

Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

№ 1' 2008

Періодичність: 4 рази на рік
Заснований в 2003 році
УДК 612.11/.16(05)

Кровообіг та гемостаз
Науково-практичний журнал

Засновники

Державна установа «Інститут геронтології АМН України»;
Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

Рекомендовано до друку

Вченою радою Державної установи
«Інститут геронтології АМН України»
(протокол № 3 від 14.03.2008 р.)

Журнал внесено до переліку фахових видань з медичних наук, Постанова Президії ВАК України. Протокол № 3-05/7 від 30.06.2004 р., перелік 14

Літературний редактор

Т.І. Борисова

Дизайн та верстка

О.В. Авдеєнко

Адреса редакції

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67
Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

Тел.: +38(044) 431-05-29,

Факс: +38(044) 432-86-77

E-mail: vadishchuk@ukr.net
vshatilo@ukr.net

http://www.circhem.ogr.ua

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 8754 від 18.05.2004 р.

Наклад

1000 прим.

Ум. друк. арк. 11,39. Зам. № 1133.

Підготовлено до друку та надруковано в

ІВЦ АЛКОН НАН України
04074, м. Київ-74,
вул. Автозаводська, 2,
тел./факс: (044) 430-82-47
E-mail: epc@nbi.com.ua
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 987 від 22.07.2002 р.

Кровообіг та гемостаз

Кровообращение и гемостаз

Circulation and haemostasis

Науково-практичний журнал

Головний редактор

О.В. Коркушко

Заступники головного редактора

В.Ю. Лішневська, В.Б. Шатило

Редакційна колегія

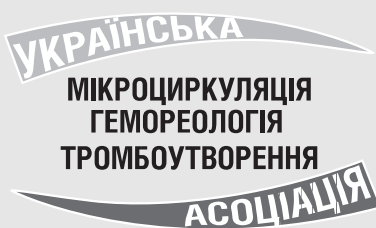
К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.В. Безруков, Г.В. Дзяк, Д.Д. Зербино,
В.М. Коваленко, Є.Л. Мачерет, Є.М. Нейко, В.З. Нетяженко, В.Ф. Сагач

Редакційна рада

Н. Антонова	(Болгарія)
В.О. Бобров	(Україна)
І.М. Бокарев	(Росія)
В.А. Візір	(Україна)
В.І. Волков	(Україна)
В.К. Гаврисюк	(Україна)
О.С. Гавриш	(Україна)
В.С. Гуревич	(Росія)
Н.М. Кіпшидзе	(Грузія)
А. Кіряков	(Болгарія)
М.Ю. Коломоєць	(Україна)
М.І. Лутай	(Україна)
В.П. Міщенко	(Україна)
С.М. Поливода	(Україна)
О.М. Пархоменко	(Україна)
Є.В. Ройтман	(Росія)
В.О. Шумаков	(Україна)

Відповідальний секретар

В.О. Іщук



Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці

Усі права стосовно опублікованих статей належать видавцю. Передрук можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело

До друку приймаються наукові матеріали, що відповідають вимогам до публікацій, викладеним у данному виданні

Матеріали друкуються українською, російською та англійською мовами. Рукописи рецензуються

ЗМІСТ

Антиагрегаційна ефективність Клопідогрелю (Плавіксу) у пацієнтів літнього віку з ішемічною хворобою серця та резистентністю до ацетил-саліцилової кислоти (аспіринорезистентністю)	5	Функція печінки та артеріальна гіпертензія: чи існує взаємозв'язок?	54
О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська, М.П. Калмиков, Г.В. Дужак		Л.В. Журавльова, О.Н. Ковальова	
Проблеми антитромботичної терапії у хворих похилого віку з фібриляцією передсердь	22	Роль інсулінорезистентності в розвитку метаболічного синдрому	60
В.Ю. Лішневська, Л.В. Покрова		О.М. Ковальова, Н.О. Кравченко, С.В. Виноградова	
Безпека ранньої відміни антикоагулянтної терапії після відновлення ритму у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь під контролем трансторакальної ехокардіографії	31	Гомоцистеїн при кардіоваскулярній патології, асоційованій і не асоційованій з хронічною нирковою недостатністю	67
М.З. Чердніченко, О.С. Сичов, О.І. Фролов, Н.В. Пелех		І.В. Мухін, І.М. Родін	
Функціональна морфологія тромбоцитів на початкових етапах атерогенної дисліпидопротеїдемії	39	Використання препарату Кардонат у лікуванні серцево-судинних захворювань	72
О.С. Гавриш, О.М. Порадун, О.Л. Кіндзерська		О.В. Коркушко, В.О. Іщук, В.Б. Шатило	
Особливості структурно-функціонального стану серця та системної гемодинаміки у хворих старшого віку, які перенесли ішемічний інсульт на тлі артеріальної гіпертензії, залежно від локалізації вогнища ураження	43	Лікування хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок. Нові альтернативи	76
В.Є. Кондратюк		П.І. Нікульников, Г.Г. Влайков, А.А. Гуч	
Шляхи підвищення ефективності антиангінальної терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою	50	Антигіпертензивна ефективність Квінарду (квінаприлу)	79
Н.П. Савченко, П.Ю. Білокопитов		В.Б. Шатило, В.О. Іщук	
		Місце петльових діуретиків у лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію	88
		І.Г. Купновицька, М.Ю. Купновицька-Сабадош	
		Корекція депресивних розладів у соматоневрологічних хворих	93
		О.О. Статинова, С.В. Селезньова	

СОДЕРЖАНИЕ

Антиагрегационная эффективность Клопидогреля (Плавикса) у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и резистентностью к ацетилсалициловой кислоте (аспиринорезистентностью)	5	Функция печени и артериальная гипертензия: существует ли взаимосвязь?	54
О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, М.П. Калмыков, Г.В. Дужак		Л.В. Журавлева, О.Н. Ковалева	
Проблемы антитромботической терапии у больных пожилого возраста с фибрилляцией предсердий	22	Роль инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома	60
В.Ю. Лишневская, Е.В. Покрова		О.Н. Ковалева, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова	
Безопасность ранней отмены антикоагулянтной терапии после восстановления ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий под контролем трансторакальной эхокардиографии	31	Гомоцистеин при кардиоваскулярной патологии, ассоциированной и не ассоциированной с хронической почечной недостаточностью	67
М.З. Чередниченко, О.С. Сычев, А.И. Фролов, Н.В. Пелех		И.В. Мухин, И.Н. Родин	
Функциональная морфология тромбоцитов на начальных этапах атерогенной дислипидемии	39	Использование препарата Кардонат в лечении сердечно-сосудистых заболеваний	72
А.С. Гавриш, Е.Н. Порадун, О.Л. Киндзерская		О.В. Коркушко, В.А. Ищук, В.Б. Шатило,	
Особенности структурно-функционального состояния сердца и системной гемодинамики у больных старшего возраста, которые перенесли ишемический инсульт на фоне артериальной гипертензии, в зависимости от локализации очага поражения	43	Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Новые альтернативы	76
В.Е. Кондратюк		П.И. Никульников, Г.Г. Влайков, А.А. Гуч	
Пути повышения эффективности антиангинальной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью	50	Антигипертензивная эффективность Квинарда (квинаприла)	79
Н.П. Савченко, П.Ю. Белокопытов		В.Б. Шатило, В.А. Ищук	
		Место петлевых диуретиков в лечении больных с артериальной гипертензией	88
		И.Г. Купновицкая, М.Ю. Купновицкая-Сабадош	
		Коррекция депрессивных расстройств у соматоневрологических больных	93
		Е.А. Статинова, С.В. Селезнева	

CONTENTS

Anti-aggregative effectiveness of Clopidogrel (Plavix) in elderly acetylsalicylic acid-resistant patients with coronary heart disease

O.V. Korkushko, V.Yu. Lyshnevskya, M.P. Kalmykov, G.V. Duzhak

Problems of the anti-thrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation

V.Yu. Lishnevskya, L.V. Pokrova

Safety of early anticoagulation therapy cancellation after rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation under transthoracic echocardiography control

M.Z. Cherednichenko, O.S. Sichov, A.I. Frolov, N.V. Pelekh

Functional morphology of thrombocytes on the initial stages of atherogenic dyslipoproteinemia

O.S. Gavrish, O.M. Poradun, O.L. Kindzerska

Structural-functional state of the heart and systemic hemodynamics in elderly hypertensive post-stroke patients depending on injury localization

V.E. Kondratiuk

The ways of increasing efficiency of antiangina therapies in patients with ischemic heart disease combined with hypertensive disease

N.P. Savchenko, P.Yu. Bilokopytov

Liver function and hypertension: is there relationship?

L.V. Zhuravlyova, O.N. Kovalyova

Role of insulin resistance in metabolic syndrome development

O.N. Kovalyova, N.A. Kravchenko, S.V. Vinogradova

Homocysteine at cardiovascular pathology associated and not associated with chronic renal failure

I.V. Mukhin, I.N. Rodin

Use of Cardonat in treatment of cardiovascular diseases

O.V. Korkushko, V.A. Ishchuk, V.B. Shatilo

Treatment of chronic venous insufficiency of lower extremities: New alternatives

P.I. Nikolnikov, G.G. Vlaikov, A.A. Huch

Antihypertensive efficiency of Quinard (guinapril)

V.B. Shatilo, V.A. Ishchuk

Loop diuretics in treatment of patients with arterial hypertension

I.G. Kupnovytska, M.Yu. Kupnovytska-Sabadosch

Correction of depressive disorders in somatoneurologic patients

E.A. Statinova, S.V. Selezneva

УДК 616.12-009.72-053.9-08:615.273.52

Антиагрегационная эффективность Клопидогреля (Плавикса) у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и резистентностью к ацетилсалициловой кислоте (аспиринорезистентностью)

О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, М.П. Калмыков, Г.В. Дужак

Государственное учреждение «Институт геронтологии АМН Украины», Киев

РЕЗЮМЕ

С возрастом увеличивается не только распространенность кардиососудистой и цереброваскулярной патологии, но и наблюдается частое их сочетание. При этом смертность и инвалидизация таких больных остаются высокими и большинство больных погибает от проявлений атеротромбоза. Показано, что тромбоциты занимают одно из ключевых мест в развитии сосудистой патологии на всех ее этапах. У пожилых людей эта проблема еще более актуальна, поскольку, как показывают результаты наших исследований, в старших возрастных группах даже в отсутствие сосудистой патологии агрегационная активность кровяных пластинок повышена. При этом повышение агрегационной активности тромбоцитов происходит в условиях возрастзависимого снижения защитных свойств эндотелия, дисбаланса свертывающей и противосвертывающей систем с преобладанием процессов коагуляции. Все это подтверждает необходимость обязательного включения антиагрегантов в схему лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако одновременно с увеличением количества исследований, подтверждающих эффективность антитромбоцитарной терапии, появилось значительное число работ, свидетельствующих о ее неэффективности. В последние годы активно обсуждается проблема резистентности к ацетилсалициловой кислоте (аспиринорезистентности).

