований [45] по изучению эффективности и безопасности бисопролола у пациентов со стабильной стенокардией показал, что препарат в дозе 10 мг оказывает максимальный эффект в отношении уменьшения депрессии сегмента *ST* и увеличения продолжительности выполнения физической нагрузки (на 20-45%). Частота приступов стенокардии при лечении бисопрололом снижается в среднем на 50-98% [42, 43, 46, 47].

В открытом неконтролируемом исследовании [48] длительностью более 1 года установлено, что бисопролол в дозе 5-20 мг один раз в день является безопасным и высокоэффективным препаратом. Оценку проводили по данным пробы с дозированной физической нагрузкой, регистрации частоты приступов стенокардии в неделю и случаев побочных эффектов, а также рутинных лабораторных тестов. При оценке эффективности бисопролола по способности уменьшать ишемическую депрессию сегмента *ST* на электрокардиограмме (ЭКГ) при физической нагрузке, а также увеличивать толерантность к физической нагрузке не выявлено различий в действии данного препарата в дозах 10 и 20 мг [49].

Антиишемические эффекты бисопролола в сравнении с нифедипином изучали в многоцентровом исследовании Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) [50] у 330 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Бисопролол и нифедипин в одинаковой степени достоверно уменьшали число приступов стенокардии. По данным 48-часового холтеровского мониторирования ЭКГ, бисопролол в большей степени, чем нифедипин, снижал частоту преходящих эпизодов и общую длительность ишемии миокарда. Полное подавление преходящих эпизодов ишемии миокарда наблюдалось у 52,5% больных, получавших бисопролол, и лишь у 15,6% пациентов, принимавших нифедипин. Бисопролол более эффективно подавлял эпизоды ишемии миокарда в утренние часы, когда они регистрировались особенно часто и часто сочетались с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф. Напротив, нифедипин в одинаковой мере подавлял эпизоды ишемии миокарда в течение суток.

Прогностическую значимость эпизодов ишемии миокарда, выявленных по ЭКГ, оценивали в исследовании TIBBS follow up [51]. В результате продемонстрировано, что вероятность неблагоприятных исходов была существенно ниже, если на фоне лечения устранялись эпизоды ишемии миокарда. Риск сердечно-сосудистых событий (сердечная или внесердечная смерть, ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, необходимость в аортокоронарном шунтировании или ангиопластике) в течение года в группе бисопролола был достоверно ( $p = 0,033$ ) ниже, чем при лечении нифедипином (22,1 и 33,1% соответственно). Следовательно, бисопролол оказывает не только антиангинальное действие у пациентов со стенокардией, но и улучшает прогноз заболевания.

Установлено, что бисопролол в дозе 10 мг более эффективно предотвращает возникновение ангинозных приступов и в большей степени увеличивает толерантность к нагрузкам ( $p < 0,05$ ), чем изосорбида динитрат в дозе 20 мг 3 раза в день [44] и нифедипин [38, 45].

Эффективность метопролола сукцината у пациентов с ИБС доказана результатами нескольких рандомизированных исследований. Так, в рандомизированном исследовании [52] у 32 пациентов с доказанной ИБС, с преобладающей безболевогой ишемией миокарда, с положительными результатами ВЭМ в течение 5 мин и бессимптомной депрессией сегмента *ST* при холтеровском мониторировании ЭКГ сравнивали эффективность метопролола CR/XL в дозе 200 мг/сут и дилтиазема 120 мг/сут. Через 3 нед в обеих группах было отмечено уменьшение длительности депрессии сегмента *ST*. Однако в группе метопролола достоверно уменьшились количество ишемических эпизодов (54%,  $p = 0,0003$ ; 31% для дилтиазема, недостоверно) и средняя продолжительность ишемии (51%,  $p = 0,012$ ; 27% для дилтиазема, недостоверно). В другом исследовании [53] выявлено значительное преимущество метопролола CR/XL по сравнению с обычным метопрололом у лиц со стабильной стенокардией.

### Сравнительные исследования антиангинальной эффективности $\beta$ -АБ

Большинство сравнительных исследований  $\beta$ -АБ, проведенных у пациентов со стабильной стенокардией, были кратковременными (от 2 до 4 нед) [29, 38, 54-59]. У больных стабильной стенокардией не отмечено различий по влиянию на толерантность к физической нагрузке, частоту приступов стенокардии и необходимость в приеме нитроглицерина в сравнительных исследованиях: карведилола с метопрололом, пиндолола с пропранололом, бетаксолола с пропранололом и бетаксолола по сравнению с метопрололом тартратом. В сравнительном исследовании у пациентов со стенокардией в сочетании с ХОЗЛ отмечены сопоставимые эффекты ателолола и бисопролола. Продемонстрировано, что у больных стабильной стенокардией напряжения, ассоциированной с АГ, по антиангинальной эффективности ателолол и лабеталол (в комбинации с хлорталидом) эквивалентны.

В шести сравнительных исследованиях (табл. 7) оценивали симптомы стенокардии после 2 мес или более лечения  $\beta$ -АБ. Средний возраст вошедших в исследования, составлял от 55 до 61,5 года; большинство участников были мужчины (от 71,5 до 100%), за исключением одного исследования с участием 40% мужчин [60]. Толерантность к физической нагрузке оценивали по данным ВЭМ во всех исследованиях, за исключением двух [61, 62], в которых применяли тредмилтест.

В одном исследовании [60] дизайн не предполагал включения параметров физической нагрузки. В нем не отмечено существенных различий

Таблица 7. Результаты сравнительных исследований по оценке эффективности  $\beta$ -АБ у пациентов со стабильной стенокардией

Исследование	Вмешательство	Результаты	
		Показатели ТФН	Частота приступов стенокардии и/или необходимость в приеме НТГ (% снижения) <sup>1</sup>
Van der Does (1999) n = 368 [40]	Карведилол 100 мг Метопролол 200 мг	Различий не отмечено	Нет данных
Frishman (1979) n = 40 [38]	Пиндолол 10-40 мг Пропранолол 40-240 мг	Различий не отмечено	Различий не отмечено
Narahara (1990) n = 112 [58]	Бетаксолон 20 и 40 мг Пропранолол 160 и 320 мг	Различий не отмечено	Различий не отмечено
Dorow (1990) n = 40 (в сочетании с ХОЗЛ) [54]	Атенолол 50 мг Бисопролол 5 мг	Нет данных	82,8 против 64,3% (недостаточно)
Chieffo (1986) n = 10 (в сочетании с АГ) [63]	Лабетолол 200 мг + хлорталидон 20 мг Атенолол 100 мг + хлорталидон 25 мг	Нет данных	60 против 80% (недостаточно)
Kardas (2007) n = 112 [64]	Бетаксолон 20 мг однократно в день Метопролола тартрат 50 мг дважды в день	Нет данных	0,42 в неделю в сравнении с 0,46 в неделю (недостаточно)

<sup>1</sup> Частота приступов стенокардии в неделю в сравнении с исходными данными; ТФН – толерантность к физической нагрузке, НТГ – нитроглицерин.

по толерантности к физической нагрузке или частоте приступов стенокардии. Не выявлено существенных различий по влиянию на качество жизни пациентов (по пяти из шести оценочных показателей опросника качества жизни, связанного со здоровьем) при сравнении 20 мг бетаксола с метопролола тартратом в дозе 100 мг. В то же время у значительно большего количества пациентов в группе бетаксола на 43% ( $p < 0,01$ ) улучшился показатель «физические функции» по сравнению с метопролола тартратом.

**Терапевтическими целями лечения** пациентов со стабильной стенокардией являются [25, 65, 66]:

- улучшение качества жизни за счет снижения частоты и интенсивности ангинозных приступов и повышения толерантности к физической нагрузке;
- снижение частоты возникновения выраженности и продолжительности эпизодов ишемии миокарда;

- предотвращение развития острых коронарных синдромов, нарушений ритма сердца, острой сердечной недостаточности и ХСН.

**Выбор препарата.** При лечении больных стабильной стенокардией предпочтение следует отдавать селективным  $\beta$ -АБ, не имеющим собственной симпатомиметической активности, обладающим значительным периодом полувыведения. Такие препараты имеют все положительные свойства  $\beta$ -АБ, при их назначении снижается риск побочных эффектов по сравнению с неселективными лекарственными средствами; их можно принимать 1-2 раза в сутки (табл. 8).

Избирательность действия на  $\beta_1$ -адренорецепторы клинически значима в следующих случаях [67]:

- у больных СД, что позволяет избежать гипогликемии, которая развивается вследствие блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов в случае применения неселективных  $\beta$ -АБ;

Таблица 8.  $\beta$ -АБ, наиболее часто применяемые для лечения стенокардии

Препарат	Начальная доза	Доза, кратность приема	Дополнительные свойства
Бисопролол	2,5 мг	2,5-10 мг однократно в сутки	Нет
Метопролол	25 мг	50-200 мг дважды в день	Нет
Атенолол	25 мг	25-100 мг/сут 1-2 раза в день	Нет
Карведилол <sup>1,2</sup>	3,125 мг	3,125-25 мг 2 раза в сутки	Вазодилатация; повышает чувствительность тканей к действию инсулина, антиоксидантные свойства
Небиволол	2,5 мг	2,5-10 мг 1 раз в сутки	Эндотелийзависимая вазодилатация через L-аргинин/NO-путь

<sup>1</sup> Высокая антиишемическая эффективность данного препарата объясняется наличием дополнительной  $\alpha_1$ -блокирующей активности, способствующей дилатации коронарных сосудов и коллатералей постстенотической области, а значит, улучшению перфузии миокарда.

<sup>2</sup> Обладает доказанным антиоксидантным эффектом, связанным с захватом свободных радикалов, высвобождающихся в период ишемии, что обуславливает его дополнительное кардиопротекторное действие.

- у больных ИБС в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями;
- у пациентов с сосудистыми заболеваниями, поскольку позволяет избежать блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов, при которых ингибируется сосудорасширяющий эффект эндогенного адреналина, в результате чего усиливается сужение сосудов, опосредованное  $\beta$ -адренорецепторами.

Врач должен быть знаком не только с фармакологическими свойствами  $\beta$ -АБ (табл. 1), в частности с продолжительностью действия, выраженностью антиишемического эффекта, но и с рекомендуемыми эквивалентными дозировками препаратов для лечения стабильной стенокардии (табл. 8).

Весьма существенным является то обстоятельство, что при лечении стабильной стенокардии с помощью  $\beta$ -АБ ЧСС следует снижать до 55-60 уд/мин (если больной переносит такое снижение удовлетворительно). В отдельных случаях у лиц с тяжелой стенокардией ЧСС в покое может быть снижена до 50 уд/мин при условии, что такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений и не развивается атриовентрикулярная блокада. К сожалению, в реальной клинической практике врачи рассматривают развитие брадикардии (ЧСС 60 уд/мин) как побочное действие и нежелательное явление. В результате больные получают так называемую субоптимальную терапию.

**Рекомендации.** В настоящее время общепризнано, что  $\beta$ -АБ являются базисными препаратами для лечения всех форм ИБС при отсутствии противопоказаний.  $\beta$ -АБ играют двойную роль при лечении пациентов с хронической ИБС. Они улучшают прогноз жизни больных, особенно перенесших ИМ, и оказывают выраженное антиангинальное/антиишемическое действие [65, 66]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стенокардии [65] отмечено, что для симптоматической и противоишемической терапии, эффективного уменьшения симптомов стенокардии и ишемии миокарда рекомендуется начинать лечение с  $\beta$ -АБ (класс I, уровень доказательности А).

$\beta$ -АБ должны использоваться в качестве терапии первой линии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения; стенокардией, ассоциированной с АГ, ИБС, осложненной сердечной недостаточностью; немой (безболевого) ишемией миокарда; ишемией миокарда при нарушениях ритма сердца [65, 66]. Установлено, что у пациентов, перенесших ИМ (вне зависимости, имеется ли на данный момент стабильная стенокардия или приступов боли нет), терапия  $\beta$ -АБ снижает вероятность развития повторного ИМ и смерти [68]. Эти препараты высокоэффективны для контроля ишемии, вызванной физической нагрузкой, улучшают толерантность к нагрузке, снижают частоту приступов стенокардии и безболевых эпизодов ишемии [69].

В принятых в последние годы руководствах были только уточнены некоторые положения. В частности, в Британском руководстве [70] по лечению больных,

перенесших ИМ,  $\beta$ -АБ рекомендуется назначать независимо от наличия или отсутствия систолической дисфункции ЛЖ больным, которые относятся к группе повышенного риска возникновения сердечно-сосудистых событий. В Американском руководстве (2012)  $\beta$ -АБ рекомендованы как препараты, имеющие доказательства положительного влияния на летальность (класс 1А) у больных ИБС со сниженной ( $\leq 40\%$ ) фракцией выброса, сердечной недостаточностью или перенесших ИМ [66]. У лиц, не имеющих нарушения сократительной функции ЛЖ, перенесших острый коронарный синдром, включая ИМ, терапия  $\beta$ -АБ должна продолжаться в течение 3 лет (класс 1В). Более длительное их применение (без ограничения времени) у пациентов, перенесших ИМ и не имеющих сниженной фракции выброса ЛЖ, отнесено к классу рекомендаций IIА. Доказательства пользы класса IIВ от их применения имеются у больных хронической ИБС и другими сосудистыми заболеваниями.

**Заключение.** В соответствии с международными и отечественными рекомендациями  $\beta$ -АБ относятся к препаратам первого ряда для лечения пациентов со стабильной ИБС при отсутствии противопоказаний. Критерием эффективности  $\beta$ -АБ, включая правильный выбор дозы препарата, является снижение ЧСС в состоянии покоя до 55-60 уд/мин. Предпочтение следует отдавать селективным  $\beta$ -АБ, эффективность которых была доказана в крупных клинических исследованиях в разных ситуациях. Такие данные были получены при использовании бисопролола, метопролола замедленного высвобождения, карведилола. С появлением новых представителей этой группы была в значительной степени нивелирована опасность их применения у пациентов с нарушением сердечной проводимости, СД, нарушениями липидного обмена, ХОЗЛ и др.

Таким образом, сбалансированный подход к выбору лекарственного препарата в клинической практике делает лечение современными, высокоэффективными и безопасными  $\beta$ -АБ доступным для широкого круга пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

## Список использованной литературы

1. Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / Коваленко В.М., Корнацький В.М. – К.: Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», 2011. – 165 с.
2. Амосова К.М. Практикум з внутрішньої медицини.- К.: Український медичний вісник, 2010. – 416 с
3. Murray CJ, Lopez AD (1997) Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349: 1269-1276.
4. Державна служба статистики, 2012 // По матеріалам сайту <http://www.ukrstat.gov.ua/>
5. Лутай М.И., Пархоменко А.Н., Лысенко А.Ф. и др. Международный регистр CLARIFY больных со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине: особенности, проблемы, перспективы // УКЖ.- 2013.- №3.

6. Timmis A.D., Feder G., Hemingway H. Prognosis of stable angina pectoris: why we need larger population studies with higher endpoint resolution // *Heart*.- 2007.- Vol. 93(7).-P. 786-791.
7. Лупанов В.П., Чотгаев Х.Х., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Клиническое течение заболевания и прогноз у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения) // *Тер арх.* – 2002. – № 9. – С. 13-20.
8. Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / Коваленко В.М., Корнацький В.М.- К.: Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», 2011.- 165 с
9. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М 2007; 123-130.
10. Чазова Л.В. и соавт. Прогностическая значимость основных факторов риска ишемической болезни сердца и ее изменения при проведении профилактических мероприятий // *Тер.архив.* –1989. –№ 8. –С.87-92.
11. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка.– К., 2011.
12. Braman N. Singh. Morbidity in Cardiovascular Disorders; Impact of Reduced Heart Rate // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.*- 2001.- Vol. 6 (4).-P. 313–31.
13. Di Francesco D, Camm A. Heart rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradin // *Drugs*.- 2004.- Vol. 64 (16).- P. 1757–65.
14. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease // *Eur Heart J*.- 2005.- Vol.26.-P. 967–974.
15. Hjalmarson A., Gilpin E.A., Kjekshus J. et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction // *Am J Cardiol*.- 1990.- Vol. 65.-P. 547–553
16. Kolloch R., Legler U.F., Champion A. et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST) // *Eur Heart J*.- 2008.- Vol. 29.-P. 1327–1334.
17. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial // *Lancet*.- 2008.- Vol.372.- P. 817–821
18. Bohm M., Swedberg K., Komajda M. et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*.- 2010.- Vol. 376.-P. 886–894.
19. Hsia J., Larson J.C., Ockene J.K. et al. Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study // *BMJ*.- 2009.- Vol. 338:
20. Chae C, Hennekens C. Beta-Blockers. Philadelphia: WB Sanders; 1999.
21. Kernis S.J., Harjai K.J., Stone G.W. et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? // *J Am Coll Cardiol.* – 2004.- Vol. 43.-P.1773-9.
22. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г.Гилмана, редакторы Дж.Хардман и Л.Лимберд. Пер. с англ.- М., Практика, 2006.- 1648 с.
23. Сидоренко Б.А., Затеищиков Д.А., Евдокимова М.А. β – адреноблокаторы в практике кардиолога: место бисопролола // *РМЖ. Кардиология*.- 2005.- № 11.- С.775
24. Anzai T., Yoshikawa T., Takahashi. T. et al. Early use of beta blockers is associated with attenuation of serum C-reactive protein elevation and favorable short-term prognosis after acute myocardial infarction // *Cardiology*.- 2003.- Vol.99.-P.47–53.
25. Медикаментозне лікування. стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. – Київ. – 2008. – 61 с.
26. Cruickshank J.M. Правильно ли мы оцениваем роль β-АБов? // *Терапія. Укр. Медич. Вісник*.- 2008.- №7-8.- С.46-61.
27. Руководство по кардиологии: учебное пособие в 3 т. / под ред. Сторожакова Г.И., Горбаченкова А.А. – 2009. – Т. 3. – 512 с.: ил.
28. Борисов С.Н., Мелехов А.В. Применение бисопролола в кардиологии // *Новости кардиологии*.- 2009.- №1.- С.25-28
29. Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T., et al. Meta-analysis of trials comparing b-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina // *JAMA*.- Vol.281.-P.1927-36
30. Хирманов В.И. Эректильная дисфункция у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: от выяснения причин к лекарственной терапии// *Фарматека.* – 2004. – №14. – С. 26 –31.
31. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. B-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction // *JAMA.* – 2002. – V.288. – P.351–357.
32. Kjekshus J., Gilpin E., Gali G. et al. Diabetic patients and beta blockers after acute myocardial infarction // *Eur Heart J*.- 1990.- Vol.11.-P.43-50.
33. Jonas M., Reicher-Reiss H., Boyko V. et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate infarction prevention (BIP) Study Group // *Amer J Cardiol*.- 1996.- Vol.77.-P.1237.
34. Short P., Lipworth S., Elder D. et al. Effect of b blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study // *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – P. d2549.
35. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137. – P. 715-725.
36. Andrus M.R., Holloway K.P., Clark D.B. Use of beta-blockers in patients with COPD // *Ann. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 38. – P. 142-145.
37. Grant R.H., Keelan P., Kernohan R.J. et al. Multicenter trial of propranolol in angina pectoris // *Am. J. Cardiol*.- 1966.- Vol.18(3).-P.361–365
38. Frishman W., Kostis J., Strom J. et al. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 6. A comparison of pindolol and propranolol in treatment of patients with angina pectoris. The role of intrinsic sympathomimetic activity // *Am Heart J*.- 1979.- Vol.98(4).-P.526-535.
39. Hauf-Zachariou U., Blackwood R.A., Gunawardena K.A. et al. Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial // *Eur J Clin Pharmacol*.- 1997.-Vol. 52.-P. 95 –100.