По нашим данным, полученным при длительном наблюдении за пациентами пожилого возраста с ИБС, регулярно принимающими ацетилсалициловую кислоту (АСК) на протяжении 3 лет в суточной дозе 125 мг, через 1 год у 19% больных развивалась нечувствительность к АСК, через 2 года – у 35%, через 3 года – у 50% соответственно.

Особое внимание заслуживает то обстоятельство, что клопидогрель (Плавикс) оказывает антитромбоцитарное действие (снижение повышенной агрегационной активности тромбоцитов) даже у пациентов с резистентностью к АСК. Наряду с выраженным антитромбоцитарным эффектом под влиянием клопидогреля улучшаются реологические свойства крови, эндотелиальная функция как на уровне крупных артериальных сосудов, так и микроциркуляторного сосудистого русла, снижаются уровни маркеров системного и локального воспаления (С-реактивный белок, Р-селектин, интерлейкин-6). При длительном (трехмесячном) применении клопидогреля (Плавикса) не было выявлено снижения антитромбоцитарного эффекта.

Ключевые слова:

резистентность к ацетилсалициловой кислоте, аспиринорезистентность, клопидогрель, гомеостаз, агрегационная активность тромбоцитов, реологические свойства крови, ишемическая болезнь сердца, атеротромбоз, тромбоз.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеротромбоз являются наиболее распространенными заболеваниями и ведущей причиной смерти взрослого населения (рис. 1). По данным ВОЗ ежегодно от острой коронарной ишемии в мире умирает свыше 7,2 млн человек. В возрасте старше 60 лет смертность от ИБС превышает аналогичный показатель для лиц среднего возраста в 8,5 раза. Высокий рост заболеваемости и инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста определяет важность этой проблемы не только как медицинской (кардиологической), но и как социально значимой. Более того, как свидетельствуют медико-эпидемиологические исследования с увеличением возраста частота этой патологии возрастает (табл. 1). Увеличивается не только распространенность кардиососудистой, цереброваскулярной патологии, но также наблюдается частое их сочетание. При этом смертность и инвалидизация таких больных остается высокой и большинство больных погибает от проявлений атеротромбоза. Поэтому атеросклероз остается одной из важнейших медицинских проблем.



Рис. 1. Атеротромбоз – ведущая причина смерти в мире (The World Health Report, 2002; WHO Geneva, 2002)

В настоящее время доказано, что основной причиной дестабилизации ИБС являются изменения со стороны атеросклеротической бляшки, сосудистого эндотелия, реологических свойств крови. С дисфункцией эндотелия многие исследователи связывают развитие патогенеза острого коронарного синдрома, атеротромбоза в связи с тем, что она является предиктором нарушения целостности бляшки с активацией тромбоцитов, тканевого фактора и последующим тромбообразованием. При этом отмечено, что прогноз острого коронарного синдрома, нестабиль-

ной стенокардии, транзиторного нарушения мозгового кровообращения во многом зависит от выраженности эндотелиальной дисфункции и изменений системы гемостаза.

Развитие атеротромбоза в сердечно-сосудистой системе является многофакторным процессом, важная роль отводится активации тромбоцитов. Чаще всего тромбоциты активируются при контакте с деэндотелизированной поверхностью сосудов. В артериальных сосудах это наиболее часто наблюдается при разрушении атеросклеротической бляшки. Все это ведет к возникновению коагуляционного каскада с образованием тромбоза, частичной или полной окклюзии сосуда. Выделение ключевой роли активации тромбоцитов в тромбогенезе явилось основанием для клинического использования антитромбоцитарных препаратов как для первичной, так и вторичной профилактики тромботических осложнений.

В связи с высоким уровнем заболеваемости, инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистой патологии, в которой лидируют ИБС и атеротромбоз, изучение механизмов развития, диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний является актуальной проблемой. На сегодняшний день в число препаратов, применение которых с позиции доказательной медицины необходимо назначать всем пациентам с ИБС при отсутствии противопоказаний, входит группа антитромбоцитарных средств – антиагрегантов (Petrosky D. 1989; Elwood P.C., 2001; Patrono C., Bachmann F., Baigent C. et al., 2004). В многочисленных многоцентровых исследованиях показано, что назначение антитромбоцитарных препаратов способствует снижению риска развития первичных и повторных сердечно-сосудистых событий (RISC, ISIS-2, Antitrombotic Trialists Collaboration, CATS, STIS, TASS, CURE, CAPRIE, PCI-CURE, COMMIT и др.).

Действительно, роль тромбоцитов в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе ИБС, чрезвычайно многообразна. Доказано, что кровяные пластинки принимают непосредственное участие в формировании атеросклеротической бляшки. Smith и Staply иммуногистохимическим методом показали наличие продуктов распада тромбоцитов в самых глубоких ее слоях. Адгезия тромбоцитов к поврежденной поверхности эндотелия приводит к высвобождению биологически активных веществ (аденозиндифосфата – АДФ, тромбокс-

Эпидемиология манифестации атеротромбоза в Европе

Таблица 1

Регион	35–64 года (муж/жен)	75 лет и старше (муж/жен)
Инфаркт миокарда		
Страны Центральной Европы	163/26	991/811
Страны Северной Европы	290/86	1666/1327
Ишемический инсульт		
Страны Центральной Европы	148/51	1486/1264
Страны Северной Европы	101/60	1317/1401

Примечание. Приведено количество случаев на 100 000 пациентов в год.

сана, тромбина, фибриногена, катехоламинов, туморнекротического фактора (TNF- α), тромбоцитарных факторов свертывания и др.), агрегации кровяных пластинок, локальному вазоспазму, активации внутрисосудистого тромбообразования, развитию динамического стеноза, приводящего к ишемии кровоснабжаемого органа. Показано, что наличие на поверхности эндотелия активированных тромбоцитов, межклеточного взаимодействия приводит к связыванию их с нейтрофильными гранулоцитами и моноцитами. Синтез последними медиаторов воспаления и развитие локальных воспалительных реакций являются, согласно современным представлениям, также важным механизмом прогрессирования сосудистой патологии. Неоспорима роль тромбообразования в развитии локальных воспалительных реакций и острого тромбоза.

Таким образом, тромбоциты занимают одно из ключевых мест в развитии сосудистой патологии на всех ее этапах. У пожилых людей эта проблема еще более актуальна, поскольку, как показывают результаты наших исследований, в старших возрастных группах даже при отсутствии сосудистой патологии агрегационная активность кровяных пластинок повышена (рис. 2–4).

При этом следует отметить, что повышение агрегационной активности тромбоцитов происходит в условиях, возраст-зависимого снижения защитных свойств эндотелия, дисбаланса свертывающей и противосвертывающей систем с преобладанием процессов коагуляции, изменения вязкости крови и суспензионной стабильно-

сти ее форменных элементов (см. рис. 4). Такие изменения, как это было показано ранее (Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г., 1993), создают серьезные предпосылки для развития атеросклероза, атеротромбоза.

Все это подтверждает необходимость обязательного включения антиагрегантов в схему лечения пациентов с ИБС. Однако одновременно с увеличением количества исследований, подтверждающих эффективность антитромбоцитарной терапии, появилось значительное число работ, свидетельствующих о ее неэффективности (табл. 2).

В настоящее время уже не вызывает удивления тот факт, что при изучении действия введенного фармакологического препарата может возникнуть межличностная вариация взаимодействия с другими назначаемыми препаратами как на уровне фармакокинетики, так и фармакодинамики. На эти процессы оказывает влияние как возрастной фактор, так и патологические процессы, проводимая лекарственная терапия. Поэтому в результате взаимодействия введенных лекарственных препаратов может измениться ответная реакция клетки, системы организма, на который был направлен новый введенный препарат. Все это может привести к непредсказуемой взаимосвязи введенной дозы лекарства и величины функционального, клинического ответа. Такая вариабельность составляет значительную часть измененных реакций при фармакотерапии (Nies A.S., 2001), особенно часто это наблюдается в гериатрической практике (Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г., 1993). Поэтому при

назначении антитромбоцитарных препаратов необходимо всегда учитывать приведенные выше данные. В последнее годы активно обсуждается проблема резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК). Термин резистентности включает в себя ряд различных феноменов – неспособность предупреждать развития сердечно-сосудистых событий, снижение либо отсутствие ожидаемого антитромбоцитарного эффекта (ингибирование агрегационной активности тромбоцитов). В настоящее время выделяют истинную резис-

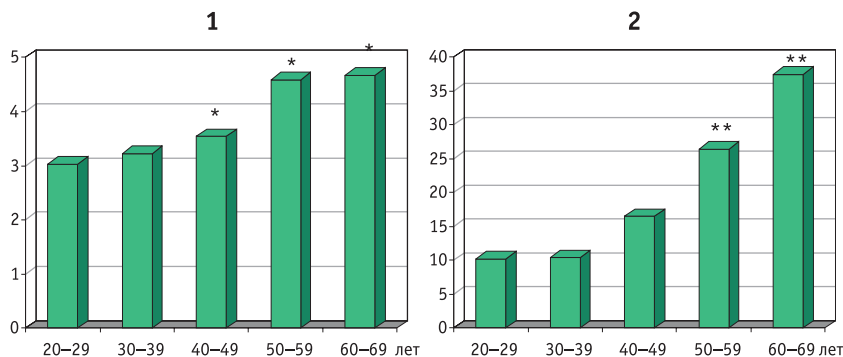


Рис. 2. Спонтанная (1) и АДФ-индуцированная (2) агрегация тромбоцитов (% ОП) у здоровых людей разных возрастных групп: достоверность * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с возрастом 20–29 лет; ОП – оптическая плотность

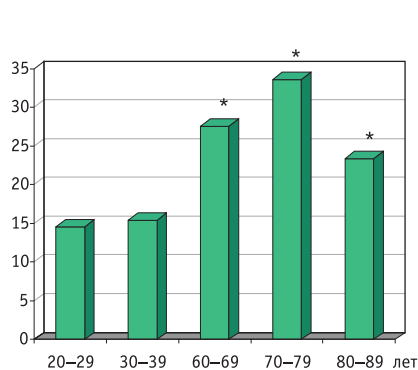


Рис. 3. Адгезия тромбоцитов (%) у здоровых людей разных возрастных групп: достоверность * – $p < 0,01$ по сравнению с возрастом 20–29 лет

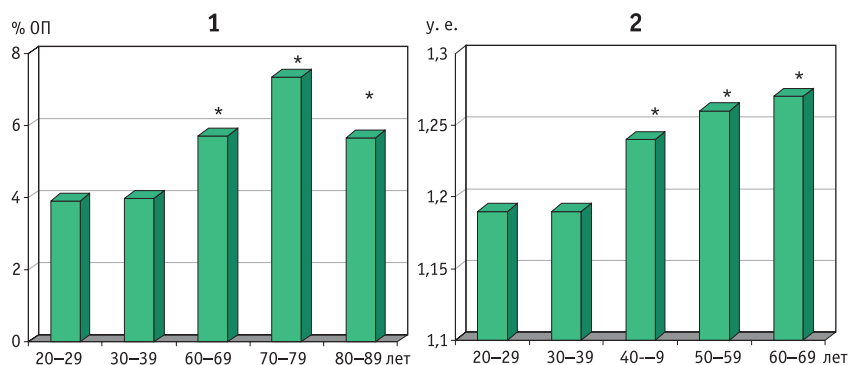


Рис. 4. Агрегация эритроцитов у здоровых людей разных возрастных групп, определенная методом агрегатометрии (1) и расчетным путем при вискозиметрии (2): достоверность * – $p < 0,01$ по сравнению с возрастом 20–29 лет; у. е. – условные единицы

Таблиця 2
Некоторые исследования по изучению эффективности АСК

Исследователь	Нечувствительность к АСК, %
Grotemeyer et al. (1993)	40,2
Helgason et al. (1994)	30,5
Tarjan et al. (1999)	34
Gum et al. (2003)	23,8
Sane et al. (2002)	56,8
Eikelboom et al. (2002)	35,8
Andersen et al. (2002)	35
Roller et al. (2002)	38,5
Grundmann et al. (2003)	35
Gum et al. (2003)	23,8

тентность к АСК, которая в основном обусловлена генетическими особенностями и вторичную. В своей практической деятельности врач чаще всего сталкивается с вторичной резистентностью. По мнению K.L. Saving, P.E. Mankin., M.J. Gorman (2002); H.F. Chambers (2005), истинная резистентность к АСК встречается значительно реже от 10 до 20% среди больных атеросклерозом.

С учетом того, что стандартом антиагрегантной терапии является АСК (аспирин), наиболее назначаемым антитромбоцитарным препаратом был и остается аспирин. В свете этого основное число таких работ было посвящено именно АСК (табл. 2). По данным различных авторов, частота неэффективности приема АСК колеблется от 20 до 58% (Andersen et al., 2002; Eikelboom et al., 2002; Sane et al., 2002; Gum et al., 2003; Grundmann et al., 2003). Более того, в некоторых исследованиях отмечено, что при длительном приеме АСК возникает феномен «выскальзывания» – уменьшение эффективности препарата по мере увеличения продолжительности приема. В частности, F. Pulcinelli et al. (2002), наблюдая за уровнем агрегации тромбоцитов у больных, получавших АСК в течение 2 лет, обнаружили, что уже через 2 мес у 28% больных она не только не снизилась, но и в ряде случаев даже повысилась. Спустя 2 года число таких больных увеличилось до 58%. По нашим данным, полученным при длительном наблюдении за пациентами пожилого возраста с ИБС, принимающими АСК на протяжении 3 лет в суточной дозе 125 мг, через 1 год 19% больных становились не чувствительны к АСК, через 2 года – 35%, через 3 года – 50% соответственно. У этих больных, несмотря на прием АСК, отмечалось повышение агрегационных свойств тромбоцитов либо отсутствие изменений по сравнению с исходным уровнем.

Этот феномен известен с 80-х годов прошлого столетия, однако в последнее время он стал привлекать особое внимание, поскольку резистентность организма к АСК ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий – инфаркта миокарда, ишемического инсульта, транзиторных нарушений мозгового кро-

вообращения, дестабилизации ИБС, внезапной коронарной смертью при ИБС (Нетяженко В.З., 2002; 2007; Grundmann K., 2003; Tran H., 2004).

Необходимо отметить, что термин «несостоятельность лечения» АСК был впервые предложен в 1990 г. D. Chyatte и несколько позже N.M. Bornstein (1994). В конце 1994 г. Helgason et al. опубликовали статью в журнале «Stroke» под названием «Развитие резистентности к аспирину у людей, перенесших инсульт». В основу статьи были положены результаты наблюдений за 306 больными, которые на протяжении 33 мес получали АСК в суточной дозе от 325 до 1300 мг. Наряду с клиническим исследованием изучалась агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии, через 2 нед приема АСК и в дальнейшем каждые 6 мес. Результаты исследований показали, что при приеме АСК у 8% обследованных, несмотря на повышение дозы препарата, не был достигнут желаемый антитромбоцитарный эффект. Так возник термин «резистентность к АСК».

С тех пор количество публикаций, в которых рассматривается развитие резистентности к АСК при назначении больным этого препарата, постепенно увеличивалось и в 2005 г. составило около 80 публикаций (Patrono C., Rossa B., 2006).

Анализ этих сообщений свидетельствует о том, что факт резистентности к АСК определялся на основании разных конечных точек:

1. Конечные точки, отражающие частоту развития сердечно-сосудистых событий – инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, повторные тромбозы и др. (клиническая конечная точка).
2. Тесты, отражающие снижение агрегационной активности тромбоцитов (функциональная конечная точка).
3. Тесты, отражающие ингибицию биосинтеза тромбоксана- A_2 (биохимическая конечная точка).

Из этого становится понятным существующий в литературе разброс данных о частоте возникновения резистентности к АСК. Сказанное хорошо иллюстрирует анализ тридцати трех различных исследований, в которых рассматривается частота возникновения «резистентности к АСК». В основу вывода о феномене резистентности к АСК положены различные подходы определения активности тромбоцитов. Было установлено, что наибольшая частота резистентности к АСК выявляется при использовании теста PFA и наименьшая при изучении метаболита тромбоксана A_2 – TXB2 (Patrono C., Rossa B., 2007).

Как уже указывалось выше, часто встречается термин «несостоятельность лечения» – это общий феномен, известный врачам, когда при приеме препарата не достигается желаемый эффект. Для примера можно привести отсутствие снижения АД до целевого уровня под влиянием антигипертензивных препаратов, отсутствие либо недостаточный клинический эффект от приема антиаритмических препаратов, гиполипидемических препаратов и др. (Patrono C., Rossa B., 2006). В этой связи нам также представляется правильным говорить об резистентности к АСК только тогда, когда клинические точки сочетаются с функциональными или биохимическими точками, отражающими

ми повышенную агрегационную активность тромбоцитов в сочетании с показателями, характеризующими биохимическую основу антиагрегационного эффекта.

Сказанное находит себе подтверждение в выполненных исследованиях (Carney R.M., Freedland K.E., Eisen S.A., 1998; Tarjan J., Salamon A., Jager R. et al., 1999; Schwartz K.A., Schwartz D.E., Ghosheh K., 2005; Schwartz K.A., Schwartz D.E., Ghosheh K., 2006). Было показано, что основываться только на результатах анкетного опроса о приеме АСК не всегда правильно для вывода о наличии резистентности к ней. В этом плане важным аргументом в пользу развития резистентности к АСК являются данные, полученные при агрегатометрии, – наличие повышенной агрегационной активности тромбоцитов. Все это вызывает необходимость при определении частоты развития у больных резистентности к АСК учитывать не только клинические данные, но использовать точный метод, отражающий состояние агрегационной активности тромбоцитов. Это вытекает из анализа проведенных исследований, которые основывались на различных методах определения феномена резистентности к АСК (Crowe B., Abbas S., Meany B., de Haan J., Cahill M.R., 2005; Gonzalez-Conejero R., Rivera J., Corral J., 2005; Lee P., Chen W., Ng W. et al., 2005; Borna C., Lazarowski E., van Heusden C., Ohlin H., Erlinge D., 2006). Были сделаны различные выводы о частоте выявления этого феномена. При этом следует всегда учитывать не только методику исследований, но и какой используется агонист для изучения агрегационной активности тромбоцитов (Andersen K., Hurlen M., Arnesen H., Seljeflot I., 2003; Zimmermann N., Wenk A., Kim U., 2003; Gonzalez-Conejero R., Rivera J., Corral J., Acuna C., 2005; Schwartz K.A., Schwartz D.E., Ghosheh K., Reeves M.J., Barber K., DeFranco A., 2005; Lev El., Patel R.T., Maresh K.J., 2006). Для подтверждения сказанного можно привести следующее исследование. Так, по данным P. Harrison, H. Segal, K. Blasbery (2005), отсутствие ингибции активности тромбоцитов у больных, длительно получающих АСК, выявлено у 14% обследованных (использовалась агрегатометрия тромбоцитов с агонистом АДФ), в то же время применение арахидоновой кислоты в качестве агониста – у 21%.

В настоящее время механизм первичной и развитие вторичной аспиринорезистентности окончательно не изучены. Проблема требует дальнейшего изучения, а также обуславливает необходимость поиска альтернативных путей снижения повышенной агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с ИБС и резистентностью к АСК. Вместе с тем анализ выполненных исследований позволяет отметить, что резистентность к АСК может быть связана с различными факторами (табл. 3).

В качестве возможных механизмов резистентности к АСК ряд исследователей указывают на повышенную активность циклооксигеназы (ЦОГ)-2 во вновь образованных тромбоцитах (Rocca B., Secchiero P., Ciabattini G. et al., 2002; Lepantalo A., Mikkelsen J., Resendiz J.C. et al., 2006). Экстратромбоцитарный синтез тромбоксана A_2 при конкурентном взаимодействии АСК с другими введенными препаратами, прежде всего НПВС, которые

Таблица 3
Возможные механизмы резистентности к АСК

Обусловленные функциональным состоянием тромбоцитов • Неполное подавление образования тромбоксана A_2 • Усиленное образование (кругооборот – turnover) тромбоцитов, с поступлением в кровоток вновь образованных, не подвергнутых действию АСК тромбоцитов. • Стресс-индуцированная экспрессия ЦОГ-2 в тромбоцитах • Повышенная чувствительность тромбоцитов к АДФ, коллагену, адреналину, тромбину
Обусловленные взаимодействием тромбоцитов с другими клетками крови • Эндотелиальные клетки и моноциты способны обеспечить поступление в тромбоцит простагландина H_2 (вход ЦОГ-1), а также могут синтезировать свой собственный тромбоксан A_2
Обусловленные единичными нуклеотидными полиморфизмами • Рецепторы: ГП IIb/IIIa, к коллагену, к тромбоксану и др. • Ферменты: ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбоксан A_2, синтаза и др.
Обусловленные другими факторами • Курение, гиперхолестеринемия, воспаление, стресс и др.

обратимо ингибируют ЦОГ-1. В последние годы резистентность к АСК связывают с нуклеотидным полиморфизмом рецепторов (генетические факторы) (Szczeklik A., Undas A., Sanak M. et al., 2000; Fontana P., Gaussem P., Aiach M. et al., 2003; Hillarp A., Palmqvist B., Lethagen S., 2003; Macchi L., Christiaens L., Brabant S. et al., 2003; Maree A.O., Curtin R.J., Chubb A. et al., 2005): гликопротеиновых (ГП) IIb/IIIa к коллагену, тромбоксану, ферментов: ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбоксан A_2 синтазы (Halushka M.K., Walker L.P., Halushka P.V., 2003; Hillarp A., Palmqvist B., Lethagen S., 2003; Shafer A.I., 2003; Maree A.O., Curtin R.J., Chubb A. et al., 2005). Кроме того, не последнюю роль в этом феномене играет тесная взаимосвязь тромбоцитов и фибриногена (Fitzgerald G.A., 2000). Среди пациентов с повышенным уровнем фибриногена в крови отмечается наибольший процент резистентности к АСК, то же констатируют при наличии высокого уровня Р-селектина в крови (Andersen K., Hurlen M., Arnesen H., 2003).