40. Van der Does R, Hauf-Zachariou U, Pfarr E et al. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris // *Am J Cardiol.* - 1999.- Vol.83.-P. 643-9.
41. Prager G. et al. Wirkung von Bisoprolol bei koronarer Herzkrankheit // *DMW.* - 1984.- 109.- 1914.
42. Prager G et al. Ergometrischer Vergleich von Wirkungsstärke und Wirkungsdauer zweier Bisoprololdosen bei Angina-pectoris - Patienten // *Therapiewoche.* - 1987.- 37.- 2116.
43. Bethge H et al. Bisoprolol in angina pectoris // *Cardiovasc. Drug Reviews.* - 1991.-Vol. 2.-P. 110.
44. Steinmann E, Pfisterer M, Burkart F. et al. Acute hemodynamic effects of bisoprolol, a new b-selective adrenoceptor blocking agent, in patients with coronary artery disease. // *J Cardiovasc. Pharmacol.* - 1986.- Vol. 8.-P. 1044.
45. Wagner G. Summary of short- and long-term studies with bisoprolol in coronary heart disease (CHD) // *J Cardiovasc Pharmacol.* - 1986.-P.:S160-6.
46. Cruickshank J.M., Prichard B.N.C. Beta-blockers in clinical practice. 2nd edition. Edinburgh; Churchill Livingstone, 1994
47. Weir M.R., Bolli P., Prichard B.N.C., Weber M.A. Bisoprolol. In: Messerli F.H. (ed) *Cardiovascular drug therapy.* 2nd ed. Philadelphia et al, 1999; p. 557-68.
48. Terol I, Plaza L, Rodrigo F. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris // *J Cardiovasc Pharmacol.* - 1990.- Vol.16 Suppl 5.- P.S208-12.
49. Schnellbacher K et al. Effect of bisoprolol on exercise tolerance in patients with coronary heart disease: placebocontrolled double-blind cross-over study // *J Cardiovasc Pharmacol.* - 1986.- Vol. 8 (Suppl. 11). - P. 143.
50. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators // *J Am Coll Cardiol.* - 1995. - Vol. 25. - P. 231-38.
51. Von Arnim T: Prognostic significance of transient ischaemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the TIBBS follow-up // *J Am Coll Cardiol.* - 1996. - Vol. 28. - P. 20-4.
52. Mireille C.M., Portegies M. Efficacy of metoprolol and diltiazem in treating silent myocardial ischemia // *Am J Cardiol.* - 1994.- Vol.74.-P.1095-1098.
53. Egstrup K., Gundersen T., Harkonen R. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: a comparison with conventional metoprolol tablets twice daily // *Eur J Clin Pharmacol.* - 1988. - Vol.33:Suppl. - P. S45-S49.
54. Dorow P., Bethge H., Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris // *Eur J Clin Pharmacol.* - 1986. - Vol. 31(2). - P. 143-147.
55. Koch G. Fransson L. Hemodynamic effects at rest and during exercise of combined alpha/beta-receptor blockade and of beta-receptor blockade alone in patients with ischemic heart disease // *J Cardiovasc Pharmacol.* - 1987. - Vol. 10(4). - P. 474-478.
56. Koch G., Fransson L. Hemodynamic and adrenergic effects of combined alpha/beta-receptor blockade versus combined beta-receptor and slow channel calcium blockade in patients with ischemic heart disease // *Int J Cardiol.* - 1989.- Vol.25(1). - P. 73-79.
57. Nyberg G., Bjuro T., Hagman M., Smith U. Relation between ST-depression and chest pain in patients with coronary heart disease receiving no treatment and after beta-blockade and combined alpha-beta-blockade // *Acta Medica Scandinavica Supplementum.* - 1981. - Vol.644. - P.30-33.
58. Narahara K.A. Double-blind comparison of once daily betaxolol versus propranolol four times daily in stable angina pectoris // *Am J Cardiol.* - 1990. - Vol. 65(9). - P. 577-582.
59. Destors J.M., Boissel J.P., Philippon A.M., Schbath J. Controlled clinical trial of bepridil, propranolol and placebo in the treatment of exercise induced angina pectoris. B.I.S // *Fundam Clin Pharmacol.* - 1989. - Vol. 3(6). - P. 597-611.
60. Stephenson L.W., MacVaugh H.I., Tomasello D.N., Josephson M.E. Propranolol for prevention of postoperative cardiac arrhythmias: A randomized study // *Ann Thorac Surg.* - 1980. - Vol.29(2). - P. 113-116
61. Connolly S.J., Cybulsky I., Lamy A. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery: The &beta;-Blocker Length Of Stay (BLOS) study // *American Heart Journal.* - 2003. - Vol. 145(2). - P. 226-232.
62. Jakobsen C.J., Bille S., Ahlburg P. et al. Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection // *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia.* - 1997. - Vol.11(6). - P.746-751.
63. Chieffo, Palermo, Natale and et al. Labetalol-plus-chlorthalidone (Trandiur(Reg.trademark)) and atenolol-plus-chlorthalidone (Tenoretic(Reg.trademark)) in the treatment of essential hypertension with angina pectoris. *Clinical Trials Journal.* 1986; 23(5):323-331.
64. Kardas P. Compliance, clinical outcome, and quality of life of patients with stable angina pectoris receiving once-daily betaxolol versus twice daily metoprolol: a randomized controlled trial // *Vasc Health Risk Manag.* - 2007.- Vol.3(2).-P.235-42.
65. Fox K., Garcia M.A.A., Ardissino D. et al. 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 J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1341-81.
66. Fihn S.D., Gardin J.M., MD, Chair V. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *Circulation.* - 2012. - Vol. 126. - P. e354-e471.
67. Остроумова О.Д., Максимов М.Л. Безопасность применения бисопролола у больных с сочетанной патологией: клиническая эффективность и экономическая целесообразность // *Consilium Medicum.* - 2012. - Т.14, №1.
68. Gheorghide M., Goldstein S.  $\beta$ -Blockers in the Post-Myocardial Infarction Patient // *Circulation.* - 2002.- Vol. 106.- P. 394-398.
69. Маколкин В.И. Необходимые условия при назначении бета-адреноблокаторов // *Лечий врач.* - 2012. - № 7.
70. National Clinical Guidelines Centre, Stable angina: FULL guideline 2011.

Д.Д. Зербіно, професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, заслужений діяч науки України, лауреат Державної премії України, директор Інституту клінічної патології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

О.О. Зімба, к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

## Гігантоклітинний артеріїт: сучасний стан проблеми

Гігантоклітинний артеріїт (ГКА) – артеріїт часто гранулематозного характеру, при якому уражається аорта та/або її великі відгалуження, особливо гілки сонних і вертебральних артерій. Типовим вважається залучення у патологічний процес скроневої артерії, початок хвороби у пацієнтів віком старше 50 років та поєднання з ревматичною поліміалгією [4].

На основі переважного місця локалізації патологічного процесу виділяють наступні його клінічні підтипи: класичний краніальний ГКА з ішемічними ускладненнями з боку очей, обличчя та центральної нервової системи; ГКА з оклюзією підключичної або аксиллярної артерії; ГКА аорти; ГКА з інтенсивним системним запаленням та нестенозуючим васкулітом; ізольована ревматична поліміалгія із системним запаленням та субклінічним васкулітом. Також можливий розвиток overlap-синдрому (перехресний синдром), коли поєднуються різні варіанти локалізації васкуліту [21].

Класичний краніальний ГКА з локалізацією у скроневої артерії був уперше клінічно розпізнаний у 1890 р., коли відомий англійський лікар Jonathan Hutchinson виявив у чоловіка похилого віку запалення скроневої артерії, що заважало йому вдягати капелюха. У 1932 р. Horton, ім'ям якого згодом була названа хвороба, знайшов кореляцію гістопатологічних ознак з клінічними проявами васкуліту і запропонував термін «темпоральний артеріїт». На думку експертів II Міжнародної погоджувальної конференції з номенклатури системних васкулітів (Chapel Hill, 2012), термін «темпоральний артеріїт» недоцільно використовувати як заміну назви «гігантоклітинний артеріїт», оскільки при цьому не відображається системність ураження артеріальної системи, що є типовим для цієї хвороби. Окрім того, не у всіх випадках уражається скронева артерія. Не рекомендується також вживати епонім «хвороба Хортонна» [4].

ГКА є системним васкулітом, який не обмежується ураженням лише краніальних артерій (скроневої, верхньощелепної, язикової, очної) [2, 3, 17]. Приблизно у третини хворих спостерігається екстракраніальна локалізація васкуліту з виникненням тяжких судинних ускладнень з боку аорти та її великих гілок [17]. Справжня частота такої локалізації патологічного процесу невідома, оскільки не у всіх випадках присутні клінічні прояви і не завжди застосовуються сучасні цифрові методи візуалізації судин, які дають можливість виявити патологічні зміни в артеріях великого калібру. Спостерігається недостатня діагностика ураження аорти та її гілок у пацієнтів з класичним темпоральним ГКА [1]. Більше того, часто зустрічаються випадки, коли у хворих на ГКА з екстракраніальним ураженням артерій великого калібру відсутні такі класичні симптоми ГКА, як головний біль, «переміжна кульгавість» нижньої щелепи. У половини таких пацієнтів відмічають негативні результати біопсії темпоральних артерій [17].

ГКА має багато спільних ознак з артеріїтом Такаюсу. На II Міжнародній погоджувальній конференції (Chapel Hill, 2012) було розглянуто питання їх подібності [4]. Обидва васкуліти входять до рубрики «васкуліт судин великого калібру», мають ідентичні гістопатологічні ознаки та зустрічаються частіше у жінок. Деякі дослідники висловлюють думку, що вони є клінічними фенотипами однієї хвороби [6, 14]. Учасники погоджувальної конференції не дійшли консенсусу у цьому важливому питанні. У зв'язку з цим потрібно дотримуватись попередніх рекомендацій, у яких розглядається артеріїт Такаюсу як хвороба переважно молодого віку, а ГКА як такий, що зустрічається у пацієнтів старшого віку [4, 15].

На сьогоднішній день дуже важливим є з'ясування відмінностей імунопатогенезу різних клінічних фенотипів ГКА: чому в одних пацієнтів ГКА виникає у краніальних артеріях, а у решти хворих наявні інші місця локалізації?

## Епідеміологія

У ході епідеміологічних досліджень встановлено різні показники захворюваності на ГКА. Так, щорічна частота виявлення нових випадків ГКА становить від 0,49 до 32,8 на 100 000 жителів віком 50 років і старше, при цьому найвищий показник захворюваності був зафіксований у Норвегії [1]. Виявлено загальну закономірність, що у країнах з теплим кліматом спостерігається менша розповсюдженість ГКА [1, 12]. Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки, зі співвідношенням від 1:1,9 до 1:3 [1, 11, 12]. ГКА є HLA-асоційованим захворюванням, і у близько 65% пацієнтів присутня експресія HLA-DR4 [12]. Найбільш важливим фактором ризику виникнення хвороби вважається вік. Найвищий показник захворюваності спостерігається в осіб старше 50 років та зростає зі збільшенням віку [11, 12, 17].

## Етіологія

Етіологічні чинники ГКА невідомі, однак результати досліджень свідчать про клітинну імунологічну реакцію проти локального антигену, присутнього у стінці артерії. Гігантсклітинна реакція – стереотипна захисна реакція організму, спрямована на резорбцію та елімінацію з організму різноманітних ендо- та екзогенних чужорідних об'єктів. Відома здатність гігантських клітин фагоцитувати не тільки мікроби, але й продукти розпаду тканин та обміну. Характерною є їх поява при руйнуванні еластичних волокон, хряща, кістки, жирової клітковини, у зонах накопичення кристалів жирних кислот, холестерину, амілоїду. Гігантські клітини у стінках судин або в периваскулярному запальному інфільтраті з'являються при ГКА, артеріїті Такаюсу, облітеруючому тромбангіїті (хворобі Бюркера), зрідка при цукровому діабеті [3]. На думку Д.Д. Зербіно, безпосередні причини розвитку гігантсклітинного васкуліту залишаються не до кінця зрозумілими [2, 3]. Появу гігантських клітин в судинній стінці можна гіпотетично пов'язати з деякими явищами: по-перше, з руйнуванням, лізисом еластики у зв'язку із запальними альтеративними змінами; по-друге, з наявністю чужорідних об'єктів (метали? отрутохімікати? паразити?) у просвіті судин; по-третє, з розвитком автоімунного процесу в результаті впливу гаптенів – ксенобіотиків.

Як і для більшості автоімунних захворювань, інфекційні мікроорганізми є потенційними етіологічними стимулами. Їх спектр є широким – від вірусів до бактерій, зокрема вірус парагрипу першого типу, парвовірус В19, родина герпесвірусів, хламідії, мікоплазми, трихомонади [3, 11, 12]. Проте немає достатньо доказів щодо розвитку імунної реакції у судинній стінці саме проти інфекційних агентів. Етіологічними стимулами, що запускають ураження судин, можуть бути також хімічні речовини (отрутохімікати). Описані випадки виникнення гігантсклітинного васкуліту в осіб, які працювали у сільському господарстві і мали тривалий контакт з отрутохімікатами, зокрема з фосфорорганічними сполуками [3].

## Патогенез

В імунопатогенезі ГКА основну роль відіграють два компоненти: судинне та системне запалення, що мають різні механізми розвитку [21]. Судинне запалення є результатом патологічних реакцій специфічної набутої ланки імунної системи, у той час як в основі системного запалення лежить надмірна активація вроджених неспецифічних імунних механізмів.

**Патогенез ушкодження судин.** У розвитку гранулематозного запалення судинної стінки при ГКА надається основне значення набутій імунній системі та особливо антиген-специфічним Т-лімфоцитам [10, 21]. Виникнення васкуліту пов'язують з надмірною активацією набутої імунної системи. Основні учасники – активовані Т-лімфоцити і макрофаги. Запальний процес розпочинається в адвентиції, де *vasa vasorum* відіграють роль вхідних воріт для запальних клітин. Лімфоцити і макрофаги проникають в усі шари судинної стінки, але первинне імунологічне ушкодження починається саме з адвентиції. Видається найбільш імовірним, що Т-клітини потрапляють у стінки артерії через *vasa vasorum*, а не з просвіту судин. Т-лімфоцити і макрофаги реагують зі ще не встановленими на даному етапі етіологічними чинниками і запускають процес ураження судинної стінки. Т-лімфоцити є високоспеціалізованими клітинами, оснащеними великою кількістю рецепторів і здатними виділяти гормоноподібні речовини – цитокіни, що викликають запалення і тканинне ушкодження. Т-лімфоцити продукують основний прозапальний цитокін –  $\gamma$ -інтерферон. Найголовнішою клітинною мішенню для  $\gamma$ -інтерферону є макрофаги, які збільшуються у чисельності в судинній стінці до значної грануломатозної реакції. Макрофаги присутні в усіх шарах судинної стінки і беруть участь у різних ефекторних механізмах. В адвентиції вони спеціалізуються на продукції прозапальних цитокінів, що у свою чергу стимулюють Т-лімфоцити. Макрофаги у гладком'язових клітинах середньої оболонки артерій сприяють виникненню оксидативного стресу і продукують матриксні металопротеїнази, що є важливим інструментом у дефрагментації внутрішньої еластичної мембрани. Індукція перекисного окислення ліпідів викликає пошкодження гладком'язових клітин. Зрештою макрофаги, а також гігантські багатоядерні клітини медіа-інтими секретують ростові та ангіогенні фактори, зокрема тромбоцитарний фактор росту та судинний ендотеліальний фактор росту, які регулюють процеси гіперплазії інтими. Міофібробласти мобілізуються і мігрують у просвіт судини. Вони зупиняються під ендотеліальним шаром інтими, проліферують і відкладаються в екстрацелюлярному матриксі. Як результат вказаних процесів розвивається оклюзія або стеноз просвіту артерій. Оскільки не в усіх хворих виникає судинна обструкція, цілком очевидно, що форму артеріальної реакції на ушкодження детермінує наявність певних додаткових факторів ризику у кожного окремого хворого.

Курс запалення у судинній стінці визначає тип Т-клітинної диференціації [21, 22]. Інтенсивна сти-

муляція Т-клітин з продукцією високої концентрації  $\gamma$ -інтерферону в тканинах корельоє з гіперплазією інтими та тканинної ішемією. Якщо Т-клітинна диференціація у процесі судинних уражень зміщена у бік продукції вищого рівня інтерлейкіну (ІЛ) 2 і низького рівня  $\gamma$ -інтерферону, васкуліт виникає без оклюзії просвіту артерій. У кінці цього спектра судинного запалення є пацієнти з «ізолюваною» ревматичною поліміалгією, у яких відсутні гістоморфологічні критерії васкуліту, але наявна достатня інфільтрація артерій Т-лімфоцитами та макрофагами для того, щоб виявити на місці ураження ІЛ-2, ІЛ-1, і ІЛ-6.

Останніми десятиліттями Т-лімфоцити розглядаються як ключові регулятори виникнення ГКА. Проте безпосередні механізми їх участі в ураженні судин є маловідомими. Необхідно з'ясувати, як Т-лімфоцити взаємодіють з іншими клітинами імунної системи, а також з клітинами судинної стінки у патогенезі хвороби.

Наукові дослідження демонструють, що у виникненні ГКА бере активну участь ІЛ-17, який за останніми даними є центральним регулятором автоімунних процесів [16, 22]. ІЛ-17 сприяє запаленню шляхом активації клітин до продукції багатьох прозапальних цитокінів. Джерелом синтезу ІЛ-17 є Т helper inflammatory (Th1). Результати сучасних досліджень і справді демонструють, що як мінімум дві окремі лінії CD4 Т-клітин беруть участь у судинному запаленні при ГКА. Th1 клітини продукують  $\gamma$ -інтерферон, а Th17 клітини – ІЛ-17. Обидві популяції клітин відіграють важливу роль у виникненні ГКА. Роль Т-лімфоцитів, що продукують ІЛ-17, до кінця не з'ясована. Важливо дослідити, чи можуть Т-лімфоцити ушкоджувати клітини судинної стінки, особливо гладком'язові клітини, які є її остовом. Учені шукають способи заблокувати потужні ефекти ІЛ-17, розглядаючи його як нову терапевтичну мішень.

**Патогенез системного запалення.** Патогенез системних запальних реакцій при ГКА зумовлений активацією вродженої імунної системи [21]. Запаленню судинної стінки при ГКА передують і супроводжують інтенсивні системні гострофазові запальні реакції. Важливим є те, що системне запалення може відбуватись і за відсутності васкуліту, як у випадку ревматичної поліміалгії. Активовані циркулюючі макрофаги секретують ІЛ-1 та ІЛ-6. ІЛ-6 відіграє основну роль у стимуляції продукції гострофазових білків у печінці, а циркулюючі моноцити є найбільшим джерелом його синтезу. Присутність циркулюючих моноцитів і статус їх активації не свідчать саме про судинне запалення, оскільки зазначені клітини присутні і активовані подібною мірою і в пацієнтів з ревматичною поліміалгією, які не мають ідентифікованого судинного запалення. Механізми і місця активації моноцитів або макрофагів при ГКА та ревматичній поліміалгії залишаються невідомими. Виникає мультиорганна реакція із залученням печінки (синтез гострофазових білків: С-реактивного протеїну, гаптоглобіну, фібриногену, комплементу, serum amyloid A), центральної нервової системи (гарячка, міалгія, анорексія, порушення сну),

судинної системи (активація дендритних та ендотеліальних клітин), кісткового мозку (анемія, лейкоцитоз, тромбоцитоз).

### Клінічна картина

ГКА є захворюванням, що потребує ранньої діагностики і надання невідкладної медичної допомоги, оскільки найбільш небезпечно його ускладнення – раптова сліпота. Спектр клінічної маніфестації є широким, з ознаками як системного запалення, так і локального судинного ушкодження (табл. 1) [21].

Американською колегією ревматологів у 1990 р. були розроблені критерії ГКА, які є класифікаційними і застосовуються не для рутинної клінічної діагностики, а для відбору пацієнтів у наукові та клінічні дослідження [18].

Класифікаційні критерії гігантоклітинного артеріїту:

- вік початку хвороби > 50 років;
- «новий» головний біль;
- патологічні зміни з боку скроневих артерій;
- підвищення ШОЕ > 50 мм/год;
- позитивні результати біопсії скроневих артерій: васкуліт з переважною інфільтрацією мононуклеарними клітинами або гранулематозне запалення, зазвичай із гігантськими багатоядерними клітинами.

Діагноз ГКА вважається достовірним за наявності не менше трьох будь-яких критеріїв з чутливістю 93,5% та специфічністю 91,2%.

Проблема діагностики ГКА полягає у розпізнаванні атипових випадків, що не мають більшості специфічних проявів судинної недостатності з боку краніальних артерій, а також у діагностиці випадків васкуліту, що локалізований у менш характерних судинних басейнах.

На основі типу та топографії судинного ураження можуть бути виявлені клінічні субтипи ГКА:

- а) з переважною краніальною маніфестацією захворювання;
- б) з переважним ураженням аорти та її великих гілок;
- в) з переважанням системного запалення, без оклюзії артерій та ішемії тканин;
- г) з «ізолюваною» ревматичною поліміалгією [21].

Важливо, що різні субтипи поділяються на основі відмінностей у патогенезі захворювання, а також те, що вони можуть комбінуватись.

### Краніальний артеріїт

У більшості пацієнтів з ГКА мають місце ураження гілок сонної артерії, такі як скронева, потилична, очна артерія та її задня циліарна гілка. Основною скаргю в осіб з краніальним артеріїтом є головний біль інтенсивного характеру і часто резистентний до аналгетичної терапії. Болючість при пальпації шкіри голови повинна посилити підозру щодо можливості розвитку ГКА. При огляді можна виявити патологічні зміни з боку скроневих артерій. Зменшення кровотоку викликає симптом «переміж-

Таблиця 1. Клінічні ознаки гігантоклітинного артеріїту [21]

Ознака	Характеристика
<b>Симптоми, пов'язані із судинним ушкодженням</b>	
Часті симптоми (30-80% хворих)	
Головний біль	Раптово виникаючий, інтенсивний, деколи пульсуючий, часто локалізований у темпоральній ділянці з одного боку, деколи з обох боків
Чутливість при пальпації шкіри голови	Часто скроневої ділянки, що виникає при дотику, вдяганні окулярів;
Патологічні зміни з боку скроневої артерії, що можна виявити при огляді та пальпації	Зменшення або відсутність пульсації; ущільнення, потовщення, болючість, вузлуватість
Симптом «переміжної кульгавості» нижньої щелепи	Ішемічний біль у м'язах, що викликається тривалою розмовою або жуванням
Менш поширені симптоми (до 20% пацієнтів)	
Очні симптоми	Часткова або повна втрата зору, переміжна сліпота – amaurosis fugax, очні моторні порушення, диплопія
Дисфагія	Біль у горлі при ковтанні
Респіраторні симптоми	Сухий, малопродуктивний кашель
Симптом «переміжної кульгавості» у кінцівках	Комбінується з парестезіями
Відсутність або асиметрія пульсу на променевих артеріях	
Асиметричні показники артеріального тиску	
Рідкісні симптоми (до 5% хворих)	
Ішемія центральної нервової системи	Типові прояви вертебробазиллярної недостатності; порушення рівноваги; кортикальна сліпота; порушення свідомості
Симптом «переміжної кульгавості» язика	
Аортальна регургітація	Дилатація проксимального відділу аорти
Інфаркт міокарда	
Периферична нейропатія	
Глухота	
Гангрена м'яких тканин	Шкіри голови, язика або кінцівок
<b>Симптоми, пов'язані із системним запаленням</b>	
Часті симптоми (40-100% хворих)	
Інтенсивні гострофазові реакції	Збільшення ШОЕ; підвищення рівнів С-реактивного протеїну та ІЛ-6, тромбоцитоз
Анемія	Нормоцитарна, нормохромна
Ревматична поліміалгія	Біль і скутість у шиї, плечах та тазовому поясі
Синдром виснаження	Гарячка, анорексія, втрата ваги, нездужання, нічне потовиділення, депресія
Рідкісні симптоми (до 5% хворих)	
Синовіт периферичних суглобів	Транзиторний, неерозивний, недеформуючий

ної кульгавості» нижньої щелепи, що є специфічним для даної хвороби. Рідко у таких хворих спостерігаються ішемія язика, обличчя та шиї; набряк обличчя; дисфагія. Кількість можливих офтальмологічних ускладнень є значною. Ішемія будь-якого місця уздовж зорового шляху може стати причиною втрати зору. Найбільш поширена причина розладів зору пов'язана зі стенозом очної артерії. Оклюзія задньої циліарної гілки очної артерії призводить до передньої ішемічної оптичної нейропатії, для якої

характерне швидке зниження зору аж до сліпоти. Сліпота настає раптово та безболісно. Можуть бути уражені одне або обидва ока; за відсутності лікування ризик втрати зору у другому оці наближається до 50%. Передвісниками втрати зору є amaurosis fugax, диплопія. Офтальмологічне дослідження очного дна може показати блідість і набряк диска зорового нерва, деколи з ділянками геморагій. У пацієнтів з ішемічними ускладненнями морфологічні та молекулярні знахідки в ураженій скроневої артерії пред-

ставлені інтенсивною гіперплазією інтими, оклюзією просвіту артерії, зростанням у тканинах рівнів  $\gamma$ -інтерферону, ІЛ-1 та тромбоцитарного фактора росту, що продукується макрофагами.

### ГКА з ураженням аорти та її гілок

ГКА з локалізацією в аорті та її великих гілках (підключичній та аксиллярній артеріях), який раніше вважався рідкісним, останнім часом набуває визнання. Для підтвердження діагнозу у даному випадку перевага надається методам візуалізації судин, а не біопсії. Клінічна картина представлена синдромом дуги аорти, що включає «переміжну кульгавість» в руках, відсутність або асиметрію пульсу і показників артеріального тиску, парестезії і деколи гангрену м'яких тканин. Відсутність краніальних симптомів (головного болю, «переміжної кульгавості» нижньої щелепи, ураження очей) можуть ускладнювати діагностичний процес. Аортит небезпечний тим, що може призвести до витончення судинної стінки, дилатації та формування аневризми.

### Лабораторна та інструментальна діагностика

План обстеження пацієнта повинен включати наступні дослідження.

1. Біопсію скроневої артерії, що є дуже важливою для встановлення діагнозу ГКА [5, 7, 8]. Проте у деяких хворих її результати можуть бути негативними.

Можливим поясненням цьому є недотримання техніки виконання біопсії, зокрема недостатні розміри взятого зразка тканин [1]. Пацієнтам з наявністю типових клінічних і лабораторних проявів ГКА, позитивним ефектом від лікування кортикостероїдами, типовими ультрасонографічними знахідками повинен встановлюватись діагноз ГКА навіть у випадках негативних результатів біопсії [5].

2. *Кольорове дуплексне ультразвукове сканування* – виявлення феномена гіпоехогенного «гала», оклюзії, стенозу [5, 7, 9]. Діагностична цінність залежить від досвіду лікаря, який проводить дослідження.

3. *Позитронно-емісійну томографію, магнітно-резонансну томографію*, які є більш інформативними для діагностики ураження аорти та її гілок і не можуть замінити біопсію скроневої артерії у діагностиці краніальної локалізації ГКА [5, 7, 9, 10]. Уважне клінічне обстеження судинної системи в комбінації із сучасними методами візуалізації судин повинні виконуватись у всіх пацієнтів з ГКА.

4. *Лабораторні дослідження*. Специфічні імунологічні маркери ГКА відсутні. Спостерігається підвищення гострофазових показників, таких як С-реактивний протеїн та ШОЕ.

Британською спілкою ревматологів (BSR) та Британською спілкою осіб, що надають професійну допомогу у галузі ревматології (BHRP) у 2010 р. розроблено рекомендації з діагностики та лікування ГКА (табл. 2, схема) [5].

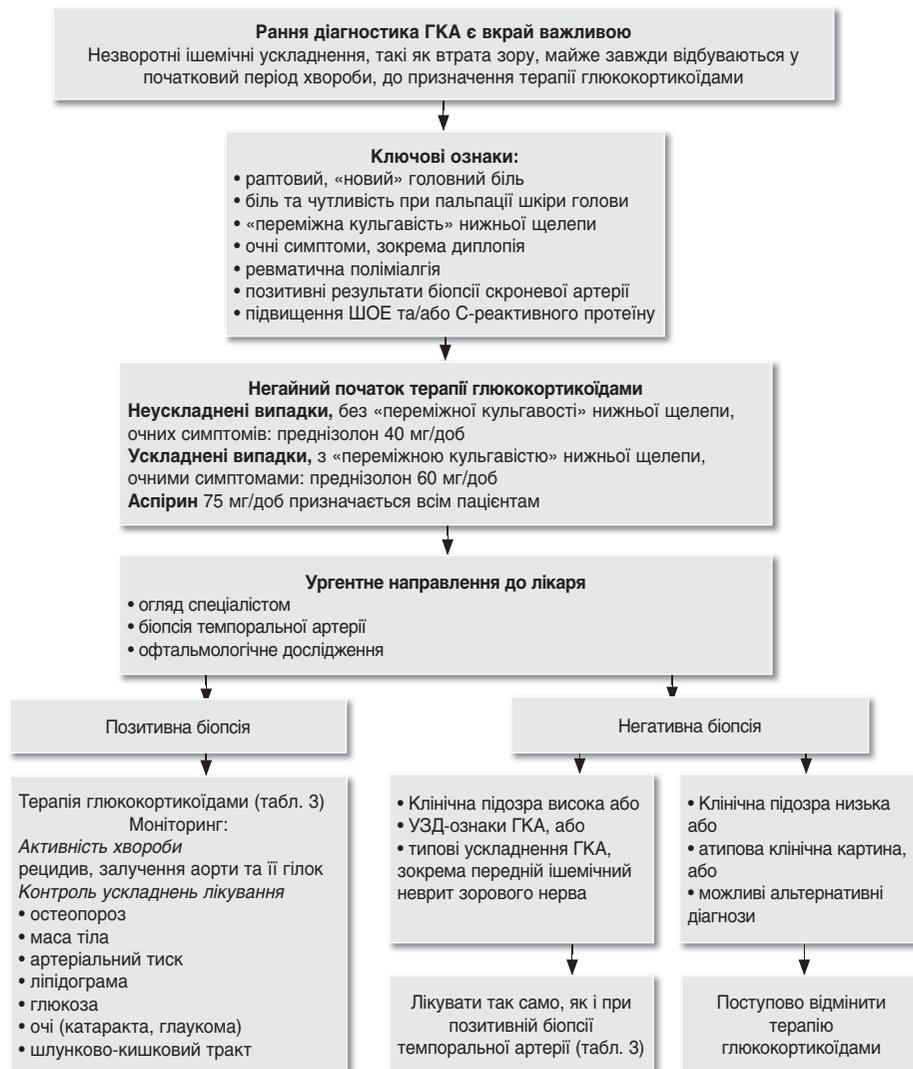
**Таблиця 2. Рекомендації Британської спілки ревматологів (BSR) та Британської спілки осіб, які надають професійну допомогу у галузі ревматології (BHRP) з діагностики та лікування ГКА (2010) [5]**

Ознака	Рівень доказовості
<p><b>1. Раннє розпізнавання та діагностика</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Практичні лікарі повинні запідозрити ГКА в осіб старше 50 років з «новим» головним болем; «переміжною кульгавістю» нижньої щелепи та язика; зменшенням або відсутністю пульсації скроневої артерії; болючістю при пальпації шкіри голови; розладами зору; ревматичною поліміалгією; ознаками ураження аорти та її гілок (асиметрію пульсу, артеріального тиску, «переміжною кульгавістю» кінцівок), конституційними симптомами (гарячкою, втратою маси тіла); підвищенням гострофазових показників (ШОЕ, С-реактивного протеїну)</li> <li>Особливу увагу необхідно звертати на наявність ознак, що є предикторами нейро-офтальмологічних ускладнень: «переміжна кульгавість» нижньої щелепи, диплопія, зміни з боку темпоральних артерій</li> </ul>	C
<p><b>2. Підтвердження діагнозу «біопсія скроневої артерії»</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ургентне направлення до ревматологічного стаціонару та проведення біопсії скроневої артерії для обґрунтування діагнозу при підозрі на ГКА. Проте це не повинно призводити до затримки початку терапії глюкокортикоїдами високими дозами</li> <li>Ділянка скроневої артерії, що береться для гістологічного дослідження, повинна бути не менше 1 см, а найбільш оптимальний розмір – довжиною 2 см. Контрлатеральна біопсія здебільшого не є необхідною</li> <li>Пацієнтам з негативними результатами біопсії, але з наявністю типової клінічної картини та позитивним ефектом від терапії глюкокортикоїдами, повинен встановлюватись діагноз ГКА.</li> <li>Магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія не можуть замінити біопсію в діагностиці краніальної локалізації ГКА</li> </ul>	C
<p><b>3. ГКА з ураженням судин великого калібру (аорти та її гілок)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ГКА з ураженням аорти та її великих гілок слід запідозрити у пацієнтів з «переміжною кульгавістю» кінцівок, системними симптомами, високим рівнем сироваткових маркерів запалення, незважаючи на терапію адекватними дозами глюкокортикоїдів</li> <li>Магнітно-резонансна терапія, позитронно-емісійна томографія можуть бути використані для оцінки стану артерій великого калібру при підозрі на їх ураження</li> </ul>	C
<p><b>4. Початкова терапія глюкокортикоїдами</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Високі дози глюкокортикоїдів повинні бути призначені негайно при клінічній підозрі на ГКА</li> <li>Рекомендовані початкові дози глюкокортикоїдів представлені в таблиці 3</li> <li>Для мінімізації ускладнень терапії глюкокортикоїдами необхідно забезпечити захист кісткової системи та шлунково-кишкового тракту</li> </ul>	C A

Продовження таблиці 2

Ознака	Рівень доказовості
<b>5. Тривалість терапії глюкокортикоїдами</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Зниження дози глюкокортикоїдів повинно бути обґрунтованим і проводитись лише за умови відсутності клінічних та лабораторних ознак активності хвороби</li> <li>Рекомендовані режими зниження дози глюкокортикоїдів представлені в таблиці 3</li> </ul>	C
<b>6. Призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти</b> Є обґрунтованим у всіх пацієнтів з ГКА за відсутності протипоказань	C
<b>7. Моніторинг терапії</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хворі потребують постійного моніторингу для виявлення і запобігання рецидивам ГКА, ускладненням, пов'язаним з хворобою та побічною дією медикаментів</li> <li>Моніторинг повинен включати оцінку клінічних та лабораторних маркерів системного запалення. Особливу увагу потрібно звертати на виявлення таких ознак, як головний біль; «переміжна кульгавість» нижньої щелепи, язика, кінцівок; порушення зору; шуми над артеріями при аускультатії, асиметричні показники пульсу та артеріального тиску; ревматична поліміалгія; остеопороз та інші пов'язані з тривалим лікуванням глюкокортикоїдами ускладнення</li> </ul>	C
<b>8. Рецидив хвороби</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Рецидив хвороби повинен бути запідозрений у пацієнтів з появою симптомів хвороби, ішемічними ускладненнями, конституційними симптомами, проявами ревматичної поліміалгії</li> <li>Рецидив хвороби зазвичай завжди асоційований зі підвищенням ШОЕ та рівня С-реактивного протеїну. Проте можливі випадки їх нормальних значень</li> <li>Усім пацієнтам з підозрою на рецидив ГКА слід призначати терапію глюкокортикоїдами (табл. 3)</li> </ul>	C
<b>9. Часті рецидиви хвороби</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Часті рецидиви хвороби потребують розгляду необхідності допоміжного лікування метотрексатом або іншими імуносупресантами</li> <li>Допоміжне лікування необхідно розпочати при третьому рецидиві хвороби</li> </ul>	B

Схема. Алгоритм ранньої діагностики та лікування ГКА [5]



Таблиця 3. Рекомендовані режими терапії глюкокортикоїдами [5]

*Режими початкових доз***Неускладнений ГКА** (відсутні симптоми «переміжної кульгавості» нижньої щелепи, язика або очні симптоми)

- преднізолон 40-60 мг/доб (не менше 0,75 мг/кг) щоденно, до припинення симптомів хвороби та нормалізації ШОЕ та рівня С-реактивного протеїну

**Ускладнений ГКА**

- загроза втрати зору, *amavrosis fugax* в анамнезі
- пульс-терапія метилпреднізолоном дозою 1000 мг довенно краплинно протягом трьох днів з наступним переходом на пероральний прийом
- підтверджена сліпота
- преднізолон не менше 60 мг/доб

*Профілактика остеопорозу:*

- бісфосфонати в поєднанні з препаратами кальцію та вітаміну D

*Профілактика шлунково-кишкових ускладнень:*

- інгібітори протонної помпи (омепразол, лансопризол)

*Зниження дози:*

Стандартний режим 40-60 мг/доб преднізолону (не менше 0,75 мг/кг/доб) протягом чотирьох тижнів (або до припинення симптомів та відсутності лабораторної активності)

- потім дозу знижують на 10 мг кожні 2 тиж до 20 мг
- потім по 2,5 мг кожні 2-4 тиж до 10 мг
- потім 1 мг кожні 1-2 міс за умови відсутності рецидиву хвороби

*Моніторинг лікування:* 0; 1; 3; 6 тиж, потім 3; 6; 9; 12 міс протягом першого року

Позаплановий візит необхідний у разі рецидиву

*Дослідження:*

- під час кожного візиту: загальний аналіз крові, рівень С-реактивного протеїну, креатиніну, електролітів, глюкози
- кожні два роки: рентгенографія органів грудної клітки, Ехо-КГ, магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія для виявлення ураження аорти та її гілок
- денситометрія (діагностика остеопорозу)

*Лікування рецидивів:*

- Лише головний біль
- повернення до попередньої вищої дози преднізолону
- Головний біль та «переміжна кульгавість» нижньої щелепи
- 40-60 мг/доб преднізолону
- Очні симптоми
- 60 мг/доб преднізолону або метилпреднізолон довенно

**Лікування**

Загальноновизнаним ефективним методом лікування ГКА є застосування глюкокортикоїдів (табл. 3).

У низці невеликих досліджень представлені результати лікування тоцилізумабом рефрактерних до стандартної терапії ГКА, артеріїту Такаюсу [19, 20]. Основою для проведення таких досліджень стало відкриття ролі ІІ-6 у патогенезі васкуліту артерій великого калібру, який може бути новою терапевтичною мішенню. Попередні результати показали достатню клінічну ефективність та добру переносимість тоцилізумабу у таких складних для лікування випадках.

**Список використаної літератури**

1. Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых (избранные) / Н.В. Бунчук – М.: МЕДпресс-информ, 2010 – 272 с.
2. Зербино Д.Д. Васкулиты и ангиопатии / Д.Д. Зербино. – К.: Здоровье, 1977. – 100 с.
3. Зербино Д.Д. Гигантоклеточный васкулит (артерит и флебит) / Д.Д. Зербино // Архив патологии. – 1981. – Вып. 8. – С. 42-47.
4. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J.C. Jennette, R.J. Falk, P.A. Bacon et al. // Arthritis & Rheumatism. – 2013. – Vol. 65. – No 1. – P. 1-11.
5. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis / B. Dasgupta, F.A. Borg, N. Nassan et al. // Rheumatology (Oxford). – 2010. – Apr. 5 (epub ahead of print).
6. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis / Peter C. Grayson, Kathleen Maksimowicz-McKinnon, Tiffany M Clark et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71. – P. 1329-1334.

7. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis / N. Basu, R. Watts, I. Bajema et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 1744-1750.

8. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis / C. Mukhtyar, L. Guillevin, M.C. Cid et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 318-323.

9. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: usefulness of vascular magnetic resonance imaging studies in the diagnosis of aortitis / J. Narvaez, J.A. Narvaez, J.M. Nolla et al. // Rheumatology – 2005. – Vol. 44. – P. 479-483.

10. Giant cell vasculitis is a T cell-dependent disease / A. Brack, A. Geisler, V.M. Martinez-Taboada et al. // Molecular Medicine. – Vol. 3. – No 8. – 1997. – P. 530-543.

11. Giordano J.M. Takayasu's disease and temporal arteritis / J.M. Giordano // Semin. Vasc. Surg. – 1995. – Vol. 8. – No 4. – P. 335-341.

12. Hoffman G.S. Inflammatory diseases of blood vessel / G.S. Hoffman, C.M. Weyand – New York: Marcel Dekker, 2002. – 846 p.

13. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes / J. Lie and members and consultants of the American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis // Arthritis Rheum. – 1990. – Vol. 33. – P. 1074-1087.

14. Maksimowicz-McKinnon K. Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum within the same disease? / K. Maksimowicz-McKinnon, T.M. Clark, G.S. Hoffman // Medicine (Baltimore). – 2009. – Vol. 88. – No 4. – P. 221-226.

15. Michel B.A. Clinical differentiation between giant cell (temporal) arteritis and Takayasu's arteritis / B.A. Michel, W.P. Arend, G.G. Hunder // J. Rheumatol. – 1996. – Vol. 23. – No 1 – P. 106-111.

16. Sibylle von Vietinghoff Interleukin 17 in vascular inflammation / Sibylle von Vietinghoff, Klaus Ley // Cytokine Growth Factor Rev. – 2010. – Vol. 21. – No 6. – P. 463-469.

17. Tato Federico Giant cell arteritis: a systemic vascular disease / Federico Tato, Ulrich Hoffmann // Vascular Medicine – 2013. – Vol. 13. – P. 127-140.

18. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction / G. Hunder, W. Arend, D. Bloch et al. // Arthritis Rheum. – 1990. – No 33. – P. 1065-1117.

19. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. / S. Unizony, L. Arias-Urdaneta, E. Miloslavsky et al. // Arthritis Care & Research. – 2012. – Vol. 64. – No 11. – P. 1720-1729.

20. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis / C. Salvarani, L. Magnani, M. Catanoso et al. // Rheumatology (Oxford). – 2012. – Vol. 51 – No 1. – P. 151-156.

21. Weyand Cornelia M. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica / Cornelia M. Weyand, Jorg J. Goronzy // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 139. – P. 505-515.

22. Weyand Cornelia M. IFN- $\gamma$  and IL-17 - the two faces of T cell pathology in giant cell arteritis / Cornelia M. Weyand, Brian R. Younge, Jorg J. Goronzy // Curr. Opin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 23. – P. 43-49.

А.Н. Беловол, академик НАМН Украины, д.мед.н., профессор; И.И. Князькова, д.мед.н., профессор  
Кафедра клинической фармакологии, Харьковский национальный медицинский университет

# Клеточные, молекулярные и структурные механизмы ремоделирования левого желудочка при сердечной недостаточности

**С**ердечная недостаточность (СН) ассоциируется с активацией нейрогормональных и цитокиновых сигнальных путей, приводящих к изменению структурно-функционального состояния кардиомиоцитов (КМЦ) и межклеточного пространства. Такая клеточная перестройка завершается существенными морфологическими изменениями структурной организации сердца, называемой ремоделированием, способствующим дальнейшей дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и прогрессированию хронической СН (ХСН). В представленном обзоре рассмотрены основные изменения миокарда (архитектоника миокарда, внеклеточный матрикс) при ремоделировании сердца и механизмы, способствующие нарушениям клеточных структур (нейрогуморальные и цитокиновые сигнальные пути и взаимодействие между ними).

Термин «ремоделирование сердца» был предложен N. Sharp в конце 70-х годов прошлого века для обозначения структурных и геометрических изменений после острого инфаркта миокарда (ОИМ). Затем он получил более широкое толкование. По определению M. Pfeffer, ремоделирование сердца – это структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции [1].

Следует отметить, что в физиологических условиях ремоделирование ЛЖ наблюдается и в здоровом сердце от рождения до состояния зрелости организма как приспособление в ответ на увеличение размеров и изменения кривизны сердца [2]. При патологических состояниях, таких как повышение артериального давления, инфаркт миокарда (ИМ), кардиомиопатия (КМП), клапанные пороки сердца и другие, развивается патологическое ремоделирование ЛЖ [3]. Доказано, что прогрессивное ремоделирование сердца напрямую связано с последующим ухудшением его

функции и менее благоприятным клиническим прогнозом больных ХСН [4]. Первоначально комплекс происходящих в сердце изменений в процессе ремоделирования ЛЖ был охарактеризован анатомическим термином. Однако в дальнейшем было установлено, что эта универсальная компенсаторно-приспособительная реакция включает изменения биологии КМЦ, объема миоцитов и компонентов внеклеточного матрикса, геометрии и архитектоники полости ЛЖ, регулирующиеся механическими, нейрогуморальными и генетическими факторами (табл. 1) [5, 6].

**Таблица 1. Общие данные о ремоделировании ЛЖ [7]**

Перестройка биологии кардиомиоцитов
Сопряжение возбуждение-сокращение
Экспрессия гена (фетального) тяжелых цепей миозина
Десенситизация β-адренорецепторов
Гипертрофия
Миоцитоллиз
Цитоскелетные белки
Изменения миокарда
Потеря миоцитов:
- некроз
- апоптоз
- аутофагия
Изменения внеклеточного матрикса:
- деградация матрикса
- фиброз миокарда
Изменения геометрии полости левого желудочка
- дилатация левого желудочка
- увеличение сферичности левого желудочка
- истончение стенок левого желудочка
- функциональная недостаточность митрального клапана

Ремоделирование ЛЖ приводит к изменению размеров и геометрии его полости, а также массы миокарда, что может быть результатом повреждения миокарда, перегрузки давлением или объемом. Структурные модификации при remodelировании ЛЖ являются прямым результатом перестройки клеточных процессов, включающих гипертрофию и апоптоз миоцитов, пролиферацию фибробластов, а также аномальную инфильтрацию мононуклеарными клетками воспаления. Этот комплексный, прогрессирующий и дезадаптивный процесс стимулирует дилатацию и дисфункцию ЛЖ, непосредственно способствующие прогрессии ХСН. Основные проявления remodelирования сердца при различных патологических состояниях приведены в таблице 2.

Перегрузка давлением (стеноз аортального клапана, АГ) приводит к увеличению числа саркомеров и толщины КМЦ, толщины стенок и к формированию концентрического типа геометрии ЛЖ. Объемная перегрузка (клапанная регургитация) вызывает увеличение длины КМЦ, уменьшение толщины стенок, увеличение его объема и формирование эксцентрического типа геометрии ЛЖ. ИМ представляет собой сочетание патогенетических механизмов, когда растяжение и увеличение зоны инфарктированной ткани приводит к возрастанию объема ЛЖ с сочетанной перегрузкой объемом и давлением неинфарктированных участков миокарда [9, 10].

Появляющиеся по мере изучения проблемы remodelирования данные позволяют выделить также понятие «механическое (функциональное) remodelирование» – локальная сократительная дисфункция ЛЖ после ИМ, возникающая самостоятельно и не зависящая от одновременно начинающейся его структурно-геометрической перестройки [11]. В свою очередь изменения формы, объема, толщины стенок ЛЖ в ряде случаев обозначаются как структурное remodelирование [12]. Иногда термин «remodelирование» применяется для отражения процесса хирургической реконструкции ЛЖ – хирургическое remodelирование, отражающее суть оперативного вмешательства [13]. Можно сказать, что в последнее время происходит расширение понятия remodelирования ЛЖ и распространение его патогенетической и морфологической концепции на всех больных ХСН независимо от этиологического фактора [14].

Морфологическим субстратом remodelирования ЛЖ являются процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца. Это активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, клинически выражающиеся в изменениях размера, формы и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора. На процесс сердечного remodelирования влияют гемодинамические условия, нейрогормональная активация и ряд других факторов, которые в настоящее время активно изучаются.

Поскольку ишемическая болезнь сердца является основным фактором риска развития ХСН, наше понимание remodelирования ЛЖ большей частью складывается из данных исследований у пациентов, перенесших ИМ. Постинфарктное увеличение полости ЛЖ напрямую зависит от размера инфаркта [15]. В ранний период (дни) после ИМ с Q-зубцом полость ЛЖ увеличивается вследствие «экспансии инфаркта» (в частности расширение и истончение некротизированного сегмента) [16]. Однако прогрессия дилатации ЛЖ, нередко продолжающаяся в течение нескольких месяцев или лет [17], является в основном результатом увеличения объема и эксцентрической гипертрофии неинфарктированных сегментов [18]. Эта концепция подтверждается динамикой конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, полученных при радионуклидной вентрикулографии, проведенной через 1 нед и 1 год после перенесенного трансмурального ИМ передней стенки. Несмотря на то что при 2-мерном изображении длина инфарктированных несокращающихся сегментов оставалась неизменной в течение периода наблюдения, удлинение контрактильной части ЛЖ приводило к его дилатации в дальнейшем.

Продемонстрировано, что remodelирование ЛЖ после ИМ является фактором неблагоприятного прогноза [19]. Так, в исследовании White et al. [20], включавшем 605 пациентов в период от 1 до 2 мес после ИМ, установлено, что конечно-систолический объем ЛЖ является сильным независимым предиктором выживания. В ангиографической части исследования Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries I (GUSTO I) [21] конечно-систолический объем ЛЖ 40 мл/м<sup>2</sup> был

Таблица 2. Основные проявления remodelирования сердца при различных патологических состояниях [8]

Патологические состояния	Процесс remodelирования	Функциональные последствия
Перегрузка давлением	Концентрическая ГЛЖ Миокардиофиброз Уменьшение числа коронарных капилляров	Нарушение диастолической функции Уменьшение податливости желудочков Уменьшение доставки кислорода к сердцу
Перегрузка объемом	Эксцентрическая ГЛЖ Дилатация полости желудочков	Нарушение систолической функции Уменьшение доставки кислорода к сердцу
Ишемия	Растяжение миоцитов Гипертрофия миоцитов Миокардиофиброз	Нарушение диастолической и систолической функций Уменьшение податливости желудочков

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

независимым предиктором повышения летальности среди 1300 пациентов, получавших тромболитическую терапию при остром трансмуральном ИМ. Bolognese et al. [22] отметили, что среди пациентов с ОИМ, которым проведена успешная реперфузионная терапия с помощью первичного чрескожного коронарного вмешательства, у 30% развилась значительная дилатация ЛЖ через 6 мес, определяемая как увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ более чем на 20% по сравнению с исходными данными. При этом среди пациентов, у которых определялось ремоделирование ЛЖ, наблюдалась значительно более высокая частота развития СН и случаев смерти по сравнению с пациентами без признаков ремоделирования ЛЖ. При многофакторном анализе установлено, что конечно-систолический объем ЛЖ через 6 мес от начала ИМ является сильным предиктором смертности. В других исследованиях [23] выявлена сильная корреляционная связь между прогрессивной дилатацией ЛЖ после ИМ и частотой внезапной сердечной смерти и желудочковых аритмий. Клинические данные позволили заключить, что в эру реперфузионной терапии постинфарктное ремоделирование остается клинически значимым и что существует прямая корреляция

между ремоделированием и частотой кардиальных событий. Таким образом, ремоделирование ЛЖ является мальадаптивным процессом, ведущим к постепенному снижению функции ЛЖ и, следовательно, прогрессированию ХСН.

В клинических исследованиях [24] также наблюдалась прогрессивная дилатация ЛЖ после ИМ и у больных ХСН вследствие хронической ИБС или неишемической этиологии, получавших плацебо. Так, в исследовании Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) у пациентов в подгруппе плацебо, которым проводилась радионуклидная вентрикулография и эхокардиография, через 1 год отмечена прогрессивная дилатация полости ЛЖ и тенденция к увеличению его массы. И так, у больных после перенесенного ИМ и у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ с или без симптомов ХСН продемонстрировано прогрессивное ремоделирование ЛЖ [24].

### Основные компоненты ремоделирования Кардиомиоциты

Из всех типов клеток миокарда изучению КМЦ было посвящено наибольшее количество исследований. Основные изменения миоцитов при СН представлены в таблице 3.

Таблица 3. Изменения биологии миоцитов при СН [25]

Белок	Изменения у пациентов с сердечной недостаточностью
Плазматическая мембрана	
L-тип кальциевых каналов	Уменьшены* "
Натрий/кальций обмен	Увеличен* "
Натриевый насос	Резэкспрессия фетальных изоформ
$\beta_1$ -адренергический рецептор	Уменьшены* "
$\beta_2$ -адренергический рецептор	Увеличены*
$\alpha_1$ -адренергический рецептор	Увеличены*
Контрактильные белки	
Тяжелые цепи миозина	Реверсия к фетальной изоформе
Легкие цепи миозина	Реверсия к фетальной изоформе
Актин	В норме*
Тропонин I	В норме*
Тропонин T	Реверсия к фетальной изоформе
Тропонин C	В норме*
Тропомиозин	В норме*
Саркоплазматический ретикулум	
SERCA2A	В норме или уменьшен* "
Фосфоламбан	Уменьшен* "
Рианодинновый рецептор	Уменьшены* "
Кальсеквестрин	В норме*
Кальретикулин	В норме*

\* - уровень белка; " – функциональная активность.

Увеличение размеров КМЦ вносит весомый вклад в морфологические особенности расширения ЛЖ. Anversa et al. [26] в условиях экспериментально-го ИМ с помощью гистоморфометрии исследовали размеры миоцитов, удаленных от зоны инфаркта, и установили увеличение длины и диаметра миоцитов. В другом исследовании [27] в изолированных миоцитах пациентов с ишемической КМП отмечено увеличение длины миоцитов примерно на 40%, соответствовавшее увеличению диаметра полости ЛЖ. Экспериментальные исследования [28] у спонтанно гипертензивных крыс показали наличие прямой корреляции между увеличением длины миоцитов и степенью дилатации полости ЛЖ при развитии симптоматической ХСН.

Аналогично на модели крыс с экспериментальным ИМ [29] продемонстрирована прямая корреляция между длиной миоцитов и объемом ЛЖ, определяемыми с помощью кривых давления – объемно-посмертно. В других исследованиях [30] также подтверждается, что увеличение длины миоцитов может способствовать дилатации ЛЖ. Вместе с тем в исследовании с применением сканирующей электронной микроскопии для структурного анализа миоцитов и пучков миоцитов подтверждено, что проскальзывание (slippage) миоцитов, по-видимому, вносит существенный вклад в ремоделирование и дилатацию ЛЖ.

Патологическая гипертрофия миоцитов у взрослых характеризуется реэкспрессией фетальной генной программы (генов, экспрессия желудочковыми миоцитами которых в норме осуществляется только во время эмбрионального развития) [31], которая включает индукцию синтеза сократительных элементов – тяжелых цепей  $\beta$ -миозина и скелетного  $\alpha$ -актина, а также неконтрактильных протеинов, таких как предсердный натрийуретический пептид (ПНУП). Meggs et al. [32] показали, что увеличение размеров миоцитов при экспериментальном ИМ ассоциируется с повышенной экспрессией мРНК скелетного  $\alpha$ -актина, а другие авторы [33] отметили повышение мРНК и белка ПНУП в неинфарцированном миокарде. Кроме того, в сердце пациентов с ишемической КМП отмечено значительное увеличение размеров миоцитов [34] и повышение уровня мРНК ПНУП [35] в отдаленных от инфаркта участках миокарда. Увеличение миоцитов сопровождалось повышенной экспрессией мРНК мозгового натрийуретического пептида.

Наряду с патологическим ростом КМЦ, важное значение имеют продолжающиеся потери КМЦ, способствующие прогрессированию ремоделирования ЛЖ и его дисфункции. И хотя вопрос о преобладающем способе клеточной смерти (некроз, аутофагия, или апоптоз) КМЦ при ХСН остается дискуссионным [36], появляется все больше данных, подтверждающих значительный вклад программированной клеточной гибели (апоптоза) в потерю клеточной массы сердца при этом состоянии [37].

Апоптоз – четко регулируемый, аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимый процесс, который активируется

внутриклеточными протеолитическими ферментами (называемые каспазами), приводящий к уменьшению ядерного хроматина и дисассемблированию клеток. Апоптоз КМЦ завершается образованием апоптотических тел без активации воспалительной реакции [48], которые удаляются соседними клетками или макрофагами с помощью фагоцитоза [39].

### Сигнальные пути апоптоза

Выделяют два основных пути активации апоптоза:

- внешний (рецепторный) путь, который предполагает связывание агонистов с соответствующими рецепторами на поверхности кардиомиоцитов;
- внутренний или митохондриальный путь, который активируется нарушением внутриклеточной химической среды, вызванной накоплением активных форм кислорода, гипоксией, и/или внезапной перегрузкой ионами  $Ca^{2+}$ , что ведет к нарушению целостности внешней мембраны митохондрий, в результате чего в цитоплазму поступают проапоптотические пусковые факторы [40].

#### Внешний путь

Апоптоз КМЦ может запускаться по внешнему (рецепторному) пути. Основанием для этого может быть как повышение содержания проапоптотических лигандов (Fas-L, TNF- $\alpha$ ) в плазме крови, так и увеличение количества рецепторов к соответствующим факторам на поверхности КМЦ (Fas-R, TNF-R1) [41]. Имеющиеся данные указывают, что активация инициаторных каспаз требует связывания со специфическими кофакторами, в частности с протеазами. Это связывание запускается проапоптотическими сигналами и осуществляется при посредстве по меньшей мере одной или двух разных структурных систем, которые содержатся как в каспазной структуре (prodomain), так и в соответствующем ей кофакторе. Так, активация прокаспазы-8 требует ассоциации с ее кофактором Fas-associated protein with death domain (FADD) при посредстве DED-домена (death effector domain) [42], тогда как активация прокаспазы-9 требует формирования комплекса с кофактором Araf-1 при посредстве CARD-домена (caspase recruitment domain) [43]. При участии каспазы-8 образуется каспаза-3. Кроме того, каспаза-8 также активирует проапоптотические факторы Bcl-2, Bid (см. ниже Bcl-2), после чего C-терминальная часть Bid (tBid) перемещается к митохондрии и встраивается во внешнюю мембрану последней, способствуя открытию большого проводящего канала, известного под названием PT-поры (mitochondrial permeability transition pore – MPTP) [44]. Это ведет к высвобождению цитохрома С и других проапоптотических факторов в цитоплазму. Таким образом, внешний путь механически связан с внутренним или митохондриальным путем.

#### Внутренний путь

Гипоксия, лежащая в основе ишемического повреждения миокарда, сопровождается выраженным энергетическим дефицитом, при котором энергетический метаболизм переключается на анаэробный

гликолиз, следствием чего является накопление молочной кислоты. Избыток протонов  $H^+$  удаляется из клетки путем сочетанной активности трех ионспецифичных мембранных транспортных систем:  $Na^+/H^+$ -обменника,  $Na^+/HCO_3^-$ -котранспортера и вакуолярной протонной АТФ-азы [45]. Существующий в условиях гипоксии дефицит АТФ нарушает работу этих механизмов, что может способствовать чрезмерному накоплению протонов  $H^+$  и активации апоптоза [46]. В запуске апоптоза КМЦ при ацидозе может быть задействовано несколько механизмов: активация проапоптотических представителей суперсемейства Bcl-2 (Bnip3 и Bax), перегрузка ионами  $Ca^{2+}$ , обусловленная сочетанной активностью  $Na^+/H^+$ - и  $Na^+/Ca^{2+}$ -обменников, приводящая к активации  $Ca^{2+}$ -зависимых ферментных систем эффекторной стадии апоптоза, а также активация протеинкиназных систем сигнальной трансдукции (JNK, p38, протеинкиназа C) [47].