Нами было установлено, что одним из возможных механизмов развития резистентности к АСК при ее длительном приеме (отсутствие либо незначительное снижение агрегационной активности тромбоцитов) является повышенное содержание холестерина в мембране тромбоцитов, изменения в жирно-кислотном составе мембран тромбоцитов. При этом в составе полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) отмечено значительное повышение содержания фракции омега-6 (ω -6) при снижении омега-3 (ω -3). С учетом литературных данных такие нарушения обуславливают изменения как мембраны тромбоцитов, так и их рецепторов. К этим изменениям следует добавить наличие возрастных конформационных изменений не только белков крови, но также мембраны и рецепторов тромбоцитов. Все это в конечном счете может определять

многообразное влияние на фармакотерапию (Nies A.S., 2001) и, в частности, развитие резистентности к АСК.

По данным исследования СЕРИ-СТ аспиринорезистентность часто встречается у больных сахарным диабетом 2-го типа в результате гликозирования белкового состава мембран тромбоцитов.

Как известно, тромбоциты содержат в основном ЦОГ-1, в них также содержится ЦОГ-2, активность которой значительно меньше подвержена влиянию АСК. Это отчасти объясняет, почему у некоторых больных тромбоциты менее чувствительны к действию АСК при значительной активации ЦОГ-2 (Patrignani R., Sciulli M.G., 1999; Weber A.A., Zimmermann K.C., 1999).

В ряде случаев неадекватность терапии АСК связана с конкурентным взаимодействием применения других лекарственных препаратов, чаще всего с приемом НПВП, которые обратимо ингибируют ЦОГ-1. Из других часто встречающихся причин недостаточной эффективности АСК следует выделить плохую приверженность (non-compliance) пациентов к рекомендациям врача. Роль этого фактора убедительно демонстрирует многоцентровое исследование Physicians Health Study. В соответствии с протоколом АСК необходимо было принимать через день. Проведенный анализ результатов исследования показал, что у лиц, принимавших АСК в соответствии с рекомендованным графиком, снижение риска сердечно-сосудистых событий составило 51%, тогда как у лиц, не соблюдавших этот режим, – 17%. По данным других авторов, рекомендованный прием АСК не соблюдают около 40% больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Carney R.M., Freedland K.E., Eisen S.A., 1998; Tarjan J., Salamon A., Jager R. et al., 1999; Patrono C., Rocca B., 2006).

Итак, к возможным причинам развития феномена аспиринорезистентности, которые наиболее часто встречаются в практической деятельности врача, можно добавить следующие:

- 1) фармакологическое взаимодействие АСК с другими НПВП;
- 2) наличие нетромбоцитарных источников синтеза тромбоксана A_2 (эндотелий, моноцитарная/макрофагальная ЦОГ-2);
- 3) экспрессия ЦОГ-2 во вновь образующихся тромбоцитах;
- 4) гидролиз АСК эстеразами слизистой оболочки пищеварительного тракта, что снижает поступление препарата в организм;
- 5) повышенный синтез тромбоксана A_2 (тромбоцитоз);
- 6) гиперлипидемия;
- 7) изменения мембраны тромбоцитов (повышенное содержание холестерина, изменения жирно-кислотного состава – увеличение в составе ПНЖК фракции ω -6 при снижении ω -3;
- 8) генетические особенности.

Есть основания полагать, что резистентность к АСК может быть связана с полиморфизмом гена ЦОГ, затрагивающего активный центр фермента (Ser529), полиморфизмом генов, участвующих в мобилизации и метаболизме арахидоновой кислоты (фосфолипазы, тромбоксансинтетазы) и полиморфизмом генов других гликопротеидов рецепторов тромбоцитов (Elwood P.C., Bewick K., Pickering G. et al., 2001).

Эти исследования привели к выводу о необходимости создания новых антитромбоцитарных средств с отличным от АСК механизмом действия, которые можно применять в качестве альтернативы АСК или комбинации с ней. Тем более, что попытка «усовершенствования» АСК (создание более селективного препарата, угнетающего синтез тромбоксана и блокирующего рецепторы к нему) не увенчалась успехом. Так, «Ридогрель», «Тербогрель» и «Пикотамид» не получили широкого распространения в связи с невысоким преимуществом перед исходным препаратом и развитием осложнений со стороны периферических сосудов.

В этом плане наиболее успешным направлением фармацевтического поиска новых классов антиагрегантов является синтез блокаторов P_2Y_{12} и подтипа АДФ-рецепторов поверхности тромбоцита, увенчавшийся созданием двух эффективных антитромбоцитарных средств – тиклопидина и клопидогреля (Плавикса). Препараты были представлены как класс тиенопиридинов и продемонстрировали достаточно высокую эффективность в лечении нестабильной стенокардии, перемежающейся хромоты, при шунтировании и стентировании коронарных и периферических артерий.

Тиенопиридины (тиклопидин и клопидогрель) действуют на путь активации тромбоцита, на который АСК влияет слабо, – ответ на стимуляцию АДФ. АДФ – активатор тромбоцитов, выделяющийся из эритроцитов, активированных тромбоцитов и поврежденных клеток эндотелия, и способствующий адгезии и агрегации. Влияние АДФ на тромбоциты осуществляется через рецепторы их мембраны, которые относятся к группе пуриновых и обозначаются как рецепторы P_2 . Воздействие на подтип P_2Y_{12} этого рецептора, который связан с системой аденилатциклазы в клетке, признано наиболее важным для осуществления реакции тромбоцита на АДФ. Считается, что тиенопиридины вообще и клопидогрель в частности блокируют именно этот подтип рецептора P_2 , хотя допускается, что есть и другие, пока еще недостаточно охарактеризованные подтипы, на которые тиенопиридины оказывают действие. Блокируя рецепторы к АДФ, препараты этой группы предупреждают возникновение внутриклеточных сигналов, ведущих в конечном счете к активированию гликопротеидов $Pb/IIIa$ мембраны тромбоцитов. Кроме того, предупреждая эти сигналы, тиенопиридины тормозят и экспрессию адгезивных молекул на поверхности тромбоцита. Действие клопидогреля на рецептор необратимо и, соответственно, подавление активности тромбоцита сохраняется в течение оставшейся его жизни (продолжительность жизни тромбоцита составляет от 7 до 10 дней). Тиенопиридины, в отличие от АСК, не изменяют обмен арахидоновой кислоты и поэтому не влияют на образование простагличина в сосудистой стенке.

Тормозя эффекты АДФ, выделившегося из плотных гранул тромбоцитов при агрегации, тиенопиридины препятствуют дальнейшему освобождению содержимого

этих гранул. Тиенопиридины препятствуют агрегации тромбоцитов, вызываемой другими агонистами, такими, как фактор, активирующий тромбоциты, коллаген, низкие концентрации тромбина.

Клопидогрель является пролекарством. Он подвергается обмену в печени, в результате которого образуются несколько метаболитов. На АДФ-рецептор действует не сам клопидогрель, а один из этих метаболитов. Считается, что у человека для активации клопидогреля в печени необходим цитохром P450 (CYP) 3A4. Этот же фермент участвует в обмене ряда липофильных лекарств, способствуя их превращению в гидрофильные формы (Wilkinson G.R., 2005). В число этих лекарств входят также статины (Jaremo P., Lindahl T.L., Fransson S.G. et al., 2002; Clarke T.A., Waskell L.A., 2003; Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. et al., 2003). Высказано предположение, что некоторые статины имеют большое сродство к этому ферменту и поэтому находятся в печени в больших концентрациях, чем клопидогрель. Соответственно возникает конкуренция за цитохром P450 (CYP) 3A4 при одновременном применении этих лекарств, что может привести к уменьшению образования основного активного метаболита, обладающего антитромбоцитарным действием клопидогреля. Эта проблема имеет большое практическое приложение в связи с тем, что в настоящее время в комплексную терапию пациентов с ИБС, как правило, включают статины. Более того, в большинстве случаев при хирургических вмешательствах на коронарных артериях и периферических сосудах компонентом антитромботического сопровождения являются тиенопиридины. В то же время эта группа людей в основном состоит из принимающих статины. Поэтому клиническое значение возможного взаимодействия подлежит дальнейшему изучению.

После приема внутрь в дозе 75 мг клопидогрель быстро всасывается и пик концентрации в плазме крови его основного (но не активного) метаболита наблюдается уже через 1 ч, а торможение агрегационной функции тромбоцитов к 3-му часу. По данным С. Patrono, В. Росса (2006), у людей старше 75 лет концентрация в плазме крови метаболита клопидогреля значительно выше, чем у более молодых, принимающих препарат в той же дозе. Однако это не сказывается на различиях в агрегации тромбоцитов или времени кровотечения. Поэтому эти авторы считают, что не следует изменять дозу клопидогреля в зависимости от возраста пациента. Однако, на наш взгляд, возрастной аспект фармакодинамики и фармакокинетики подлежит дальнейшему изучению.

Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Примерно 50% клопидогреля (продуктов его обмена) выводится с мочой и около 46% с калом.

При приеме клопидогреля в дозе 300 мг торможение АДФ-индуцированной агрегации через 3–6 ч достигает 40–60% и стабилизируется на этом уровне в течение 3–7 дней при ежедневном приеме в дозе 75 мг/сут. Восстановление функции тромбоцитов после прекращения приема клопидогреля происходит за 5–7 дней, так как вызванное частичное подавление агрегационной актив-

ности тромбоцитов сохраняется в течение оставшейся жизни пластинок, находившихся в кровотоке во время применения препарата. Все это определяет необходимость прекращать прием препарата за 5 дней до хирургического вмешательства на коронарных артериях. В настоящее время при чрескожных коронарных вмешательствах используются ударные нагрузочные дозы клопидогреля 300 мг. Установлено, что антитромбоцитарный эффект от такой дозы препарата на фоне применения АСК у человека проявляется уже через 90 мин, а через 6 ч эффект достигает такого уровня, который обычно возникает после 10 дней продолжающегося совместного применения клопидогреля в дозе 75 мг и АСК.

Опыт длительного применения тиклопидина показал, что назначение препарата требует контроля со стороны крови – уровня нейтрофильных гранулоцитов и тромбоцитов; препарат нередко вызывает аллергические реакции. Все это обусловило целесообразность широкого внедрения в клиническую практику более селективного, практически не имеющего этих побочных эффектов клопидогреля. Результаты ряда исследований дают основание считать, что препаратом первой линии, целесообразность применения которого у пациентов с ИБС и резистентностью к АСК патогенетически обоснована, является антиагрегант клопидогрель. Впервые клопидогрель был произведен фирмой Санофи Винтроп Индустрия (Франция) и выпускается под коммерческим названием Плавикс. На сегодняшний день клопидогрель (Плавикс) признан наиболее перспективным из созданных антитромбоцитарных препаратов, что подтвердили результаты ряда многоцентровых крупномасштабных исследований (Antiplatelet Trialists Collaboration, CURE, CREDO, CAPRIE и др.).