Указанные стимулы приводят к нарушению целостности внешней мембраны митохондрий с помощью механизмов, которые еще окончательно не изучены. При этом проапоптотические члены семейства Bcl-2, расположенные в митохондриях, способствуют образованию PT-поры, которая играет решающую роль в иницировании апоптоза. Нарушение целостности внешней мембраны митохондрий приводит к высвобождению в цитозоль проапоптотических факторов. Гем-содержащий транспортный белок электронов – цитохром C – является одним из проапоптотических факторов, поступающих из межмембранного пространства.

Цитозольный цитохром C входит как существенная часть в структуру апоптосомы. Результатом является активация каспазы-9, которая затем обрабатывает и активирует другие каспазы, чтобы организовать биохимическое убийство клеток. Следует отметить, что ингибиторы каспаз не предотвращают высвобождение цитохрома C, индуцированное несколькими апоптогенными агентами [48].

Исключением является выделение цитохрома C из митохондрий, индуцированное представителями рецепторов фактора некроза опухоли – группы Fas, когда выделение цитохрома C предотвращается ингибированием каспаз (главным образом каспазы-8), подсоединяемых к цитоплазматическому домену лигированного Fas [49]. Тем не менее высвобождение цитохрома C иногда может вносить вклад в апоптоз, обусловленный Fas за счет усиления воздействия каспазы-8 на активацию последующих каспаз [50].

Картина, которая возникает из этих данных, представляется такой: как только высвобождается цитохром C, клетка «приговаривается» к смерти или за счет быстрого апоптотического механизма, включающего активацию каспаз при посредстве Araf-1, или вследствие более медленного некротического процесса. Последний обусловлен коллапсом электронного транспорта, который происходит, когда цитохром C удаляется (частично) с митохондрии.

Это приводит к различным вредным последствиям, включая образование свободных радикалов кислорода и снижение образования АТФ.

### Белки семейства Bcl-2

Семейство апоптоз-связанных белков Bcl-2 предохраняет от различных цитотоксических воздействий – например гамма- и ультрафиолетового излучения, проапоптотических факторов, удаления цитокинов и др. [51]. Антиапоптотические белки, такие как Bcl-2 и Bcl-xL, ингибируют апоптоз посредством сохранения целостности мембраны митохондрий и предотвращения высвобождения проапоптотических факторов из межмембранного пространства митохондрий (в частности цитохрома C).

Вместе с тем следует отметить, что влияние белков семейства Bcl-2 не может быть сведено просто к модели, которая предполагает, что антиапоптотические гомологи Bcl-2 действуют как супрессоры активирующих каспазы белков, таких как члены семейства CED-4. Так, белки семейства Bcl-2 регулируют различные явления в митохондриях даже в присутствии каспазных ингибиторов широкого спектра действия (ZVAD-fmk). Кроме того, Bcl-2 могут ингибировать не только зависящий от каспаз апоптоз, но также окислительно и гипоксично-индуцированный некроз. Показано, что антиапоптотические белки Bcl-2 ингибируют проапоптотические факторы путем прямого белково-белкового взаимодействия. Проапоптотические белки семейства Bcl-2, такие как Bad, состоят из BH3-домена, который индуцирует гетеродимеризацию Bcl-2 и Bcl-xL, тем самым блокируя антиапоптотические эффекты последних. Другие члены семейства Bcl-2, содержащие BH3-смертельный лиганд, такие как Bid и Bax, проявляют проапоптотические эффекты, вызывая открытие PT-поры. Хотя точные механизмы этого процесса окончательно не ясны, активация проапоптотических белков Bid и Bax может участвовать в процессах, ведущих к независимой от каспаз смерти за счет активности в образовании каналов (PT-пор), что может изменить проводимость митохондриальных мембран или перфорировать внешнюю мембрану митохондрий.

В клинических исследованиях для оценки количества апоптотических клеток используют различные методы, в т.ч. терминальный дезоксирибонуклеотидилтрансфераз-медирированный маркировочный метод (TUNEL). Принцип метода TUNEL состоит во флуоресцентном энзиматическом мечении фрагментов ДНК-клеток, характерных для апоптоза. Метод позволяет точно выявить фрагментацию ДНК, при этом выявление дискретных фрагментов фиксируется в виде пиков флуоресцентного сигнала. Для пометки фрагментов ДНК используют фермент – концевую дезоксирибонуклеотидилтрансферазу. Интенсивность флуоресценции обратно пропорциональна величине фрагментов ДНК: при полном расщеплении на фрагменты получают наиболее яркий сигнал, так как количество фрагментов в этом

случае максимальное. Выраженная фрагментация ДНК свидетельствует о высокой активности апоптотического процесса.

### **Значение апоптоза КМЦ в ремоделировании ЛЖ**

Данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что апоптоз КМЦ является одним из ключевых процессов, принимающих участие в ремоделинге миокарда [51]. Однако существующие на сегодняшний день представления о роли дисрегуляции программированной гибели КМЦ в патогенезе ХСН весьма противоречивы.

Результаты аутопсических исследований подтверждают, что лишь небольшая часть кардиомиоцитов в сердце здоровых людей подвергается апоптозу [52], но скорость апоптоза резко возрастает при острой ишемии [53]. Так, в сердце умерших пациентов с ОИМ продемонстрирована высокая встречаемость TUNEL+-ядер КМЦ в области инфаркта и перинфарктной зоне [54]. Abbate et al. [55] сообщили, что степень апоптоза КМЦ в участках миокарда, отдаленных от зоны инфаркта у пациентов, которые умерли позднее (> 10 дней) после ИМ, коррелирует с большей степенью ремоделирования ЛЖ. Таким образом, получены доказательства того, что апоптоз КМЦ способствует гибели клеток при ОИМ, а степень апоптоза коррелирует со степенью ремоделирования ЛЖ.

В ряде исследований получены доказательства апоптоза КМЦ в сердце пациентов с ХСН. Так, Saraste et al. [56] установили повышение апоптоза КМЦ в миокарде больных с дилатационной КМП и ХСН. В этом исследовании доказано, что процент апоптоза КМЦ коррелирует со скоростью прогрессии ХСН. Narula et al. [57] отметили увеличение TUNEL+-ядер КМЦ при ХСН и продемонстрировали повышение уровня цитоплазматического цитохрома С и активации каспазы-3 по сравнению со здоровыми лицами. Эти данные свидетельствуют о значительно повышенной скорости апоптоза КМЦ при ХСН и подтверждают, что потери КМЦ путем апоптоза могут играть важную роль в прогрессировании ХСН. В эксперименте на моделях животных с хронической прогрессирующей дисфункцией ЛЖ и ХСН отмечено повышение скорости апоптоза КМЦ по сравнению с наблюдаемой в контрольной группе животных. В модели перегрузки давлением у крыс Condorelli et al. [58] отметили увеличение апоптоза КМЦ после перехода от компенсаторной гипертрофии к дисфункции ЛЖ. В исследовании Sam et al. [59] на модели экспериментального ИМ у мышей выявлен постепенный рост апоптоза КМЦ, определяемого с помощью метода TUNEL, и активности каспазы-3 в неинфарцированном миокарде при наблюдении в течение 6 мес, что ассоциировалось с прогрессированием дилатации ЛЖ и ХСН. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что возрастающая потеря КМЦ обуславливает дилатацию ЛЖ и прогрессию дисфункции ЛЖ.

Кроме того, в исследованиях с трансгенными моделями дилатационной КМП установлено, что при ХСН наблюдается повышение скорости апоптоза КМЦ. Так, Gq-белки внутриклеточных сигнальных каскадов взаимодействуют с несколькими 7-трансмембранными доменами рецепторов, которые индуцируют гипертрофию КМЦ. Повышенная экспрессия альфа-субъединиц Gq-белков в сердце ведет к значительному росту апоптоза КМЦ вместе с развитием компенсаторной гипертрофии ЛЖ, сопровождающей прогрессивную дисфункцию ЛЖ. В другой модели у мышей с гиперэкспрессией в сердце фактора некроза опухоли  $\alpha$  обнаруживается увеличение апоптоза КМЦ, значительная дисфункция ЛЖ, ХСН и более ранняя смерть [60]. В целом экспериментально подтверждаются выводы ряда исследователей, в которых показано (подобно данным с дилатационной КМП) существование взаимосвязи между прогрессированием дисфункции ЛЖ и апоптозом КМЦ.

Благоприятные эффекты ингибирования апоптоза продемонстрированы в ряде экспериментальных моделей ХСН [61]. Отмечено, что неспецифический ингибитор каспазы IDN 1965 предупреждает апоптоз КМЦ и замедляет ремоделирование у трансгенных мышей с выраженной экспрессией в сердце прокаспазы-8 и на модели мышей с повышенной экспрессией Gq-белков в сердце [62]. В экспериментальной модели ИМ у крыс [63] введение ингибитора каспаз Z-Asp 2,6-DCBMk сразу после перевязки коронарной артерии приводило к тому, что через 4 нед наблюдения отмечено снижение апоптоза в отдаленных от зоны инфаркта участках миокарда наряду со значительным уменьшением гипертрофии и дилатации ЛЖ. Эти данные подтверждают значение апоптоза КМЦ в ремоделировании ЛЖ и прогрессировании ХСН.

### **Фибробласты сердца**

Соединительнотканый компонент миокарда представлен клетками и межклеточным веществом (матриксом), в котором выделяют волокна и основное вещество. Среди клеток наиболее часто встречаются фибробласты (около 90-95%) и тучные клетки (4-9%) [64].

Ремоделирование сердца также характеризуется изменениями в интерстициальной ткани. Фибробласты играют важную роль в регуляции внеклеточного матрикса. Общее содержание интерстициального коллагена непрерывно регулируется балансом синтеза и деградации [65], продукцией миокардиальными фибробластами коллагена I и III типов [66], а также фибронектина, синтез которых повышается при повреждении миокарда. Избыточное отложение коллагена и экспрессии мРНК коллагена I типа продемонстрированы в участках неинфарцированного миокарда в сердце пациентов, перенесших ИМ [67], и у больных с ишемической КМП [68]. Кроме того, в миокарде больных ХСН вследствие перегрузки давлением (аортальный стеноз) Hein et al. [69] отметили значительное увеличение фибронектина; наибольший

фиброз отмечен у больных ХСН и тяжелой дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ < 30%).

Аналогичные результаты были получены в модели животных с повреждением миокарда. Так, при экспериментальном ИМ установлено возрастание окрашивания коллагена и увеличение экспрессии генов коллагена I и III типов. В ответ на повреждение миокарда наблюдается пролиферация фибробластов [70]. При экспериментальном ИМ у крыс через 14 дней после перевязки коронарной артерии отмечено повышение содержания коллагена в неинфарцированных участках миокарда с плато между 7-м и 14-м днем наряду с возрастанием мРНК коллагена I и III типов [71].

Фибробласты могут также дифференцироваться в миофибробласты, сочетающие в себе качества фибробластов (синтез коллагена, преимущественно III типа) и свойства гладкомышечных клеток (наличие миофиламента, способность сокращаться) [72]. Переключение фенотипа фибробластов на миофибробласты обусловлено трансформирующим фактором роста бета-1 (TGF- $\beta_1$ ) и связано с началом экспрессии ими гладкомышечного альфа-актинина ( $\alpha$ -SMA) и десмина [73]. Миофибробласты выполняют важные физиологические функции при тканевом повреждении и заживлении. Увеличение количества миофибробластов наблюдается при различных фибротических и склеротических процессах в сердце. Для миофибробластов характерно периваскулярное расположение, а после активации они перемещаются в зону ИМ. В эксперименте [74] у крыс с ИМ миофибробласты обнаруживаются через 3 дня после повреждения, и их количество сохраняется увеличенным через 4 нед; они участвуют в отложении и коллагена I и III типов, что способствует формированию рубца и поддержанию контрактильности [75]. Могут ли миофибробласты проникать в отдаленные от зоны инфаркта участки, окончательно не установлено. Тем не менее в модели КМП [46], индуцированной введением изопроterenолола или ангиотензина (A) II, миофибробласты обнаруживались в участках микрофиброза, предположительно в участках повреждения и гибели миоцитов. Таким образом, в миокарде сократительные свойства миофибробластов и увеличенное образование компонентов внеклеточного матрикса могут способствовать повышению жесткости ЛЖ и, следовательно, вести к нарушениям диастолического наполнения.

### Макрофаги

Как было отмечено выше, изменения миоцитов и биологии фибробластов в прогрессии ремоделирования ЛЖ хорошо изучены, однако потенциальная роль клеток воспаления в патогенезе ремоделирования получила признание лишь недавно. Клетки воспаления играют важную роль при заживлении ИМ. После ИМ в зоне повреждения наблюдается быстрая инфильтрация сегментоядерных нейтрофилов, макрофагов и других мононуклеарных клеток, в т.ч. тучных клеток. Кроме того, после завершения заживления

инфаркта (через несколько недель и более) увеличение количества воспалительных клеток наблюдается в неинфарцированном миокарде. В сердце пациентов с ишемической и идиопатической дилатационной КМП отмечено 4-кратное увеличение числа макрофагов на единицу площади (окрашенных CD68+ клеток) в участках непораженного миокарда [76]. Аналогичное повышение уровня макрофагов было обнаружено у больных ХСН вследствие стеноза устья аорты [69].

Инфильтрация макрофагами миокарда отмечена в моделях животных с СН и ремоделированием. Так, Shioi et al. [77] в модели перегрузки давлением показали 4-кратное увеличение количества интерстициальных макрофагов после развития СН наряду с возрастанием экспрессии интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1). M. Hwang et al. [78] на модели экспериментального ИМ у крыс отметили аналогичное увеличение числа макрофагов в неинфарцированной зоне, многие из которых положительно окрашивались на выявление ИЛ-1 $\beta$ . Этим подтверждается, что макрофаги миокарда в этой модели могут способствовать увеличенному образованию стресс-индуцированных цитокинов, которые наряду с изменениями КМЦ и фибробластов способствуют развитию ХСН.

### Тучные клетки (мастоциты)

Аналогично макрофагам роль тучных клеток в ремоделировании ЛЖ не совсем понятна, но работы последних лет свидетельствуют, что эти мононуклеарные клетки воспаления вносят вклад в ремоделирование внеклеточного матрикса и миоцитов при ХСН. Patella et al. [79] в образцах сердца больных с дилатационной КМП продемонстрировали 4-кратное увеличение плотности мастоцитов по сравнению с контрольной группой здоровых. Кроме того, Petrović et al. [80] отметили 2-кратное увеличение плотности мастоцитов у больных дилатационной КМП, хотя более значительное увеличение количества тучных клеток наблюдалось при миокардите. Указанные исследования подтверждают участие тучных клеток в ответе миокарда в условиях его хронического повреждения.

При экспериментальном ИМ [81] количество тучных клеток в зоне инфаркта значительно увеличивалось с первого дня до нескольких недель, а в неинфарцированных участках – к 35-му дню после перевязки коронарной артерии. Количество тучных клеток также увеличивалось в модели ишемической дилатационной КМП [82], в частности на моделях перегрузки давлением у грызунов и у собак с индуцированной кардиостимуляцией СН и митральной регургитацией [83]. В исследовании Stewart et al. [84] доказано, что увеличение плотности мастоцитов положительно коррелирует с активностью матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2), подтверждая, что тучные клетки сердца участвуют в регуляции ремоделирования внеклеточного матрикса. Аналогичная зависимость между

активностью металлопротеиназ и содержанием мастоцитов в миокарде отмечена в условиях перегрузки объемом на модели аорто-кавальной фистулы у крыс [85]. Кроме того, у мышей с дефицитом тучных клеток и у тех, которым вводили стабилизатор тучных клеток, отмечено уменьшение индуцированной перегрузкой давлением гипертрофии ЛЖ и фиброза миокарда в сочетании с улучшением систолической функции ЛЖ [82].

Несмотря на то, что точный механизм участия тучных клеток в процессе ремоделирования ЛЖ в указанных моделях СН полностью не расшифрован, известно, что тучные клетки выделяют целый ряд факторов, которые способствуют гипертрофии миоцитов и изменению внеклеточного матрикса. Тучные клетки являются наиболее богатым источником сериновых протеаз, химазы в миокарде. Как и ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), химаза катализирует преобразование А I в А II и активирует предшественника трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) при ХСН [86]. Таким образом, высвобождение химазы тучными клетками сердца способствует повышению локальных уровней А II и TGF- $\beta_1$ , которые в ответ активируют рост КМЦ и фибробластов (см. ниже не-АПФ-зависимое образование А II). Мастоциты сердца также секретируют триптазу (tryptase) и стромелизин (stromelysin) (известный как металлопротеиназа-3, ММП-3) – протеазы, которые активируют другие матриксные металлопротеиназы интерстиция и таким образом приводят к дальнейшему изменению состава внеклеточного матрикса [87].

Клеточные события, которые инициируют и способствуют ремоделированию сердца, включают гипертрофию и апоптоз КМЦ, активацию фибробластов и изменение состава внеклеточного матрикса. Более того, инфильтрация клетками воспаления вносит весомый вклад в патологические изменения и миоцитов, и фибробластов сердца. Ниже представлены ключевые нейрогуморальные механизмы, индуцирующие структурно-функциональную перестройку клеток миокарда.

### **Влияние нейрогуморальных систем регуляции на ремоделирование сердца**

#### **Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)**

Данные многочисленных экспериментальных исследований подтверждают ключевую роль РААС в опосредовании структурных изменений миокарда в процессах ремоделирования и развития дисфункции ЛЖ. Выделяют циркулирующую и локальные ренин-ангиотензиновые системы, активация которых приводит к образованию А II, основного гормона ренин-ангиотензиновой системы. А II вызывает вазоконстрикцию, задержку жидкости, а также повышение симпатического тонуса. Рецепторы А II 1-го типа (AT1) опосредуют многие известные сердечно-сосудистые эффекты А II. Через активацию AT1-рецепторов А II стимулирует клеточный рост. Среди других известных рецепторов А II следует отметить рецепторы

2-го (AT2) и 4-го типа (AT4). Последние были обнаружены на эндотелиальных клетках и могут способствовать секреции прокоагулянтов, таких как ингибитор активатора плазминогена-1 [88]. В ряде исследований продемонстрировано, что активация AT2-рецепторов может препятствовать эффектам AT1-рецепторов А II [10].

#### **Значение тканевого АПФ**

Хотя циркулирующий А II существенно влияет на реализацию неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов активации ренин-ангиотензиновой системы, дальнейшее изучение ее компонентов позволило установить наличие локальных тканевых активных ренин-ангиотензиновых систем. Доказано, что тканевой АПФ вносит существенный вклад в клеточный ответ, наблюдающийся при ремоделировании ЛЖ, что позволяет предположить, что ингибирование тканевого АПФ может быть важным шагом в замедлении ремоделирования сердца. При экспериментальном ИМ [89] установлено повышение вдвое активности локального кардиального АПФ и уровней мРНК АПФ в неинфарцированной зоне. В исследовании Ruzicka et al. [90] показано, что в модели перегрузки объемом у крыс развитие гипертрофии ЛЖ зависело от ингибирования локального (миокардиального) АПФ. В условиях экспериментального ИМ продемонстрировано, что более полное ингибирование активности тканевого АПФ ассоциировалось с улучшением выживаемости, меньшей массой ЛЖ и снижением желудочковой экспрессии гена ПНУП. В целом экспериментальные данные свидетельствуют о том, что активация тканевого АПФ играет важную роль в ремоделировании ЛЖ.

#### **АПФ-независимое образование А II**

Кроме АПФ, идентифицированы другие протеазы миокарда, которые преобразуют А I в А II. В частности, химаза – сериновая протеаза, секретируемая тучными клетками сердца. В знаменитом исследовании Urata et al. [91, 92] продемонстрировано воздействие химазы на локальное образование А II в миокарде по данным анализа срезов сердца больных ХСН. Таким образом, ингибиторы АПФ не могут полностью подавлять образование А II. Поскольку тучные клетки являются основным источником химазы в миокарде, то инфильтрация мастоцитами миокарда при ХСН приведет к дальнейшему увеличению образования А II АПФ-независимым путем.

#### **Роль AT1-рецепторов в ремоделировании**

Локально образующийся А II воздействует на клетки паракринным и аутокринным способами. В революционной работе Sadoshima et al. [93] показано наличие А II в секреторных гранулах миоцитов через 30 мин после механического растяжения. При этом антагонист AT1-рецепторов почти полностью блокировал повышение синтеза белка миоцитами, следовавшего за механическим растяжением [94]. Кроме того, *in vitro* установлено, что А II стимулирует продукцию коллагена и пролиферацию сердечных фибробластов через активацию AT1-рецепторов. Для изучения воздействия А II в условиях *in vivo*

Schunkert et al. [95] вводили А II в изолированное сердце крыс, что позволило установить значительное повышение синтеза белка, блокировавшееся антагонистом АТ1-рецепторов. Следовательно, экспериментальные наблюдения подтверждают, что в условиях *in vitro* и *in vivo* А II стимулирует рост миоцитов и фибробластов с помощью АТ1-рецепторов, не зависевший от воздействия нагрузки, еще больше акцентируя внимание на роли А II как фактора роста.

В ряде экспериментальных работ также поддерживается важная роль АТ1-рецепторов в опосредовании неблагоприятных клеточных эффектов А II. Так, при экспериментальном ИМ [96] установлено, что блокада АТ1-рецепторов ограничивает степень гипертрофии миокарда и предупреждает повышение уровня ПНУП, экспрессии генов коллагена I типа и содержания интерстициального коллагена в неинфарцированной зоне. В других исследованиях при экспериментальном ИМ подтверждается значение блокады АТ1-рецепторов в ограничении гипертрофии ЛЖ и роста интерстициального коллагена [97]. Блокада АТ1-рецепторов ингибирует их активацию А II и приводит к стимуляции АТ2-рецепторов, действием которых можно объяснить некоторые из наблюдаемых преимуществ блокады АТ1-рецепторов, продемонстрированных в работах с экспериментальным ИМ [97].

#### Роль АТ2-рецепторов

Точная роль активации АТ2-рецепторов в процессах ремоделирования ЛЖ окончательно не определена [10]. Однако при экспериментальном инфаркте у крыс [97], получавших антагонист АТ1-рецепторов, наблюдалось уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического объема ЛЖ, которое полностью реверсировалось при одновременном введении антагониста АТ2-рецепторов. В этом важном исследовании Liu et al. [97] подтвердили, что в данной экспериментальной модели одновременная активация АТ2-рецепторов может препятствовать реализации эффектов блокады АТ1-рецепторов на процессы ремоделирования миокарда. Появление трансгенных мышей с избыточной экспрессией АТ2-рецепторов и моделей мышей с отключенным геном, кодирующим АТ2-рецепторы, позволило изучить их роль в сердечной деятельности и ремоделировании. Так, доказано, что у мышей, лишенных АТ2-рецепторов [98], в 2 раза чаще наблюдались разрывы сердца в первую неделю после перевязки коронарной артерии по сравнению с мышами дикого типа. Этому соответствовало уменьшение экспрессии генов, кодирующих компоненты внеклеточного матрикса, коллаген I и III типов и фибронектин у мышей, лишенных АТ2-рецепторов. Adachi et al. [99] также отметили, что по сравнению с дикими мышами у большего количества АТ2-дефицитных мышей развивалась сердечная недостаточность после ИМ. В работе Oishi et al. [100] при экспериментальном ИМ выявлено большую гипертрофию и дилатацию ЛЖ в сочетании с увеличением смертности у мышей

с отключенным геном АТ2-рецепторов. В целом экспериментальные данные свидетельствуют, что активация АТ2-рецепторов после ИМ выполняет важную физиологическую роль в сердце. В то же время на модели перегрузки давлением у мышей с отключенным геном, кодирующим АТ2-рецепторы, отмечалась меньшая степень гипертрофии ЛЖ в сочетании с сохраненной его систолической функцией [101], подтверждая протективное влияние активации АТ2-рецепторов на факторы роста. Таким образом, роль активации АТ2-рецепторов в ремоделировании сердца может быть видоспецифичной и зависеть от наличия факторов стимуляции гипертрофии миокарда [102].

#### Роль альдостерона в ремоделировании ЛЖ

Стероидный гормон альдостерон является еще одним компонентом РААС, способствующим развитию неблагоприятного ремоделирования ЛЖ у больных с систолической дисфункцией ЛЖ, независимо от А II-опосредованных эффектов. Секретция альдостерона находится частично под контролем А II через активацию АТ1-рецепторов. Также на секрецию альдостерона оказывает влияние ряд других факторов, среди которых концентрация натрия и калия в сыворотке крови, содержание адренокортикотропного гормона, ПНУП и эндотелина [103]. Клеточные эффекты альдостерона реализуются через лиганд-активированный фактор транскрипции (минералокортикоидный рецептор), который при стимуляции входит в ядро и включает транскрипцию определенных генов. В сердце определяются минералокортикоидные рецепторы [104] и локальный синтез альдостерона в экспериментальных моделях СН и у больных с АГ или ХСН [105].

Альдостерон главным образом вовлекается в ответ фибробластов сердца, наблюдающийся при ремоделировании ЛЖ. В условиях *in vitro* [106] альдостерон вызывает повышение синтеза коллагена фибробластами сердца. В экспериментальной модели реноваскулярной гипертензии Brilla et al. [107] показали, что антагонист альдостерона спиронолактон предупреждает повышение уровня интерстициального коллагена в миокарде. При экспериментальном ИМ [108] продемонстрировано, что спиронолактон ограничивает повышение его уровня в неинфарцированном миокарде.

Кроме того, при экспериментальной ХСН [109] эплеренон (антагонист минералокортикоидных рецепторов) предупреждал увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ и снижение фракции укорочения, отмечавшиеся у собак в группе плацебо. Неожиданным оказалось снижение под влиянием эплеренона гипертрофии КМЦ при количественной оценке миоцитов на единицу площади, параллельно с ожидаемым уменьшением аккумуляции внеклеточного матрикса. В целом, экспериментально подтверждается ключевая роль альдостерона в патофизиологии ремоделирования миокарда ЛЖ в условиях его повреждения или перегрузки давлением.

### Симпатическая нервная система (СНС)

Наряду с классическим представлением о том, что активация СНС является важным компенсаторным ответом, направленным на поддержание сократимости при недостаточности кровообращения, обнаружение взаимосвязи между симпатической активацией и смертностью [110] привело к появлению гипотезы о возможном ее участии в прогрессировании дилатации и дисфункции ЛЖ у пациентов с ХСН. Активность СНС контролируется посредством центральной регуляции симпатической импульсации и локально через индуцированную катехоламинами активацию рецепторов, связанных с G-белками. Экспозиция культуры КМЦ с катехоламинами [111], в частности с норадреналином, приводит к гипертрофии, а длительное введение симпатических агонистов в условиях *in vivo* вызывает развитие дилатационной КМП, для которой характерны гипертрофия, апоптоз миоцитов и увеличение фиброза [112]. В эксперименте на модели прямого повреждения миокарда [113] или путем микроэмболизации, стимулирующих дисфункцию ЛЖ, установлено, что  $\beta$ -адреноблокаторы ограничивают степень дилатации и гипертрофии миокарда ЛЖ наряду с уменьшением апоптоза КМЦ [114]. Итак, повышенная активность СНС и/или повышение уровня циркулирующих катехоламинов способствуют ремоделированию ЛЖ и ХСН, а блокада  $\beta$ -адренорецепторов замедляет ремоделирование ЛЖ, индуцированное повреждением миокарда.

При применении в модели трансгенных мышей направленной адренергической импульсации [115] дополнительно прояснилась роль адренергических рецепторов в ремоделировании сердца. Так, в модели мышей с избыточной экспрессией  $\beta_2$ -адренергических рецепторов в сердце [116] обнаружена постепенная прогрессирующая дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ, ассоциировавшаяся с гипертрофией миоцитов и интерстициальным фиброзом. Кроме того, используя миоциты моделей мышей с отключенными  $\beta_2$ -адренергическими рецепторами, Zhu et al. [117] показали, что стимуляция единственного  $\beta$ -адренорецептора вызывает чрезмерное увеличение апоптоза миоцитов сердца. Кроме того, увеличение центральной симпатической импульсации в модели мышей с отключенными  $\beta_2$ -адренергическими рецепторами приводит к развитию дилатации сердца и ХСН [118]. В целом, экспериментальные исследования подтверждают общее заключение, что чрезмерная активация СНС индуцирует клеточные и структурные нарушения, ведущие к патологическому ремоделированию сердца.

### Система эндотелина (ЭТ)

ХСН ассоциируется с повышенным содержанием ЭТ-1 в плазме крови, секретируемого в первую очередь эндотелиальными клетками. Подобно А II, ЭТ-1 является мощным вазоконстриктором, а степень повышения уровня ЭТ-1 коррелирует с тяжестью ХСН [119]. Основные биологические эффекты ЭТ-1 опосредуются подтипами рецепторов ET-A и ET-B.

При ХСН экспрессия ET-A-рецепторов увеличивается. В условиях *in vitro* установлено, что ЭТ-1 стимулирует гипертрофию миокарда [120]. Предполагается, что ЭТ-1 принадлежит важная роль в развитии А II-индуцированной гипертрофии КМЦ с помощью паракринного механизма [121]. В работе Sakai et al. [122] при экспериментальном ИМ показано, что блокада ET-A-рецепторов предупреждает ремоделирование сердца. Однако в других исследованиях [123] такой эффект не подтвержден. Кроме того, с учетом данных клинических исследований, в которых не отмечено преимуществ антагонистов ET-рецепторов по влиянию на ремоделирование ЛЖ и клинические исходы у пациентов с ХСН, маловероятно, что в будущем этому гормону будет уделяться большое внимание в качестве терапевтической мишени при ремоделировании сердца [124].

### Активация цитокинов при ремоделировании

Среди других факторов, оказывающих влияние на процессы ремоделирования сердца, необходимо отметить следующие цитокины: трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ИЛ-1 $\beta$ .

#### Трансформирующий фактор роста- $\beta$

TGF- $\beta$  существует в 3 изоформах: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3. Члены этого семейства оказывают множественное влияние на большое число типов клеток и участвуют в регуляции роста клеток, их дифференцировке и апоптозе, а также в модуляции иммунной системы [125]. Продуктами TGF- $\beta$  являются гранулоциты, все виды лимфоцитов, а также макрофаги и дендритные клетки. В сердце наиболее распространен TGF- $\beta$ 1. Фактор секретируется клетками преимущественно в неактивной форме, получившей название латентного TGF- $\beta$  [126]. Свое биологическое действие TGF- $\beta$  оказывает при связывании с рецепторами на мембране клетки. Идентифицировано два типа сигнальных рецепторов к TGF- $\beta$ : TGF- $\beta$ RI и TGF- $\beta$ RII, экспрессия которых отмечена в миоцитах и клетках интерстициального матрикса. При передаче сигнала активная форма TGF- $\beta$  связывается с TGF- $\beta$ RII, что приводит к формированию гетеромерного комплекса TGF $\beta$ RII/TGF $\beta$ RI [127]. В цитоплазме комплекс TGF $\beta$ RII/TGF $\beta$ RI взаимодействует с белками семейства Smad, которые обеспечивают передачу сигнала в ядро и транскрипцию генов-мишеней, многие из которых включают компоненты внеклеточного матрикса [128]. Повышение содержания TGF- $\beta$ 1 в миокарде отмечено у больных ХСН вследствие идиопатической дилатационной КМП и гипертрофической КМП. В моделях животных с гипертрофией миокарда ЛЖ, индуцированной перегрузкой давлением, экспрессия TGF- $\beta$ 1 возрастает при переходе к ХСН [129]. Трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) стимулирует пролиферацию фибробластов и способствует фенотипическому преобразованию фибробластов в контрактильные миофибробласты. Экспериментальные исследования *in vivo* и *in vitro*

показали, что TGF- $\beta$ 1 увеличивает транскрипцию генов проколлагена 1 и фибронектина и стабилизирует их мРНК. Кроме того, TGF- $\beta$ 1 снижает активность и экспрессию матриксных металлопротеиназ – ферментов, которые вызывают деградацию коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса в интерстициальном пространстве [152]. Таким образом, активация сигнального пути TGF- $\beta$ 1 индуцирует аккумуляцию внеклеточного матрикса как с помощью увеличения его образования, так и ингибирования распада. Подтверждением такому выводу является исследование Seeland et al. [130], в котором у трансгенных мышей с повышенной экспрессией кардиоспецифического TGF- $\beta$ 1 отмечен более выраженный фиброз миокарда, ассоциировавшийся с ингибированием активности матриксных металлопротеиназ. Следовательно, у гетерозиготных мышей с отключенным геном TGF- $\beta$ 1 развивался менее выраженный фиброз миокарда, соответствующий возрасту [129]. Кроме того, лечение крыс нейтрализующими антителами к TGF- $\beta$ 1 предупреждало развитие фиброза миокарда и дисфункцию левого желудочка, которые развиваются в ответ на перегрузку давлением [131]. Эти данные подтверждают влияние TGF- $\beta$ 1 на развитие фиброза миокарда при ремоделировании сердца.

Экспериментальные данные также свидетельствуют об участии TGF- $\beta$ 1 в развитии гипертрофии КМЦ. Так, добавление в культуру КМЦ новорожденных крыс TGF- $\beta$ 1 индуцирует экспрессию программных генов. Соответственно у мышей с избыточной экспрессией TGF- $\beta$ 1 развивалась выраженная гипертрофия КМЦ [130]. В другом исследовании показано, что А II в субпрессорных дозах вызывает гипертрофию ЛЖ у мышей дикого типа. Однако у мышей с отключенным геном TGF- $\beta$ 1 развитие гипертрофии ЛЖ в ответ на стимуляцию А II не отмечено. Этим подтверждается, что эффекты А II на рост КМЦ опосредуются, в частности через активацию TGF- $\beta$  [134]. Таким образом, TGF- $\beta$  существенно влияет на патогенез ремоделирования ЛЖ путем активации фибробластов и способствует патологическому росту КМЦ.

#### **Фактор некроза опухоли $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ )**

ФНО- $\alpha$  является мощным провоспалительным цитокином, экспрессия которого в миокарде возрастает при прогрессировании ХСН. ФНО- $\alpha$  связывается с родственными рецепторами на поверхности клеток (ФНОR-1 и TNFR-2). При стимуляции ФНО- $\alpha$  ФНОRs запускает сигнальные пути [135], которые ведут к активации и ядерной транслокации NF- $\kappa$ B и фактора транскрипции AP1, которые инициируют транскрипцию других провоспалительных цитокинов, тем самым создавая положительную обратную связь [136]. ФНО- $\alpha$  конститутивно не представлен в сердце, но его экспрессия быстро активируется в ответ на повреждения миокарда, что может быть защитной реакцией миокарда в начальный период реакции стресса (например сразу же после ИМ) [137]. Так, предварительное лечение крыс ФНО- $\alpha$  снижает степень повреждения миокарда в ответ на ишемию-реперфузию, а в культуре КМЦ ФНО- $\alpha$  уменьшает

апоптоз в ответ на гипоксию [138]. Тем не менее длительная или стойкая экспрессия ФНО- $\alpha$ , как например при ХСН, приводит к неблагоприятным последствиям. Продемонстрировано, что в условиях *in vitro* ФНО- $\alpha$  [156] вызывает угнетение сократимости миоцитов и индуцирует гипертрофию и апоптоз КМЦ. В условиях *in vivo* [73] гиперэкспрессия ФНО- $\alpha$  в сердце способствует апоптозу КМЦ, что совпадает с прогрессированием дилатации и развитием дисфункции ЛЖ. ФНО- $\alpha$  вызывает изменения внеклеточного матрикса, которые способствуют дилатации ЛЖ. В отличие от трансформирующего фактора роста  $\beta$ , стимулирующего увеличение образования компонентов внеклеточного матрикса, воздействие ФНО- $\alpha$  противоположно по отношению к указанным ответам. Так, введение физиологически значимых концентраций ФНО- $\alpha$  крысам дикого типа в течение 15 дней приводило к значительной дилатации и сократительной дисфункции ЛЖ, ассоциирующейся с выраженной потерей пучков коллагеновых волокон, поддерживающих миоциты и пучки миоцитов [140]. Также у молодых трансгенных мышей с избыточной экспрессией ФНО- $\alpha$  в сердце продемонстрировано значительное повышение активности матриксных металлопротеиназ, наряду со снижением тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) в миокарде, способствовавшего дальнейшему распаду внеклеточного матрикса [137]. Уменьшение пучков коллагеновых волокон, поддерживающих миоциты и пучки миоцитов, может способствовать проскальзыванию (slippage) последних и, следовательно, дилатации ЛЖ. Вместе с тем длительная экспозиция повышенных уровней ФНО- $\alpha$  ведет к увеличению интерстициального фиброза, связанного частично с увеличенной экспрессией TGF- $\beta$ 1, и переходу от распада компонентов внеклеточного матрикса к его избыточной продукции. Таким образом, ФНО- $\alpha$  обуславливает клеточные изменения, способствующие патологическому ремоделированию сердца, включая гипертрофию КМЦ, апоптоз, а также изменения состава внеклеточного матрикса.

#### **Интерлейкин-6 (ИЛ-6)**

Подобно ФНО- $\alpha$ , циркулирующие уровни ИЛ-6 возрастают у пациентов с ХСН, а степень их повышения коррелирует с тяжестью ХСН и прогнозом [141]. Установлено, что источником ИЛ-6 в миокарде являются миоциты, фибробласты, а также мононуклеарные клетки воспаления [142]. Подобно другим цитокинам, экспрессия ИЛ-6 значительно возрастает в зоне инфаркта после перевязки коронарной артерии. При постинфарктном кардиосклерозе, по данным экспериментальных работ [142] и аутопсии умерших пациентов [143], наблюдается увеличение экспрессии ИЛ-6 в участках, отдаленных от инфарктированных отделов миокарда. Аналогично ФНО- $\alpha$  стимуляция ИЛ-6 фибробластов снижает синтез коллагена и повышает активность матриксных металлопротеиназ, тем самым способствуя распаду внеклеточного матрикса [142]. В моделях трансгенных мышей с экспрессией в КМЦ ИЛ-6 и рецептора ИЛ-6 (ИЛ-6R) отмечена значительная гипертрофия

ЛЖ, которая была результатом передачи сигнала внутрь клеток через молекулу gp130. Кроме того, в условиях *in vitro* [144] добавление к КМЦ новорожденных крыс ИЛ-6 и его рецептора приводило к увеличению их размеров. Другие представители семейства ИЛ-6, в частности кардиотропин 1 и фактор ингибирования лейкемии, индуцируют гипертрофию КМЦ *in vitro* и *in vivo* [145]. При развитии ремоделирования сердца таким образом ИЛ-6 способствует изменениям внеклеточного матрикса и, возможно, гипертрофии КМЦ.

#### Интерлейкин-1 $\beta$

При СН экспрессия ИЛ-1 $\beta$  в миокарде и содержание его в плазме крови возрастают. Основными источниками ИЛ-1 $\beta$  в миокарде являются макрофаги и фибробласты сердца [146]. Подобно ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  подавляет продукцию коллагена фибробластами и ингибирует пролиферацию фибробластов [147]. ИЛ-1 $\beta$  также увеличивает экспрессию и повышает активность матриксных металлопротеиназ, вызывающих деградацию коллагеновых волокон, поддерживающих миоциты и пучки миоцитов. В отличие от ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  вызывает выраженную экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота. Кроме того, ИЛ-1 $\beta$  вызывает гипертрофию КМЦ, но ингибирует экспрессию фетальных генов, тяжелых цепей  $\beta$ -миозина и скелетного  $\alpha$ -актина. Таким образом, ИЛ-1 $\beta$  изменяет фенотип роста и генотип КМЦ [147], а также нарушает состав внеклеточного матрикса.