Как уже указывалось выше, клопидогрель является антитромбоцитарным препаратом, селективно блокирующим АДФ рецепторы и тем самым нарушающим связывание фибриногена с GPIIb/IIIa активированных тромбоцитов. В результате этой реакции снижается агрегационная способность тромбоцитов. Однако полностью антиагрегантный эффект тиенопиридинов еще не изучен. Есть данные о том, что клопидогрель в отличие от АСК ингибирует медиаторы, активирующие активность тромбоцитов, а также медиаторы, принимающие участие в формировании тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов (Nguyen T.A., Diodati J.G., Pharand C., 2005).

Клопидогрель существует в двух изомерных формах (S и L), из которых физиологически активной является левовращающая форма. Примеси клопидогреля А, В и особенно правовращающийся изомер – примесь С жестко регламентируются в выпускаемой продукции, так как их содержание сказывается на безопасности препарата, а также на его эффективности.

Активным ингредиентом оригинального инновационного препарата Плавикс является левовращающая форма клопидогреля гидросульфата. Выпускаемый препарат содержит 75 мг клопидогреля в одной таблетке.

В настоящее время накоплен значительный клинический опыт применения тиенопиридинов при различной

сердечно-сосудистой патологии: остром коронарном синдроме (ОКС), инсульт головного мозга, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, диабетическая ангиопатия.

Учитывая сохраняющийся высокий уровень смертности больных с сердечно-сосудистой патологией, с целью увеличения профилактической эффективности антитромбоцитарных средств была предпринята попытка сочетанного использования АСК и клопидогреля при острых коронарных событиях. Широкое распространение комбинации клопидогреля и АСК в клинической практике связано с разным механизмом влияния этих препаратов на активность тромбоцитов, что обеспечивает их аддитивность действия – результативный эффект больше эффекта каждого препарата, назначаемого в отдельности.

Результаты проведенных многоцентровых исследований подтвердили целесообразность использования такой комбинации. Так, в исследовании CURE у больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без элевации сегмента ST было получено 20% снижение относительного риска развития неблагоприятных исходов при комбинированной терапии АСК+клопидогрель по сравнению с монотерапией АСК. Аналогичные результаты были получены в субисследовании PCI-CURE у пациентов, перенесших чрескожные реваскуляризационные процедуры.

Целесообразность применения комбинированной антиагрегантной терапии была показана для больных с ОКС с подъемом сегмента ST. Включение клопидогреля в терапию больных с ОКС (исследование CLARITY – TIMI-28) способствовало уменьшению первичной конечной точки на 36%. При этом применение клопидогреля способствовало не только улучшению проходимости инфаркт-зависимой коронарной артерии, но и реперфузии миокарда по данным ангиографической оценки. Клиническая эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии у больных с ОКС и подъемом сегмента ST была подтверждена в исследовании COMMIT с участием почти 46 000 пациентов. Было показано достоверное 9% снижение риска смерти, реинфаркта и инсульта у больных, получавших комбинированную антитромбоцитарную терапию. То есть результаты многоцентровых крупномасштабных исследований продемонстрировали, что комбинированная антитромбоцитарная терапия АСК с клопидогрелем улучшает прогноз, выживание больных с ОКС и предупреждает рецидивы.

В результате проведенных исследований был сделан вывод, что наиболее предпочтительным, с точки зрения критерия «эффективность/стоимость», является использование АСК в сочетании с тиапиридинами или в виде монотерапии, так как они являются мощными ингибиторами не только агрегации и адгезии тромбоцитов, но также эритроцитов, следовательно, была доказана высокая антитромбоцитарная эффективность клопидогреля для лечения и профилактики тромбозов.

Представленные выше данные свидетельствуют о большой частоте развития резистентности к АСК при

длительном ее приеме с целью первичной и вторичной профилактики развития сердечно-сосудистых событий. В этой связи особый интерес представляет использование клопидогреля (Плавикса) для ингибирования повышенной активности тромбоцитов у таких больных. При этом следует отметить, что такой подход у пациентов пожилого возраста с ИБС и резистентностью к АСК не изучался. Важность выявления больных с резистентностью к АСК определяется тем, что представляется возможным своевременно изменить тактику лечения и тем самым повысить эффективность терапии. Так, по данным авторов (Neubauer H., Gunesdogan B., Hanefeld C. et al., 2003; Wienbergen H., Gift A.K., Schiele R. et al., 2003; Scott E.E., Halpert J.R., 2005; Wilkinson G.R., 2005), у больных с резистентностью к АСК чаще возникают сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), дестабилизация ИБС, смертельный исход.

Все вышесказанное и определило необходимость проведения данного исследования по изучению эффективности клопидогреля (Плавикса) у пациентов пожилого возраста с ИБС и резистентностью к АСК, возникшей при длительном ее приеме.

В исследование было включено 30 больных пожилого возраста со стабильным течением ИБС, у которых, несмотря на длительный прием АСК, не наблюдалось снижения повышенной агрегационной активности тромбоцитов, то есть не было резистентности к АСК. Больные находились на длительном наблюдении в кардиологическом отделении Института геронтологии АМН Украины. Средний возраст пациентов составил $63,3 \pm 4,2$ года.

После предварительного обследования (клинико-лабораторное обследование, суточное мониторирование ЭКГ, изучение агрегационной активности тромбоцитов) в исследуемую группу были включены только те пациенты, которые подписали информированное согласие на участие в исследовании и соответствовали критериям включения.

Для решения поставленной задачи была проанализирована группа пациентов пожилого возраста с ИБС (1789 человек), которые длительно на протяжении 3 лет принимали АСК в суточной дозе 125 мг ежедневно.

Анализ амбулаторной карты, которую заполнял больной за период наблюдения, позволил отобрать тех больных, которые четко выполняли врачебные рекомендации, в частности, регулярно принимали АСК. В разработанную амбулаторную карту больной вносил данные о своем состоянии здоровья (жалобы, оценку эффективности проводимых лечебных мероприятий, регулярность приема лекарственных препаратов, частота обращения за медицинской помощью, ее причина и др.). За каждый истекший трехмесячный период больные самостоятельно давали оценку общего состояния здоровья, эффективности проводимой терапии. Как уже указывалось выше, особое внимание в разработанной амбулаторной карте уделялось регулярному приему АСК. Было отмечено что при приеме АСК к третьему году чувствительность к нему значительно уменьшалась (рис. 5).

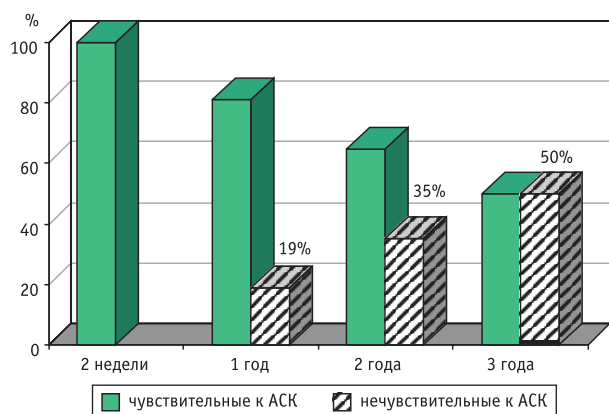


Рис. 5. Агрегационная активность тромбоцитов у больных пожилого возраста с ИБС, принимающих АСК в дозе 125 мг/сут

Анализ полученных данных показал, что, несмотря на регулярный прием АСК, у 50% больных пожилого возраста с ИБС агрегационная активность тромбоцитов была высокой. Из этого количества больных была выделена группа в составе 30 человек, у которых в условиях стационара была повторно изучена агрегационная активность тромбоцитов на фоне приема АСК. При сохраненной высокой активности тромбоцитов АСК отменяли и назначали клопидогрель (Плавикс) в суточной дозе 75 мг. Повторное изучение агрегационной активности тромбоцитов проводили через 28 дней после курса лечения. В этот же период было повторно проведено суточное мониторирование ЭКГ и лабораторные исследования. Все исследуемые получали базисную терапию ИБС – β -адреноблокаторы, пролонгированные нитраты и нитраты короткого действия при необходимости.

Включенным в исследование больным не назначали прямые антикоагулянты и другие антитромботические препараты, а также НПВП. Пациенты также не получали статины, так как по данным литературы, прием липофильных статинов (аторвастатин, симвастатин, ловастатин) может вступить в конкуренцию за цитохром СYP3A-системы и тем самым уменьшить образование в печени активного метаболита, уровень которого определяет антиагрегационную эффективность клопидогреля (Jaremo P., Lindahl T.L., Fransson S.G. et al., 2002; Clarke T.A., Waskell L.A., 2003; Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. et al., 2003; Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.B., 2005).

В исследование также не включали больных с повышенной чувствительностью к исследуемому препарату, нарушениями функции печени и почек, с повышенным риском кровотечений вследствие травм или оперативных вмешательств, нарушением системы гемостаза (коагулопатиями) и другими заболеваниями в стадии декомпенсации или острыми состояниями, наличие которых могло повлиять на результаты исследования.

Как уже указывалось выше, клопидогрель подвергается обмену в печени ферментной системой цитохрома СYP3A, в результате которого образуются несколько метаболитов (Neubauer H., Gunesdogan B., Hanefeld C., 2003; Wilkinson G.R., 2005). На АДФ-рецептор действует

не сам клопидогрель, а один из этих метаболитов, который является активным (Clarke T.A., Waskell L.A., 2003; Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. et al., 2003; Neubauer H., Gunesdogan B., Hanefeld C., 2003). Основным метаболитом клопидогреля, который доступен для определения, используемого в фармакокинетических исследованиях, антиагрегационным действием не обладает. Это снижает ценность данных о фармакокинетике клопидогреля, так как возможно только косвенно характеризовать свойства активного в отношении тромбоцитов вещества. Поэтому в настоящее время оценить эффект клопидогреля можно с помощью анализа агрегационной активности тромбоцитов. Исходя из нашего многолетнего опыта, считаем, что определение активности тромбоцитов на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA (Биола, Россия) турбодиметрическим методом является современным, высокоточным и воспроизводимым. С помощью этой аппаратуры можно изучить спонтанную агрегацию тромбоцитов, определить влияние различных агонистов на агрегационную активность тромбоцитов в процессе приема антиагрегационных препаратов, в частности клопидогреля.

При определении уровня спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в качестве индукторов использовали АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л, на кривых светопропускания оценивалась степень агрегации тромбоцитов.

Результаты исследования показали, что клопидогрель (Плавикс) способствовал стабилизации уровня агрегационной активности тромбоцитов у 25 больных пожилого возраста с ИБС и резистентностью к АСК из 30 включенных в исследование. У 5 больных на фоне приема препарата не отмечалось достаточно значимого снижения уровня спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов (табл. 4). В основу антиагрегационной эффективности клопидогреля (Плавикса) положено 40% снижение показателей агрегации тромбоцитов от исходного уровня.

Таблица 4

Эффективность клопидогреля (Плавикса) при курсовом (28 дней) лечении пациентов пожилого возраста с ИБС и резистентностью к АСК

Шкала оценки эффективности	Количество больных
Препарат эффективен	25 (80%)
Препарат неэффективен	5 (20%)

Из представленных данных следует, что в целом проведенная терапия клопидогрелем является высокоэффективной и позволяет снизить риск развития внутрисосудистого тромбообразования.

Достигнутые параметры агрегационной активности тромбоцитов при проведении курсового приема клопидогреля представлены в табл. 5.

Как указывалось выше, результаты проведенного исследования показали, что у 5 (20%) больных из всех обследованных не было выявлено достаточно значимого снижения антиагрегационной активности тромбоцитов. В этом аспекте возникает необходимость рассмотреть

Таблиця 5
Уровень агрегационной активности тромбоцитов
у пациентов пожилого возраста с ИБС и резистентностью
к АСК при курсовом приеме клопидогреля (Плавикса)

Тип агрегации	До приема Плавикса	После приема Плавикса
Спонтанная	6,9±0,5	2,4±0,3*
АДФ-индуцированная	46,9±3,4	22,6±3,2*

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей у больных до и после лечения.

возможные причины, которые могут обусловить недостаточную антиагрегационную активность клопидогреля (Плавикса). Этот факт заслуживает особого внимания, так как в литературе появились работы с описанием резистентности к клопидогрелю – отсутствие достаточного ингибирования повышенной агрегационной активности тромбоцитов при приеме клопидогреля (Barragan P., Bouvier J.L., Roquebert P.O. et al., 2003; Angiolillo D.J., Fernandez Ortiz A., Bernardo E. et al., 2005; Santilli L., Davi G., 2006; Patrono C., Rocca B., 2006). Безусловно, некоторые из этих данных получены при недостаточном комплаенсе и разных режимах дозирования препарата. Вместе с тем необходимо, исходя из литературных данных (Cattaneo M., Zighetti M.L., Lombardi R. et al., 2003; Patrono C., Rocca B., 2006), признать существование «истинной» резистентности к клопидогрелю, причинами которой могут быть:

- полиморфизм P_2Y_{12} -рецепторов;
- полиморфизм CYP3A5;
- увеличенное высвобождение АДФ;
- альтернативные пути активации тромбоцитов;
- недостаточное подавление катехоламин-индуцируемой активации тромбоцитов;
- высокий уровень P_2Y_{12} -зависимой агрегации;
- повышенная регуляторная активность P_2Y_{12} -независимых путей активации тромбоцитов (тромбин, тромбосан, коллаген).

Следует отметить, что на сегодняшний день еще не отработаны способы биохимического контроля за эффективностью антиагрегационных средств, не совершенны и требуют дальнейшего уточнения диагностические стандарты, но, тем не менее, имеющиеся данные дают основание рекомендовать изучение агрегационной активности тромбоцитов как одного из доступных методов контроля эффективности применения антиагрегационных препаратов и, в частности, тенопиридинов.

Также необходимо указать, что при назначении клопидогреля (Плавикса) могут возникать межлекарственные взаимодействия, как это наблюдается и при применении многих других фармакологических препаратов. Проблема состоит в том, что метаболизм клопидогреля с образованием активного метаболита происходит в печени с участием цитохрома P450 и его изоферментов CYP3A4 и 3A5. С участием этого цитохрома метаболизируется также около 60% других лекарственных препаратов.

При этом следует указать, что генетический полиморфизм цитохрома CYP3A-системы отмечается у 50% пред-

ставителей белой расы и у 1/3 – негроидной (Patrono C., Rocca B., 2006).

Из представленной табл. 6 следует, что субстратом CYP3A4 являются антагонисты кальция (дилтиазем, фелодипин, нифедипин, верапамил), иммуносупрессоры (циклоsporин, такролимус), препараты бензодиазепинового ряда (альпразол, мидазол, тризол), макролиды, противовирусные препараты (индинавир, ритонавир и др.) При этом антагонисты кальция, макролиды, противовирусные препараты ингибируют активность цитохрома CYP3A-системы, в то время как рифамицин и некоторые антиконвульсанты ее индуцируют. Указанные особенности метаболизма могут приводить к взаимным изменениям концентрации препаратов. Поэтому этот вопрос требует дальнейшего детального изучения. Заслуживает также внимания исследование о взаимодействии с другими лекарственными препаратами (Sanderson J., Emery T., 2007). Показано, что некоторые препараты (циклоспорин, эритромицин) способны модифицировать системную биоактивность активного метаболита клопидогреля и тем самым изменять его клиническую эффективность.

Таблиця 6
Перечень препаратов, оказывающих влияние
на цитохром CYP3A-системы

Ингибитор CYP3A	Субстрат CYP3A
Антагонисты кальция (дилтиазем, фелодипин, нифедипин, верапамил)	Антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил)
Иммуносупрессанты (циклоспорин, такролимус)	Макролиды (кларитромицин, эритромицин)
Препараты бензодиазепинового ряда (альпразол, мидазол, тризол)	Противовирусные препараты (индинавир, ритонавир и др.)
Макролиды (кларитромицин, эритромицин)	Антифунгальные препараты (итраконазол, кетоконазол)
Противовирусные препараты (индинавир, ритонавир и др.)	

Для больных с сосудистой патологией атеросклеротического генеза в этом аспекте крайне важными являются данные о конкурентном ингибировании эффекта клопидогреля липофильными статинами (аторвастатин, симвастатин). В некоторых локальных исследованиях было показано, что при совместном применении клопидогреля с аторвастатином антиагрегантный эффект клопидогреля значительно снижался. В то же время ретроспективный анализ исследований CREDO, PRONTO, MITRA-PLUS не выявил отличий в эффективности при совместном назначении его с правастатином и аторвастатином. Основываясь на представленных выше данных, в настоящее время еще нельзя однозначно отвергнуть или подтвердить наличие клинически значимого конкурентного антагонизма статинов и клопидогреля. Дальнейшее изучение этого вопроса важно потому, что как показывают исследования сейчас, подавляющее большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями получают статины (табл. 7).

В этой связи необходимо проведение специальных исследований для изучения возможности развития такого

Таблиця 7
Частота использования препаратов, применяемых
для профилактики развития сердечно-сосудистых
событий (Arch. Intern. Med., 2007)

Класс препаратов	2000 г.	2005 г.
Статины	45%	85%
Ингибиторы АПФ	63%	77%
Антиагреганты	95%	95%
Бета-адреноблокаторы	83%	91%
Прием препаратов всех четырех классов	23%	58%

Примечание. По данным Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), 26 413 участников.

антагонизма при стандартизации контроля уровня агрегационной активности тромбоцитов как основного показателя эффективности антитромбоцитарного препарата клопидогреля.

В связи с тем что отобранная нами группа больных с резистентностью к АСК не получала указанных выше препаратов, которые могли бы повлиять на антиагрегационную активность клопидогреля (Плавикса), можно сделать вывод о том, что недостаточная антиагрегационная активность препарата у 5 больных, возможно, зависела от генетического полиморфизма со стороны рецепторов тромбоцитов P_2Y_{12} или связана с уменьшением образования в печени активных метаболитов клопидогреля (Плавикса) в результате изменения CYP3A4. В этом аспекте не исключается также роль возрастного фактора – снижение функциональных возможностей печени у здоровых людей в возрасте старше 60 лет. В пользу этого свидетельствуют данные о том, что в процессе старения человека в структуре и функции печени, являющейся главным местом биотрансформации лекарственных препаратов, происходит ряд существенных изменений (Западнюк В.И., 1988; Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г., 1993).

О снижении с возрастом функциональных резервов печени, в частности ее обезвреживающей функции, свидетельствует динамика выведения парных серных соединений с мочой у людей разного возраста (Заика М.У., 1971). Показано, что у пожилых и старых людей суточная их экскреция существенно ниже, чем у людей молодого возраста. В этом отношении представляют также интерес данные о фармакокинетике хинидина, метаболизм которого происходит в основном в печени. При приеме низких доз препарата основные фармакокинетические параметры (концентрация в крови, время пика концентрации, период полувыведения) у пожилых и старых людей незначительно отличаются от таковых у молодых. При повышении дозы препарата его фармакокинетика у людей старших возрастов значительно меняется. Так, по данным К. Prem и соавторов (1983), при применении хинидина в дозе 200 мг период полувыведения равен 5,88 ч, а в дозе 300 мг – 9,5 ч, что свидетельствует о снижении резервов метаболизма хинидина в печени у пожилых и старых

людей. На примере метаболизма ^{59}Fe хондроитин-сульфата Н. Katsunama, J. Watanabe (1979) показали, что у пожилых людей фагоцитарно-деинтоксикационная и метаболическая функции печени в 2–4 раза ниже, чем у молодых. Характеризуя причины изменения фармакокинетики лекарственных средств с возрастом, J.R. Kiechel и соавторы (1983) одной из основных причин считают нарушение биотрансформации лекарственных средств в печени, объясняя это снижением содержания и активности микросомальных ферментов гепатоцита. Интенсивность метаболизма лекарственных препаратов в печени снижается также вследствие уменьшения с возрастом интенсивности печеночного кровообращения (Коркушко О.В., 1986). Отсюда следует, что ослабление с возрастом активности ферментных систем, участвующих в метаболизме лекарственных средств, может повлиять как на образование активных метаболитов введенных препаратов, так и привести к снижению их инактивации и более длительному, интенсивному действию на рецепторные аппараты тканей-мишеней стареющего организма, а также к накоплению в организме продуктов распада введенных веществ – аномальных субметаболитов лекарств, часто более активных и агрессивных, чем сам лекарственный препарат.

Все сказанное определяет необходимость дальнейшего изучения роли возрастных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, применяемых в клинической практики, в том числе и тиенопиридинов.

Проведенные ранее пилотные исследования о влиянии клопидогреля (Плавикса) на адреналин-индуцированную агрегацию у пациентов с ИБС и резистентностью к АСК показали, что у 28% больных не было обнаружено достаточного подавления повышенной агрегационной активности тромбоцитов. Вероятно, выявленные отличия влияния клопидогреля на различные типы индуцированной агрегации тромбоцитов связаны с особенностями морфофункционального состояния рецепторов тромбоцитов, обуславливающими как развитие резистентности к АСК, так и отсутствие полного подавления ответа тромбоцита на физиологические эффекторы с помощью клопидогреля (Коркушко О.В., Лишнева В.Ю., 2006). Безусловно, эта проблема требует более детального изучения, что будет проведено нами в дальнейшем.

Следует особо отметить значимость достигнутой под влиянием клопидогреля (Плавикса) стабилизации уровня спонтанной агрегации тромбоцитов, отражающей их функциональное состояние в сосудистом русле, у пациентов пожилого возраста с ИБС и вторичной резистентностью к АСК. Этот эффект является несомненным доказательством снижения риска внутрисосудистой агрегации тромбоцитов у данной группы больных. Как уже указывалось выше, сделанный вывод важен потому, что согласно результатам исследований, у больных с резистентностью к АСК отмечен высокий риск развития сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения, тромбоз крупных артериальных сосудов

нижних конечностей при атеросклерозе) (Andersen K., Hurlen M., Arnesen H., Seljeflot I., 2003; Chen W., Lee P., Ng W., Tse H.F., Lau C.R., 2004).