В целом влияние медиаторов воспаления на ремоделирование ЛЖ представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Влияние медиаторов воспаления на ремоделирование ЛЖ**

Изменения биологии миоцитов
Гипертрофия миоцитов
Экспрессия фетальных генов
Отрицательный инотропный эффект
Возрастание окислительного стресса
Изменения биологии внеклеточного матрикса
Конверсия фибробластов в миофибробласты
Увеличение AT1-рецепторов на фибробластах
Увеличение секреции матриксных металлопротеиназ фибробластами
Изменения внеклеточного матрикса
Деградация матрикса
Миокардиальный фиброз
Прогрессивная потеря миоцитов
Некроз
Апоптоз

### Взаимодействие между цитокинами и нейрогормональными механизмами регуляции

Сигнальные пути цитокинов значительно влияют на развитие изменений миоцитов и внеклеточного матрикса при СН. Также установлено их воздей-

ствии на увеличение и/или поддержание локальной нейрогормональной активации, которая в свою очередь способствует увеличению экспрессии цитокинов по механизму положительной обратной связи [148]. Отмечено, что ФНО- $\alpha$  увеличивает экспрессию AT1-рецепторов на фибробластах сердца с помощью механизма, зависящего от NF- $\kappa$ B, тем самым повышая воздействие А II на клетки через увеличение плотности AT-рецепторов. Кроме того, Peng et al. [149] показали, что А II опосредованное повышение синтеза белка фибробластами сердца и ингибирование активности металлопротеиназы-2 (ММП-2) потенцируется при предварительном лечении ФНО- $\alpha$ . В исследовании Gurantz et al. [150] показано, что ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  увеличивают экспрессию AT1-рецепторов. А II активирует NF- $\kappa$ B через AT1-рецепторы и таким образом увеличивает транскрипцию провоспалительных цитокинов [151]. В кардиомиоцитах взрослых отмечено, что А II стимулирует экспрессию ФНО- $\alpha$  [149]. Кроме того, у трансгенных мышей с чрезмерной экспрессией ФНО- $\alpha$  в сердце [152] продемонстрировано значительное повышение уровней как АПФ, так и А II. Следовательно, подтверждается существование взаимодействия между РААС и сигнальными путями цитокинов в виде положительной обратной связи, которая потенцирует неблагоприятное воздействие обоих путей на клеточные события, происходящие при желудочковом ремоделировании.

ФНО- $\alpha$  также повышает симпатическую активацию. Инфузия в физиологических количествах ФНО- $\alpha$  крысам дикого типа увеличивает центральную симпатическую импульсацию [153]. Кроме того, инфузия изопротеренола крысам и мышам дикого типа индуцирует экспрессию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 [154]. Это лишь несколько примеров, подтверждающих, что СНС позитивно регулирует экспрессию генов цитокинов, а цитокины потенцируют эффекты катехоламинов на миокард.

#### Синтазы оксида азота

Хотя влияние нейрогормонального и цитокинового сигнальных путей на процесс ремоделирования ЛЖ хорошо изучено, цитокин-опосредованное увеличение индуцибельной синтазы оксида азота может существенно воздействовать на ремоделирование ЛЖ [155]. Известны три члена семейства синтаз оксида азота (NOS): нейрональная (nNOS, или NOS I), индуцибельная (iNOS, или NOS II) и эндотелиальная, или конститутивная (eNOS, или NOS III). КМЦ конститутивно выделяют эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) [156]. Регуляция eNOS-зависимого образования оксида азота осуществляется с участием кальмодулина, который катализирует повышение внутриклеточной концентрации кальция и приводит к относительно низким уровням образования оксида азота, оказывающего протективное действие в отношении гипертрофии и ремоделирования миокарда [157]. В противоположность этому индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) имеет высокое сродство к кальмодулину при низких концентрациях кальция

и, таким образом, ее активность не зависит от внутриклеточного кальция. Установлено, что iNOS либо не выявляется, либо обнаруживается в небольших количествах в сердце здоровых людей, но ее экспрессия возрастает в миокарде при ХСН [158].

Точная роль iNOS в патофизиологии прогрессии ХСН и апоптоза КМЦ остается дискуссионной. В условиях *in vitro* [159] показано, что оксид азота может быть бифункциональным, с противоположными дозозависимыми эффектами на сократимость и апоптоз КМЦ. В эксперименте Vila-Petroff et al. [160] показали, что оксид азота в низких концентрациях увеличивает сокращение КМЦ у взрослых крыс путем повышения активности аденилатциклазы и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Также доказано, что низкие уровни оксида азота вызывают положительный инотропный эффект в изолированных папиллярных мышцах кошек [160]. Высокие уровни оксида азота ингибируют скорость сокращения КМЦ, в частности путем активации гуанилатциклазы, и увеличение циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [170]. Аналогично высокие уровни оксида азота ослабляют  $\beta$ -адренергическую реактивность. Сходная двойная функциональность отмечается при оценке апоптоза КМЦ: в низких концентрациях оксид азота может защищать клетки от гибели путем апоптоза, а в высоких – индуцировать апоптоз. Так, в эксперименте у крыс [171] установлено, что донатор оксида азота S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP) дозозависимым способом индуцировал апоптоз желудочковых КМЦ. В КМЦ новорожденных при комбинации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и интерферона- $\beta$  стимулировалось значительное увеличение экспрессии iNOS, ассоциированное с апоптозом [171]. Arstall et al. [172] подтвердили, что цитокин-индуцированный апоптоз КМЦ у крыс может блокироваться с помощью специфического ингибитора iNOS – 2-амино-5,6-дигидро-6-метил-4Н-1,3-тиазина (АМТ). Таким образом, экспериментальные данные подтверждают, что высокие уровни оксида азота (возможно, полученные с помощью iNOS) увеличивают апоптоз КМЦ и ослабляют контрактильность КМЦ. Таким образом,

увеличение экспрессии iNOS в КМЦ может участвовать в патогенезе ремоделирования ЛЖ и ХСН.

Исследования *in vivo* также подтверждают неблагоприятный эффект iNOS при ХСН. Кардиоспецифичная чрезмерная экспрессия iNOS у трансгенных мышей приводит к фиброзу миокарда, дилатации ЛЖ и ранней смерти [173]. Вместе с тем другая группа исследователей [174] не подтвердила такие эффекты при гиперэкспрессии iNOS в сердце мышей. В другом исследовании [175] показано, что через 6 мес после ИМ степень дисфункции ЛЖ и апоптоз КМЦ значительно снижались у мышей с отключенным геном iNOS, подтверждая неблагоприятные эффекты iNOS в данной модели ХСН. В целом, iNOS, по-видимому, играет важную роль в ремоделировании ЛЖ и апоптозе КМЦ в отдаленные сроки ремоделирования.

### Заключение

Ремоделирование сердца является результатом сложного взаимодействия между нейрогормональными и цитокиновыми сигнальными каскадами. Нейрогуморальные и цитокиновые сигнальные пути по механизму положительной обратной связи стимулируют процессы структурной перестройки клеток, приводящие к желудочковому ремоделированию. К ним относятся инфильтрация мононуклеарными клетками воспаления и пролиферация фибробластов, некоторые из которых могут дифференцироваться в сократительные миофибробласты. Также происходит стимуляция гипертрофии миоцитов и повышение скорости апоптоза миоцитов. Такой комплекс клеточных изменений в конечном счете приводит к характерным морфологическим изменениям ЛЖ, включающим дилатацию и прогрессивную дисфункцию ЛЖ, и ухудшению ХСН. Таким образом, последовательность сложных сигнальных событий, приводящих к ремоделированию сердца, по-видимому, отражают центральные патофизиологические механизмы, лежащие в основе прогрессии ХСН у людей.

Список использованной литературы  
представлен на сайте журнала

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
ДУ «Інститут геронтології НАМН України»  
Благодійний фонд «За безпечну медицину»  
ДУ «Інститут фармакології і токсикології» АМН України  
ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

# ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

## VII Національний конгрес

# 19-21 БЕРЕЗНЯ 2014

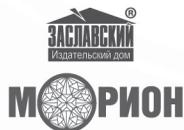
Київ, вул. Велика Васильківська, 55

### Досвід кращих фахівців України та Ізраїлю

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ

- Лікування серцево-судинних захворювань на засадах доказової медицини
- Біль. Сучасні підходи до лікування
- Нові можливості в лікуванні цукрового діабету
- Сучасні підходи до лікування респіраторних захворювань
- Антибіотикотерапія: досягнення та перспективи
- Первинна ланка в системі охорони здоров'я України
- Актуальні питання діагностики та лікування в педіатрії, неврології, ендокринології, інфектології та інших галузях

Інформаційні партнери



Здоров'я\* України\*\*



Реєструйтеся на сайті [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)  
Офіційні делегати конгресу отримують Сертифікат

Дивіться пряму Інтернет-трансляцію вибраних заходів з Конгресу  
на головній сторінці Інтернет-порталу [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»  
Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86Е, 4 під'їзд, 1-й поверх, тел./факс +38 (044) 200-17-73,  
e-mail: [office@newvivo.com.ua](mailto:office@newvivo.com.ua)

З питань поселення та організації екскурсій звертайтеся до туристичного партнера  
ТОВ «Віво Тревел» за тел. +38 (044) 200-17-20 або [office@vivotravel.com.ua](mailto:office@vivotravel.com.ua)

# Кинути палити: від паліатив до реальних результатів

15 листопада – Міжнародний день відмови від паління

**П**аління належить до найпоширеніших форм поведінки людини, що суперечать здоровому способу життя. Більшість інформаційних матеріалів, присвячених боротьбі з цією шкідливою звичкою, містять страхітливі гасла щодо її негативного впливу на організм людини. Однак, за результатами досліджень вчених із Техаського університету М. Czyzewska та Н. Ginsberg, шокувальна антиреклама може призводити до «ефекту бумеранга», коли захисна реакція виявляється настільки сильною, що перешкоджає сприйняттю інформації реципієнтом. У зв'язку з цим хотілося б насамперед звернути увагу саме на позитивні зміни, що відбуваються в організмі людини, яка кинула палити. Так, за даними Американського товариства з вивчення раку (American Cancer Society, ACS), при відмові від паління спостерігаються такі ефекти [11]:

- через 12 год у крові знижується рівень вуглекислого газу;
- через 2 доби смакові та нюхові відчуття стають гострішими;
- через 0,53 міс покращується кровообіг і функції дихальної системи;
- через 39 міс кашель, задишка і проблеми з диханням стають значно менш вираженими, зникає втома;
- через 1 рік удвічі знижується ризик ішемічної хвороби серця;
- через 5 років ризик інсульту стає таким же, як і у людей, які ніколи не палили, а ризик розвитку раку гортані, стравоходу, ротової порожнини, сечового міхура знижується у 2 рази;
- через 10 років удвічі порівняно з курцями знижується ризик раку легенів;
- через 15 років ризик ішемічної хвороби досягає такого ж рівня, як і у некурців, знижується ризик розвитку онкологічних захворювань в цілому.

За останні чотири роки кількість курців в Україні скоротилася на 17%, частота захворювань, пов'язаних з палінням, знизилася на 25%, а середня тривалість життя збільшилася від 69 до 71 року (Бюро ВООЗ в Україні).

За даними Держкомстату, 25% осіб, які починають палити, роблять це під впливом тютюнової реклами. Із вересня вже діє закон про її заборону. Фахівці прогнозують, що завдяки ньому відсоток курців стане мінімальним. Отже, цього року ВООЗ офіційно відзначила Україну як одну з країн, які є світовими лідерами у боротьбі з палінням.

Часто лише вольових зусиль не вистачає для того, аби позбутися шкідливої звички. За даними ВООЗ, серед осіб, які намагалися кинути палити без сторонньої допомоги, 90-95% – знову бралися за старе [8]. У багатьох випадках для прийняття рішення про відмову від паління необхідна консультація фахівця, підтримка сім'ї та друзів, а також фармакологічна терапія, спрямована на зменшення проявів синдрому відміни.

Сучасні методи лікування паління включають:

- методи психотерапії та психологічної корекції (лікарські рекомендації, групові методи психологічної підтримки, когнітивно-поведінкова терапія, лікування гіпнозом, аверсивна терапія);
- методи фізіологічного впливу:
  - медикаментозні: нікотинозамісна терапія (НЗТ), психотропні засоби, агоністи нікотинових рецепторів;
  - немедикаментозні: рефлексотерапія, міліметрова терапія тощо.

У ході численних досліджень оцінювали ефективність консультацій про необхідність і способи відмови від паління, які проводили лікарі загальної практики. Так, було виявлено, що прості поради лікарів сприяють збільшенню числа осіб, які кинули палити,

у 1,69 разу. Разом із тим тільки 10% пацієнтів підтверджують, що лікар запитував у них про паління. Консультації медичних сестер також сприяли відмові від паління, тоді як колективні лекції про користь здорового способу життя і негативний вплив шкідливих звичок виявилися малодійовими [6].

Виявлення осіб, які вживають тютюн, і їх консультування має здійснюватися в рамках надання первинної медико-санітарної допомоги і при інших регулярних візитах до лікаря. Рекомендації мають бути чіткими, твердими, індивідуалізованими, стосуватися питань, що становлять особливий інтерес для пацієнта, наприклад під час вагітності, при обговоренні симптомів, які можуть бути пов'язані з палінням. Відсоток осіб, які відмовилися від тютюну, також зростає, якщо консультування проводиться різними фахівцями системи охорони здоров'я [11].

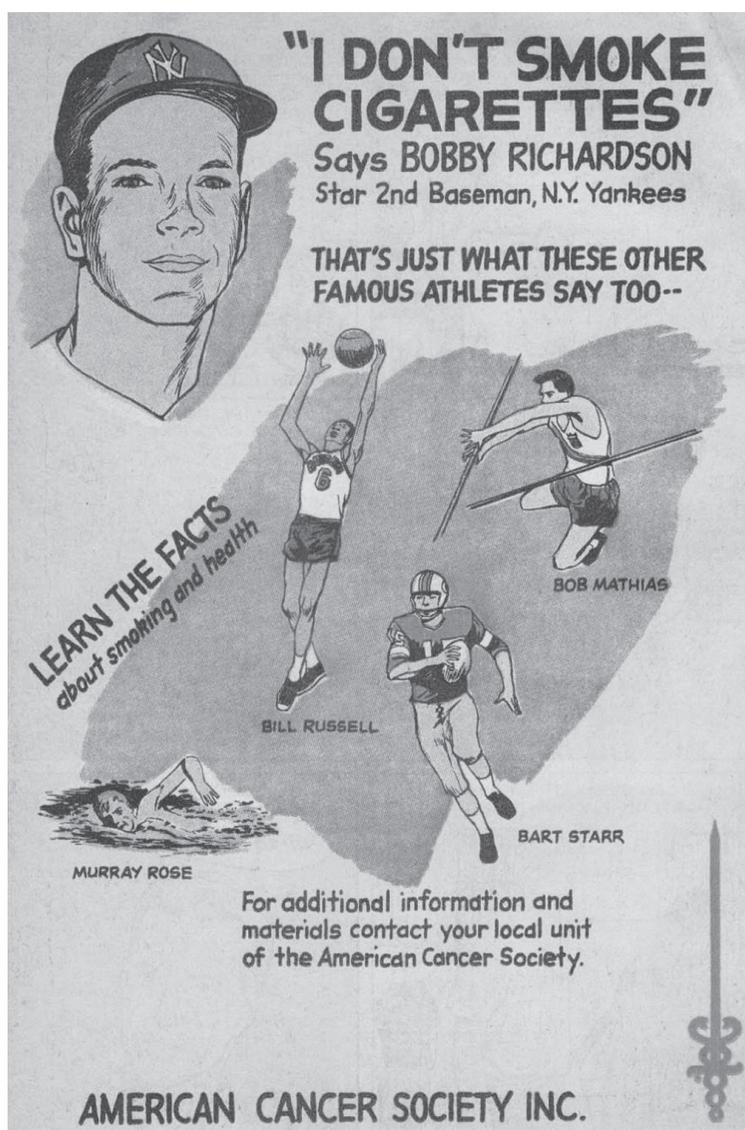
Згідно з даними В.Ф. Левшина, як поширеність паління серед лікарів, так і їх готовність до відмови від цієї звички не відрізняються від відповідних

показників для населення в цілому [6]. Це значною мірою зумовлено низьким рівнем професійних знань багатьох лікарів про характер і наслідки тютюнової інтоксикації. Крім того, результати проведеного дослідження показали, що 15% опитаних не могли назвати конкретні захворювання, розвиток яких пов'язаний з палінням. При цьому лікарі-курці вдвічі частіше не могли відповісти на це запитання. Показово, що майже 50% опитаних не назвали жодного спеціального методу допомоги пацієнтам, які хочуть кинути палити. Усі ці дані свідчать про те, що більшість лікарів не можуть надати адекватну допомогу своїм пацієнтам у боротьбі з палінням. Більше того, згідно з результатами опитування, серед лікарів-курців 12% навіть не вважають, що відмова від паління може бути корисною для здоров'я [6].

Таким чином, представлені дані свідчать про безумовний дефіцит професійних знань щодо тютюнової інтоксикації та її наслідків серед лікарів лікувально-профілактичних установ та їх невідповідність стосовно надання пацієнтам допомоги у боротьбі з тютюновою залежністю. При цьому у ряді випадків, зокрема при захворюваннях респіраторної та серцево-судинної систем, відмова від паління є не тільки профілактичним, а й патогенетичним видом медичної допомоги, тому відповідними знаннями та практичними навичками повинен володіти кожен медичний працівник. Наприклад, у США лікування паління включено до списку функціональних обов'язків кожного лікаря. Створення системи підготовки медичних спеціалістів, направленої на боротьбу з палінням, – єдиний шлях до формування у них активного професійного ставлення до боротьби з цією шкідливою звичкою та найбільш ефективний спосіб захисту населення від однієї з провідних причин захворюваності та передчасної смертності.

Згідно з принципами доказової медицини, ефективність і безпечність методу лікування має бути підтверджена результатами клінічних досліджень. Гіпноз, кодування, нейролінгвістичне програмування, акупунктура та інші методи фізіотерапевтичного впливу (мікрохвильова резонансна терапія, біостимуляція головного мозку), що часто застосовуються для лікування паління, не мають достатньої доказової бази. У більшості випадків при їх використанні можна розраховувати тільки на плацебо-ефект [1].

Когнітивно-поведінкова терапія нікотинної залежності включає детальний аналіз та ведення щоденника думок, почуттів і поведінки курця, а також стимулів і способів подолання тяги; аналіз мотивації відмови від паління; модифікацію способу життя та урізноманітнення повсякденної діяльності. При відмові від паління слід



Агітаційна листівка антитютюнової кампанії Американського товариства з вивчення раку, що проводилась у 70-х роках ХХ ст., за участю Боббі Річардсона («Bobby» Richardson), гравця бейсбольної команди «Нью-Йорк Янкіс», та інших відомих спортсменів

уникати вживання кави, алкоголю та інших речовин, що знижують рівень самоконтролю. При проведенні когнітивно-поведінкової терапії частота повної відмови від паління і утримання від нього становить 15%. При її поєднанні з призначенням відповідних лікарських засобів ефективність лікування підвищується до 30% [12].

Аверсивна, або умовно-рефлекторна терапія, побудована на формуванні відрази до тютюну за допомогою вироблення негативного умовного рефлексу на його вигляд, запах і навіть словесне позначення. Для цього, наприклад, застосовують речовини для полоскання ротової порожнини, що, взаємодіючи з тютюновим димом, призводять до появи неприємного присмаку, а також засоби, які у відповідь на паління викликають блювоту. Проте, за результатами огляду 24 рандомізованих контрольованих досліджень, не було виявлено помітного ефекту такої терапії [1].