У данного контингента, наряду со стабилизацией функционального состояния тромбоцитов с помощью клопидогреля (Плавикса), удалось достигнуть клинического улучшения. Об этом свидетельствует уменьшение количества принимаемых таблеток нитроглицерина, увеличение времени выполнения нагрузки.

О стабилизации состояния больных свидетельствуют также данные суточного мониторинга ЭКГ, полученные после 4 нед приема клопидогреля (Плавикса), – длительность суточной ишемии миокарда достоверно уменьшилась по сравнению с исходным состоянием с $28,4 \pm 0,4$ мин до $12,4 \pm 0,6$ мин ($p < 0,05$).

В ходе проведенной терапии не зарегистрировано ни одного случая исключения пациента из группы исследования в связи с развитием побочных эффектов действия препарата. Достоверных различий со стороны контролируемых лабораторных показателей в динамике наблюдения выявлено не было (табл. 8).

Таблица 8
Динамика показателей биохимического анализа крови у больных пожилого возраста с ИБС и резистентностью к АСК в результате курсового приема клопидогреля (Плавикса)

Показатель	Этап обследования	
	до приема Плавикса	после приема Плавикса
Общий белок, г/л	$81,5 \pm 0,8$	$77,2 \pm 0,7$
Сахар крови, ммоль/л	$5,5 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,1$
АЛТ, ммоль/(ч·л)	$0,83 \pm 0,3$	$0,74 \pm 0,02$
АСТ, ммоль/(ч·л)	$0,86 \pm 0,2$	$0,78 \pm 0,2$
Креатинин, мкмоль/л	$89,4 \pm 1,6$	$87,0 \pm 1,8$

Результаты общего анализа мочи указывали на отсутствие каких-либо изменений, не отмечено появление эритроцитов, эпителиальных клеток, цилиндров. Применение клопидогреля (Плавикса) не изменяло показатели гемограммы и лейкограммы; не зафиксировано достоверных изменений СОЭ (табл. 9).

Препарат также не оказал влияния на уровень АД и ЧСС (табл. 10).

В целом, хорошая переносимость клопидогреля (Плавикса) констатирована у всех пациентов, принимавших препарат (табл. 11).

На наш взгляд, для понимания вопроса об эффективности клопидогреля (Плавикса) у больных пожилого возраста с ИБС и резистентностью к АСК необходимо иметь представление о влиянии его на гемостаз у лиц старшего возраста. В этой связи считаем целесообразным представить результаты выполненных нами (Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., 2006) ранее исследований. Следует отметить, что в литературе вопрос о фармакодинамике клопидогреля (Плавикса) и эффективности его влияния на гемостаз у пациентов пожилого и старческого возраста с

Таблица 9
Динамика показателей общего анализа крови у больных пожилого возраста с ИБС и резистентностью к АСК в результате курсового приема клопидогреля (Плавикса)

Показатель	Этап обследования	
	до приема Плавикса	после приема Плавикса
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$4,30 \pm 0,05$	$4,40 \pm 0,04$
Гемоглобин, г/л	$127,4 \pm 0,9$	$127,8 \pm 0,8$
Тромбоциты, $\times 10^{12}/л$	$210,0 \pm 27,4$	$214,0 \pm 26,3$
Цветной показатель, ед.	$0,96 \pm 0,01$	$0,92 \pm 0,01$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$5,9 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,2$
Эозинофилы, %	$3,4 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,1$
Лимфоциты, %	$22,0 \pm 1,0$	$24,8 \pm 1,8$
Моноциты, %	$5,7 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,6$
СОЕ, мм/ч	$4,7 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,4$

Таблица 10
Динамика показателей АД и ЧСС у больных пожилого возраста с ИБС и резистентностью к АСК в результате курсового приема клопидогреля (Плавикса)

Показатель	Этап обследования	
	до приема Плавикса	после приема Плавикса
ЧСС в 1 мин	$68,0 \pm 0,4$	$65,7 \pm 0,6$
САТ, мм рт. ст.	$130,0 \pm 0,4$	$135,0 \pm 0,5$
ДАТ, мм рт. ст.	$70,3 \pm 0,7$	$75,5 \pm 0,7$

Таблица 11
Переносимость клопидогреля (Плавикса) при лечении больных пожилого возраста с ИБС и резистентностью к АСК

Шкала переносимости	Клопидогрель (Плавикс)
Хорошая	30 (100%)
Удовлетворительная	0
Неудовлетворительная	0

ИБС практически не освещен. Выполненные исследования состояли из двух частей.

Первая часть исследований относилась к изучению фармакодинамики клопидогреля (Плавикса) у данного контингента больных. В основу этих исследований положено динамическое изучение активности тромбоцитов (спонтанная агрегация, АДФ-индуцированная) при приеме клопидогреля (Плавикса) в суточной дозе 75 мг.

В табл. 12 представлены данные о фармакодинамике клопидогреля (Плавикса) на основании изучения агрегационной активности тромбоцитов. Из данных табл. 12 видно, что после приема 1-й дозы препарата (75 мг) антиагрегантный эффект развился к 3-му часу и сохранялся в течение 48 ч. После приема 6-й таблетки (при режиме дозирования – 1 таблетка в сутки) уровень спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации оставался на доста-

точно низком уровне (спонтанная агрегация составляла $2,2 \pm 0,2\%$, АДФ-индуцированная – $10,9 \pm 1,1\%$). При этом антиагрегационный эффект сохранялся после приема 6-й таблетки клопидогреля (Плавикса) в течение 48 ч.

Вторая часть исследований была посвящена изучению влияния клопидогреля (Плавикса) при длительном (трехмесячном) его применении на реологические свойства крови, агрегационную функцию тромбоцитов, эндотелиальную функцию микроциркуляторного русла сосудистой системы, на показатели, отражающие состояние воспалительного процесса у больных ИБС пожилого возраста. Клопидогрель (Плавикса) назначался по схеме 75 мг/сут в течение 6 дней с последующим переходом приема этой дозы через день в течение трех месяцев. Такой подход к приему препарата определялся тем, что у пожилых людей антиагрегантный эффект при приеме 75 мг сохранялся в течение 48 ч.

Наряду с антиагрегантным эффектом (табл. 13), клопидогрель оказал положительное влияние на функциональное состояние эндотелия на уровне микроциркуляторного сосудистого русла: при проведении пробы с пережатием достоверно увеличился прирост объемной скорости кожного кровотока (ОСКК) в ответ на создание постокклюзионной реактивной гиперемии, сократилось время начала реакции (табл. 14). Такой эффект препарата можно объяснить стабилизирующим влиянием на тромбоциты, эритроциты и показатели, характеризующие воспалительный процесс у больных 60–79 лет под влиянием терапии клопидогрелем (Плавикса) (табл. 15).

Очень важным аспектом влияния клопидогреля (Плавикса) на состояние гемоваскулярного гомеостаза является снижение на фоне его приема уровней маркеров как системного, так и локального воспаления: СРБ, Р-селектина, ИЛ-6 (см. табл. 15).

Таблица 12

Фармакодинамика клопидогреля (Плавикса): агрегационная активность тромбоцитов у пациентов пожилого возраста с ИБС

Прием 1-й таблетки Плавикса, 75 мг			Прием 2–6-й таблетки Плавикса, 75 мг		
Время исследования	Агрегация тромбоцитов		Порядок приема таблеток	Агрегация тромбоцитов	
	спонтанная, %	АДФ-и-дц., %		спонтанная, %	АДФ-и-дц., %
Исходное состояние	$13,1 \pm 2,3$	$48,2 \pm 2,3$	2-я	$2,4 \pm 2,2$	$11,2 \pm 2,1$
3 ч	$11,2 \pm 4,3$	$18,9 \pm 4,1^*$	3-я	$2,2 \pm 0,1$	$10,9 \pm 1,3$
12 ч	$7,2 \pm 1,3^*$	$14,9 \pm 1,2^*$	4-я	$2,2 \pm 0,1$	$10,9 \pm 1,2$
24 ч	$3,2 \pm 1,5^*$	$12,9 \pm 2,1^*$	5-я	$2,2 \pm 0,1$	$8,9 \pm 1,2$
36 ч	$3,1 \pm 1,5^*$	$12,9 \pm 1,3^*$	6-я	$2,2 \pm 0,3$	$8,9 \pm 1,1$
48 ч	$2,9 \pm 0,5^*$	$12,9 \pm 1,4^*$	Через 48 [#]	$2,2 \pm 0,2$	$10,9 \pm 1,1$

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении агрегации тромбоцитов с исходными данными; # – через 48 ч после приема 6-й таблетки Плавикса.

Таблица 13

Уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у больных 60–79 лет с ИБС при длительном приеме (3 мес) клопидогреля (Плавикса)

Тип агрегации	Этап обследования		Достоверность
	до лечения	после лечения	
Спонтанная, %	$6,2 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,1$	$p < 0,05$
АДФ-индуцированная, %	$40,5 \pm 2,6$	$11,2 \pm 1,3$	$p < 0,01$
Адреналин-индуцированная, %	$49,1 \pm 1,7$	$12,3 \pm 1,6$	$p < 0,01$
Коллаген-индуцированная, %	$32,6 \pm 2,1$	$14,7 \pm 1,2$	$p < 0,05$

Таблица 14

Динамика ОСКК при проведении пробы с реактивной постокклюзионной гиперемией у больных 60–79 лет с ИБС при длительном приеме клопидогреля (Плавикса)

Показатель	Этап обследования		Достоверность
	до лечения	после лечения	
Исходная ОСКК, мл/мин · 100 г	$1,09 \pm 0,01$	$1,13 \pm 0,01$	$p < 0,05$
ОСКК на пике реактивной постокклюзионной гиперемии, мл/(мин · 100 г)	$4,54 \pm 0,04$	$5,26 \pm 0,2$	$p < 0,05$
Время наступления пика, с	$12,7 \pm 0,2$	$9,4 \pm 0,4$	$p < 0,05$

Таблиця 15

**Состояние показателей, характеризующих воспалительный процесс
у больных 60–79 лет с ИБС при длительном приеме клопидогреля (Плавикса)**

Показатель	Этап обследования		Достоверность
	до лечения	после лечения	
СРБ, мг/л	13,08±0,4	5,8±0,6	p<0,05
ИЛ-6, пг/мл	47,9±0,9	30,5±1,1	p<0,05
P-селектин, нг/мл	507,4±16,5	350,8±7,7	p<0,05
ЛНП-Ig G, усл. ед.	5,71±0,19	4,94±0,11	p<0,05

Изучение реологических показателей крови после длительного приема клопидогреля свидетельствует о снижении вязкости крови и уменьшении агрегации эритроцитов (табл. 16). На наш взгляд, этот феномен можно объяснить уменьшением активности процесса коагуляции и снижением уровня плазменного фибриногена, являющегося одним из ведущих физиологических «проагрегантов» эритроцитов, от уровня которого в значительной степени зависит вязкость плазмы.