За допомогою у боротьбі зі шкідливою звичкою пацієнти можуть звернутися до психотерапевтів або спеціалістів наркологічних диспансерів. Результати досліджень демонструють, що ефективність індивідуальних сеансів психотерапії в 1,55 разу вища у порівнянні з короткою консультацією лікаря загальної практики. Групова психотерапія виявилася ефективнішою за використання посібників для самостійної роботи, однак її результати не перевищували таких при особистому контакті пацієнта з лікарем [12].

На сучасному етапі найбільша доказова база накопичена для ряду препаратів, що використовуються для медикаментозної терапії нікотинової залежності. До першої лінії таких засобів належать:

- препарати НЗТ, такі як нікотинний пластир, жувальна гумка (пом'якшує абстинентний синдром);
  - антидепресанти (бупропіон), які зменшують тягу до паління і синдром відміни;
  - агоністи нікотинних рецепторів (варениклін), що блокують задоволення від паління.
- До препаратів другої лінії відносяться:
- трициклічний антидепресант нортриптілін;
  - селективний інгібітор зворотного захвату серотоніну флуоксетин.

Крім того, для боротьби з тютюновою залежністю у літературі описано застосування часткового агоніста нікотину цитизину, антагоністів опіоїдних рецепторів налоксону і налтрексону.

Згідно з літературними даними, уже сам факт призначення лікарських засобів (плацебо-ефект) підвищує частоту відмови від паління до 10% [12]. Фармакологічна терапія дає змогу вдвічі підвищити ймовірність успіху спроби кинути палити, і цей показник ще більше зростає, якщо вона проводиться в поєднанні з лікарським консультуванням.

НЗТ відіграє ключову роль у сучасному підході до лікування хворих з нікотинною залежністю. Результати огляду понад 90 рандомізованих контрольованих досліджень показали, що даний вид терапії збільшує шанси на успіх в 1,5-2 рази [1]. Даний метод розроблено понад 40 років тому в Швеції

на базі численних наукових досліджень. В його основі лежить ідея полегшення симптомів відміни задля підтримання сили волі в процесі відмови від паління. Як правило, таке лікування призначають особам, які викурюють більше 20 сигарет щодня або першу сигарету – протягом 30 хв після пробудження, а також за наявності в минулому невдалих спроб кинути палити [2].

Препаратом, у якому було втілено новий підхід до лікування паління, став нікоретте: вперше було враховано не тільки психологічний, але й фізіологічний аспект проблеми. При використанні нікоретте в організм надходить мінімально необхідна доза чистого терапевтичного нікотину: нижча, ніж у сигареті, але достатня для того, щоб усунути нікотинову «ломку».

Доза препаратів для НЗТ підбирається індивідуально і залежить від ряду факторів: віку, антропометричних даних, тяжкості нікотинової залежності, вираженості симптомів нікотинової абстиненції. Лікування складається з двох етапів. На першому етапі проводиться постійна (базова) терапія нікотинозамісними препаратами протягом перших 12 тиж відмови від паління. При цьому метою є створення постійної концентрації нікотину в крові, що перешкоджає розвитку синдрому відміни. На даному етапі найбільш зручною є форма лейкопластиру, яка забезпечує постійне тривале вивільнення нікотину в кров, оскільки при вираженій нікотинній залежності необхідність у прийомі препарату може виникати щогодини, а інколи й частіше. На другому етапі проводиться поступове зниження дози нікотину до повного скасування базової НЗТ (тривалість лікування індивідуальна). При цьому можливе використання будь-яких лікарських форм нікотинозамісних препаратів. Загальна тривалість лікування становить 36 міс [7]. За результатами дослідження, проведеного J.F. Etter et al. (2006), застосування НЗТ у 2 рази підвищує частоту успішної відмови від паління. Завдяки високій ефективності і можливості гнучкого підходу до лікування тютюнової залежності НЗТ сьогодні включено до комплексу пріоритетних заходів, які ВООЗ рекомендує урядам країн для успішної боротьби з палінням [2].

За даними масштабного метааналізу, у якому оцінювали шанси на відмову від паління при використанні різних засобів, виявлено, що ефективність при прийомі плацебо становила близько 13,5%; при монотерапії нікотиновмісним пластирем 25 мг – 26,5%; при тривалій монотерапії нікотиновмісною жувальною гумкою (більше 14 тиж) – 26,1%, при короткочасній (614 тиж) – 19% випадків. Найкращі результати були досягнуті при застосуванні комбінованої НЗТ – частота відмови від паління становила 36,5% (28,6-45,3%). При цьому автори зазначають, що НЗТ була безпечною для більшості пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (Kannele W.B., 2000; Crinchley J., 2003; Smith P., 2009).

Паління часто клінічно пов'язане з розвитком депресії, що зумовлено як генетичною схильністю, так і нейрохімічною дією нікотину. Антидепресанти

знижують рівень депресії і підвищують частоту відмови від тютюну. Так, препарат з групи атипичних антидепресантів бупропіон уповільнює захват нейронами норадреналіну і дофаміну, є ефективним у терапії нікотинової залежності і сприяє зростанню частоти відмови від паління у 2,73 разу порівняно з плацебо. Крім того, бупропіон підвищує ефективність НЗТ. Даний лікарський засіб доступний в Україні під назвою велбутрин. Механізм дії препарату простий: під час відмови від паління основна діюча речовина (бупропіон) перешкоджає нейтралізації в організмі дофаміну – «гормону задоволення». У кількох дослідженнях було доведено також високу ефективність трициклічного антидепресанту нортриптиліну: при його прийомі частота відмови від паління підвищувалася у 2,83 разу. Аналогічну дію має флуоксетин, антидепресант з групи селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну. Оскільки збільшення ваги є однією з проблем, актуальних для осіб, які намагаються кинути палити, флуоксетин завдяки зниженню апетиту при його застосуванні може допомогти у її вирішенні [12].

Часткові агоністи нікотину (цитизин) протягом тривалого часу використовуються як засоби для лікування тютюнової залежності. Перевагою цих препаратів є припинення вживання нікотину при збереженні стимуляції Н-холінорецепторів і нікотинових рецепторів, що сприяє полегшенню синдрому відміни. Проте доказова база щодо ефективності їх застосування є досить обмеженою. Крім того, у зв'язку з недостатньо високою переносимістю препарату не було проведено досліджень застосування цитизину у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, гіпертиреозом, виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки, цукровим діабетом, нирковою та печінковою недостатністю. Ефективність цитизину значно нижча, ніж парціального агоніста нікотину – вареникліну [1].

Варениклін (чемпікс) – частковий агоніст нікотинних рецепторів. За даними виробників препарату, у 50% випадків засіб дає змогу відмовитися від тютюну за 7 тиж. При його розробці були використані властивості субструктур морфіну і структурних елементів інших нікотинових агентів рослинного походження. Це дало можливість створити речовину з високою проникністю гематоенцефалічного бар'єра, підвищеною селективністю і зв'язуванням з нікотиновими холінорецепторами головного мозку. У 2005 р. варениклін був схвалений Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration, FDA), а в 2006 р. – Європейським агентством з оцінки лікарських засобів (European Medicines Evaluation Agency, EMEA) як препарат для лікування паління. У 2008 р. варениклін увійшов до національних стандартів як препарат першого вибору для лікування нікотинової залежності. За рахунок властивостей часткового агоніста варениклін перешкоджає зв'язуванню нікотину зі специфічними рецепторами, в результаті чого зникає задоволення від паління і нівелюється стимулююча дія цього процесу (конкурентний антагонізм) – пацієнт стає

байдужим до сигарет [3]. Ефективність вареникліну у подоланні шкідливої звички паління була доведена у чотирьох дослідженнях при порівнянні препарату з плацебо, у трьох – з плацебо і бупропіоном. На думку деяких авторів [5], варениклін сьогодні є найбільш ефективним засобом для лікування нікотинової залежності.

В іншому дослідженні оцінювали частку пацієнтів, у яких через 40 тиж після припинення лікування зберігалось тривале утримання від паління. Доведено, що пацієнти групи вареникліну (22,5%) достовірно частіше, ніж у групах плацебо (9,3%) і бупропіону (15,7%), повністю припиняли палити – в 2,9 ( $p < 0,0001$ ) і 1,6 ( $p < 0,01$ ) разу відповідно. Крім того, збільшення у вазі під час прийому вареникліну не перевищує даний показник у групі плацебо, тобто варениклін допомагає позбутися страху погладшати при відмові від паління. Однак варениклін є рецептурним препаратом, і у зв'язку з можливим розвитком серйозних побічних реакцій лікування слід проводити під ретельним контролем лікаря. Не рекомендується його комбінація з препаратами НЗТ внаслідок кумуляції та посилення побічних ефектів терапії [9, 10].

Таким чином, сьогодні представлено широкий вибір препаратів для лікування паління і нікотинової залежності, що є достатньо ефективними з позицій доказової медицини. Необхідно застосовувати комплексну терапію, що включає як медикаментозні, так і когнітивно-поведінкові методи. Першочерговим у цьому процесі є мотивоване бажання курця позбутися шкідливої звички, тому однією з головних умов успішної відмови від паління і досягнення стійкої ремісії є серйозне ставлення пацієнта до лікування, його активна співпраця з лікарем і ретельне виконання всіх рекомендацій спеціалістів.

У даний час ще одним із засобів НЗТ є електронні сигарети. Це портативний електронний пристрій, який доставляє нікотин в організм шляхом вдихання випарів розчину нікотину замість сигаретного диму. Згорання тютюну при цьому не відбувається, однак в електронній сигареті для отримання нікотину використовується тютюн. При цьому ефективність, а головне – безпечність даних пристроїв, так як і зниження частоти паління на фоні їх застосування, мають обмежену кількість доказів.

Те, що електронні сигарети позиціонуються рекламодавцями не тільки як більш безпечна альтернатива палінню, але і як засіб, що сприяє повній відмові від нього, зумовлює їх широку популярність серед курців. З моменту появи у продажу електронних сигарет число їх користувачів збільшується з кожним роком. За результатами опитування > 20 тис. американців віком  $\geq 18$  років, використання електронних сигарет за період 2009-2010 рр. зросло більше ніж у 4 рази (з 0,6 до 2,7%).

S. Bullen et al. (2010) у простому сліпому рандомізованому перехресному дослідженні провели оцінку короточасних ефектів застосування електронних сигарет у 40 дорослих осіб, які до здійснення експерименту викурювали  $\geq 10$  сигарет на день. Учасники

були рандомізовані на групи осіб, які використовували: електронні сигарети, що містять 16 мг нікотину; не містять нікотину (плацебо); нікотинний інгалятор або звичайні сигарети протягом 3 днів поспіль з нічним утриманням від їх використання. Згідно з результатами досліджень, пацієнти, які застосовували електронні сигарети, що містять 16 мг нікотину, відчували менше бажання закурити, ніж особи, які одержували плацебо ( $p = 0,006$ ). При цьому такі сигарети знижували бажання закурити після ночі, добре переносилися і мали схожий фармакокінетичний профіль з нікотинним інгалятором.

За даними керівництва Асоціації електронних сигарет, останні набагато безпечніші порівняно зі звичайними через відсутність шкідливих для здоров'я хімічних речовин. До того ж це має сприяти скороченню пасивного паління і так званого паління «через треті руки», коли організм піддається впливу токсичних часток сигаретного диму, які залишаються на одязі, меблях та інших поверхнях (Cahn Z., Siegel M., 2011; Norton A., 2012). Однак експерти FDA повідомляють, що крім нікотину, води, пропіленгліколю, гліцерину і смакових добавок, у складі електронних сигарет можуть бути й інші небезпечні для організму людини інгредієнти. Найбільш високий потенційний ризик для здоров'я людини несуть тютюноспецифічні нітрозаміни і діетиленгліколь.

Результати дослідження C.I. Vardavas et al. (2011) з Центру глобальної боротьби проти тютюну при Гарвардській школі суспільної охорони здоров'я (Center for Global Tobacco Control at the Harvard School of Public Health) ставлять під сумнів безпечність використання даних пристроїв. Автори вивчали вплив паління електронних сигарет протягом 5 хв на механіку дихання і фракційну концентрацію оксиду азоту у видихуваному повітрі. Дослідження було проведено за участю 30 осіб, середній вік яких становив 34,8 року, стаж паління – мінімум 5 років. До критеріїв виключення належали: захворювання легень (у т.ч. бронхіальна астма в анамнезі, гіперактивність бронхів), наявність гострих захворювань протягом останніх 2 тиж, вагітність або лактація, застосування лікарських засобів на момент проведення дослідження. Учасники не їли і не пили протягом 2 год до дослідження і не палили протягом 4 год. Отримані результати порівнювали з вихідними даними, а також з контрольною групою, до якої увійшли 10 осіб. Останні також використовували електронні сигарети, але без картриджа, тобто без утворення диму. Проаналізувавши результати дослідження, автори дійшли висновку, що електронні сигарети в короткостроковій перспективі призводять до таких же несприятливих наслідків, що і викорис-



**Агітаційна листівка антитютюнової кампанії Американського товариства з вивчення раку, що проводилась у 70-х роках XX ст., за участі Пеггі Флемінг (Peggy Gale Fleming) – американської фігуристки, яка здобула золоту медаль на Зимових Олімпійських іграх в 1968 р. в жіночому одиночному катанні. Крім того, вона є триразовою чемпіонкою світу та п'ятиразовою чемпіонкою США**

тання звичайних сигарет. Ефекти електронних сигарет в тривалій перспективі невідомі, але ймовірно вони можуть бути несприятливими.

Автори також вказують, що сьогодні не існує єдиного стандарту системи доставки нікотину в електронних сигаретах, відсутня інформація щодо реального вмісту хімічних сполук у таких пристроях. Відтак залишається тільки висувати гіпотези, що ж стало причиною зареєстрованих негативних наслідків їх використання. Виробники електронних сигарет не маркують їх як пристрій для припинення паління, тому вони не відносяться до виробів медичного призначення і не підлягають контролю відповідними регулюючими органами, зокрема FDA, для схвалення з боку якого пристрій/препарат повинен пройти серйозні випробування.

Таким чином, думки фахівців з приводу раціональності застосування електронних сигарет не однозначні. Згідно з висновками звіту наукової групи ВООЗ 2010 р., немає доказів щодо безпечності даних пристроїв для здоров'я, оскільки нікотин є шкідливою речовиною, і споживач не в змозі контролювати його дозу при використанні електронних сигарет. Через

брак достовірних даних щодо безпечності та ефективності даного пристрою дослідники рекомендують вдаватися до перевірених методів (психологічне консультування, затверджені лікарські засоби). Пріоритетною ж метою курця повинна стати абсолютна відмова від паління, а не пошук паліативних засобів [9, 10].

При відмові від паління слід бути готовим до того, що організм, який за багато років звик отримувати допінг у вигляді тютюну, буде боротися за повернення звички. У багатьох людей, які кидають палити, може погіршуватися настрій, з'являються виразки на губах і слизовій оболонці ротової порожнини, зростає частота захворювань на вірусні інфекції. Часто саме з цих причин спроба відмовитися від шкідливої звички стає невдалою, призводячи до так званого порочного кола. Такі зміни в організмі відбуваються тому, що на перших порах при відмові від паління спостерігається певне пригнічення функції імунної системи, яке, однак, минає протягом 6 тиж. Відтак пацієнтів варто заздалегідь повідомляти про тимчасовість цих явищ, аби вони не стали для них перепорою.

Частим аргументом проти відмови від паління є страх набрати зайву вагу. Проте такий ефект спостерігається лише тому, що замість сигарет пацієнти починають вживати цукерки, фрукти, горіхи тощо, а це, відповідно, призводить до збільшення ваги. Тож до таких методів відвикання від шкідливої звички слід підходити обережно.

Відмовитися від куріння непросто, але після того, як період адаптації завершиться, в організмі почнуть відбуватися процеси відновлення серцево-судинної системи (серце починає отримувати достатню кількість кисню, стінки судин стають більш еластичними), потім – нервової (підвищується провідність нервових волокон, покращується психологічний стан), зрештою – дихальної систем організму.

Для того щоб період адаптації пройшов якомога легше, при відмові від паління слід вітамінізувати раціон, особливо поповнюючи запас вітамінів С, В, білків і амінокислот; регулярно виконувати фізичні вправи, завдяки чому м'язи швидше позбавляються від продуктів окислення тютюнових смол, легені працюють краще і, відповідно, швидше очищуються, посилюється кровообіг, що також сприяє прискоренню виведення токсинів з організму. Також необхідно

збільшити час перебування на свіжому повітрі, займатися цікавою діяльністю, яка б відволікала від думок про паління.

Потрібно пам'ятати, що у якому б віці і після якого б стажу паління не виникло бажання позбутися тютюнової залежності, його можна реалізувати при ретельному виконанні простих, але необхідних правил щодо модифікації способу життя. Зміни в організмі людини внаслідок паління є глобальними, але все ж таки зворотними.

## Список використаної літератури

1. Александров А.А. Лечение табачной зависимости // Медицинские новости.– 2009.– № 2. – С. 3136.
2. Андрищенко И.В. Комплексный подход к лечению табакокурения и никотиновой зависимости / И.В. Андрищенко, Е.В. Малинина // Лечащий врач.– 2012.– № 1.
3. Вадаш И. Опыт применения варениклина в ходе реализации программ по отказу от курения в Венгрии.– [http://www.rmj.ru/articles\\_6761.htm](http://www.rmj.ru/articles_6761.htm)
4. Ермакович И.И. Профилактика и лечение никотиновой зависимости // Здоровье Украины. – 2003. – № 63.
5. Кукес В.Г. Варениклин – препарат нового поколения для лечения табачной зависимости / В.Г. Кукес, В.Ф. Маринин, Е.В. Гаврисюк // Клиническая фармакология и терапия.– 2009. – № 18 (3).– С. 15.
6. Левшин В.Ф., Слепченко Н.И. Курение среди врачей и их готовность к оказанию помощи пациентам в отказе от курения / В.Ф. Левшин, Н.И. Слепченко.– [http://www.rmj.ru/articles\\_6640.htm](http://www.rmj.ru/articles_6640.htm)
7. Чучалин А.Г. Практическое руководство по лечению табачной зависимости / А.Г. Чучалин, Г.М. Сахарова, К.Ю. Новиков // РМЖ.– 2001. – № 21. – С. 219.
8. MPOWER: Комплекс мер по борьбе с табачной эпидемией // Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2008. – 41 с. – <http://apps.who.int/iris/handle/10665/90173>
9. Obach R. Metabolism and disposition of varenicline, a selective acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro / R. Obach, A. ReedHagen, S. Krueger et al. // Drug Metab Dis. 2006; 34: 121130.
10. Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: Vareniclin // Int. J Clin Pract. 2006; 60: 571576.
11. When smokers quit – what are the benefits over time? // American Cancer Society, 2013.
12. Wu P. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and metaanalysis / P. Wu, K. Wilson, P. Dimoulas, E. Mills // BMC Public Health.– 2006.– Vol. 6. – P. 300.

Підготувала Анастасія Гмирянська



Шановні читачі! Триває передплата на 2014 рік  
на «Медичну газету «Здоров'я України»

лідера в галузі спеціалізованої медичної періодики. Передплатити видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2014 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 391-54-76; e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)



«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI  
СТОРІЧЧЯ»

**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРИЯ»

**37638**



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ,  
ХІМІОТЕРАПІЯ»

**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ,  
ПСИХОТЕРАПІЯ»

**37633**



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ,  
КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ,  
КАРДІОХІРУРГІЯ»

**37639**



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ,  
РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

**89326**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ,  
ТРАВМАТОЛОГІЯ»

**49561**



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ,  
АЛЕРГОЛОГІЯ,  
РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

**37631**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ,  
МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

**37632**



ЖУРНАЛ  
«СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ»

**49291**

ЖУРНАЛ  
"ПРИРОДНА МЕДИЦИНА/MEDICAL  
NATURE"

**49292**



## Анкета читателя\*

Мы ждем ваших отзывов! Заполните, пожалуйста, анкету и отправьте ее в редакцию по адресу:  
ООО «Медицинские аспекты здоровья человека»,  
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 \_\_\_\_\_