Известно, что АДФ не только является одним из основных стимуляторов агрегации тромбоцитов, но и потенцирует тромбоцитарно-лейкоцитарное взаимодействие. При этом образовавшиеся тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты стимулируют развитие локального и системного воспаления, а также оказывают механическое блокирующее действие на кровоток в микрососудах. Поэтому снижение уровня АДФ-индуцированной агрегации, стабилизирующее функциональное состояние тромбоцитов и препятствующее освобождению внутри-тромбоцитарного АДФ, обуславливает своего рода противовоспалительный эффект препарата. Снижение уровня ЛНЛ-IgG также, вероятнее всего, является следствием противовоспалительного действия препарата, поскольку активация свободнорадикального окисления тесно связана с реакцией воспаления.

При этом заслуживает особого внимания то обстоятельство, о чем уже указывалось выше, что наряду с выраженным антиагрегантным эффектом, под влиянием приема

клопидогреля (Плавикса) отмечено как улучшение эндотелиальной функции, так и снижение показателей, характеризующих воспалительный процесс при ИБС. Эти изменения важны с позиции понимания состояния атеросклеротического процесса. Так, в многочисленных исследованиях доказана роль нарушения эндотелиальной функции, воспалительного процесса, изменений реологических свойств крови в дестабилизации атеросклеротической бляшки, развитии ОКС. В исследованиях О.А. Ефремова, И.Н. Гунько (2000) показано, что с нарастанием тяжести ИБС увеличивается эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением синтезируемых и освобождаемых эндотелием вазорелаксантов и повышением содержания вазоконстрикторных медиаторов в крови.

В ряде исследований показано, что в атеросклеротически измененных коронарных сосудах в связи с развитием эндотелиальной дисфункции вазоконстрикторные реакции возникают при меньшей силе как рефлекторных, так и гуморальных раздражителей, что может уменьшить локальный кровоток и активировать циркулирующие тромбоциты. Кроме того, развитие эндотелиальной дисфункции на уровне микроциркуляторного сосудистого русла, наряду с нарушением реологических свойств протекающей крови (повышение вязкости), создает условия ишемизации миокарда (Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., 2006).

Важность установленного факта улучшения эндотелиальной функции у пациентов с ИБС под влиянием

Таблиця 16

Реологические показатели у больных 60–79 лет с ИБС при длительном приеме клопидогреля (Плавикса)

Показатель	Этап обследования		Достоверность
	до лечения	после лечения	
Вязкость крови, сПз			
10 с ⁻¹	6,32±0,02	6,35±0,12	–
20 с ⁻¹	5,62±0,11	5,25±0,11	p<0,05
50 с ⁻¹	4,81±0,04	4,54±0,06	p<0,05
100 с ⁻¹	4,23±0,01	4,08±0,03	p<0,05
200 с ⁻¹	4,06±0,03	3,87±0,01	p<0,05
ИАЭ, усл. ед.	1,32±0,01	1,25±0,01	p<0,05
ИДЭ, усл. ед.	1,04±0,02	1,04±0,11	–
Вязкость плазмы, сПз	1,09±0,02	1,08±0,01	–
Фибриноген, г/л	3,3±0,01	2,8±0,1	p<0,05

Примечание: ИАЭ – индекс агрегации эритроцитов; ИДЭ – индекс деформации эритроцитов.

клопидогреля определяется тем, что в настоящее время сосудистый эндотелий рассматривается с позиции эндокринного органа, принимающего участие не только в регуляции сосудистого тонуса, АД, но и в процессе свертывания крови, фибринолиза, регуляции гомеостаза (табл. 17).

Таблица 17

Биологически активные вещества, синтезируемые в эндотелии сосудов, и их действие

Влияющие на состояние сосудистой стенки	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин-1 Ангиотензин-II Тромбоксан (TxA ₂) Простагландин H2	Оксид азота Эндотелин Простациклин Эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF)
Влияющие на гемостаз	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) Ингибитор активатора плазминогена (PA-1) Фактор Виллебранда Ангиотензин IV Эндотелин-1	Оксид азота Тканевый активатор плазминогена Простациклин (PGI ₂)
Влияющие на рост сосудов	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1 Ангиотензин II Супероксидные радикалы	Оксид азота Простациклин (PGI ₂) С-натрийуретический пептид
Влияющие на воспаление	
Стимуляторы	Ингибиторы
Фактор некроза опухолей (TNF-α)	Оксид азота

Из представленной табл. 17 видно, что функции сосудистого эндотелия складываются как баланс регуляторных медиаторов, определяющих целостную работу системы кровообращения и поддержание гомеостаза. Среди многих систем, находящихся под контролем эндотелиальных медиаторов, следует выделить: контролирующее сокращение и расслабление мышечного слоя сосудистой стенки, участвующие в процессе свертывания и фибринолиза, регуляции жидкого состояния крови и его взаимодействия с сосудистой стенкой, контролирующее рост сосудистых клеток и их репарацию и замещение, регулирующие воспаление. Среди представленного большого набора биологически активных веществ, синтезируемых эндотелием, важнейшим является оксид азота (NO). Молекула NO очень лабильна, время ее полужизни составляет всего несколько секунд. В физиологических условиях NO постоянно вовлечен в адаптацию сосудистой системы в соответствии с метаболическими потребностями. Недостаток NO приводит к развитию атероскле-

роза, артериальной гипертензии. Оксид азота предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов, влияет на структуру сосуда, защищая сосудистую стенку и предотвращая ремоделирование сосудов при различных патологических состояниях.

С целью поддержания равновесия гомеостаза в настоящее время большое внимание уделяется эндотелиальной функции. Выполненные нами исследования показали тесную взаимосвязь состояния эндотелиальной функции микрососудистого русла и агрегационной активности тромбоцитов. Было показано, что чем выше максимальный кожный кровоток в микрососудах в период постокклюзионной гиперемии при пробе с пережатием, тем ниже спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (рис. 6, 7).

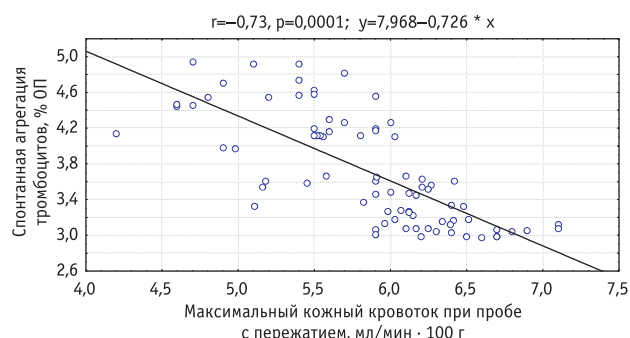


Рис. 6. Зависимость спонтанной агрегации тромбоцитов от эндотелиальной функции

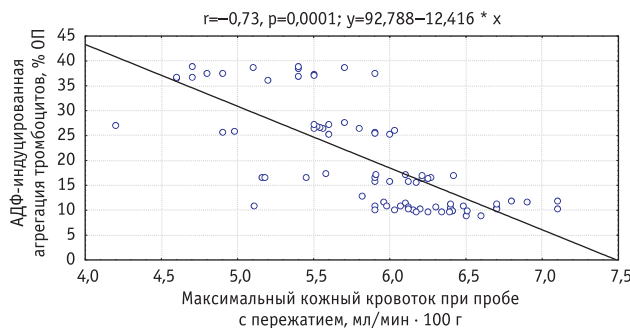


Рис. 7. Зависимость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов от эндотелиальной функции

Стабилизирующее влияние клопидогреля (Плавикса) на состояние показателей гемоваскулярного гомеостаза привело по данным холтеровского мониторингирования ЭКГ к уменьшению признаков ишемии миокарда у пациентов старших возрастов с ИБС. После 3 мес терапии клопидогрелем достоверно уменьшилось количество эпизодов ишемии миокарда, как связанных, так и не связанных с гемодинамическими предпосылками.

Проведенные исследования подтвердили эффективность монотерапии клопидогрелем (Плавиксом) для профилактики активации внутрисосудистого тромбообразования и улучшения коронарного кровообращения у больных пожилого возраста со стабильным течением ИБС.

Обобщение результатов этой части исследования позволяет утверждать, что клопидогрель (Плавикс) как ан-

тиагрегант выгодно отличается от всех других в связи с его разносторонним (плеотропным) действием при хорошей переносимости и высокой антитромбоцитарной эффективности. Важно также, что по нашим наблюдениям, снижения антиагрегантного эффекта при длительном приеме препарата не происходит. В то же время было установлено, что при длительном приеме АСК часто возникает развитие резистентности к ней – отсутствие снижения повышенной агрегационной активности тромбоцитов.

В настоящее время наиболее доступным методом для определения антитромбоцитарного эффекта является изучение агрегационной активности тромбоцитов. На основе доказательной медицины (результатов многоцентровых крупномасштабных исследований) и данных наших исследований установлена высокая клиническая эффективность клопидогреля (Плавикса) – снижение повышенной агрегационной активности тромбоцитов при низкой вероятности развития побочных эффектов. Показано, что клопидогрель (Плавикс) может быть использован как альтернативный препарат в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими антитромбоцитарными препаратами, в частности с АСК. Особого внимания заслуживает то обстоятельство, что клопидогрель (Плавикс) оказывает антитромбоцитарное действие даже у пациентов с резистентностью к АСК и при длительном приеме не наблюдается развития вторичной резистентности к препарату.

Выводы

1. Представленные данные о высокой эффективности и безопасности клопидогреля (Плавикса) дают основание рекомендовать его для использования в общей клинической практике с целью первичной и вторичной профилактики у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий различной локализации, а также как препарат альтернативной антиагрегантной терапии у пациентов пожилого возраста с ИБС и синдромом первичной и вторичной резистентности к АСК.

2. Антитромбоцитарная терапия клопидогрелем (Плавиксом) способствует стабилизации клинического состояния больных пожилого возраста с ИБС, о чем свидетельствует уменьшение количества принимаемых таблеток нитроглицерина, увеличение времени выполнения физической нагрузки при проведении велоэргометрии, уменьшение длительности эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторингирования ЭКГ.

3. Особого внимания заслуживает тот факт, что наряду с выраженным антитромбоцитарным эффектом под влиянием клопидогреля (Плавикса) улучшаются реологические свойства крови, эндотелиальная функция микроциркуляторного сосудистого русла, снижаются уровни маркеров как системного так и локального воспаления (СРБ, Р-селектин, ИЛ-6).

4. При длительном (трехмесячном) применении клопидогреля (Плавикса) не было выявлено снижения антитромбоцитарного эффекта.

Антиагрегаційна ефективність Клопідогрелю (Плавіксу) у пацієнтів літнього віку з ішемічною хворобою серця та резистентністю до ацетилсаліцилової кислоти (аспіринорезистентністю)

О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська, М.П. Калмиков, Г.В. Дужак

РЕЗЮМЕ. З віком збільшується не тільки поширеність кардіосудинної, цереброваскулярної патології, а й спостерігається їхнє часте поєднання. При цьому смертність та інвалідизація таких хворих залишаються високими і більшість хворих гине від проявів атеротромбозу. Показано, що тромбоцити займають одне з ключових місць у розвитку судинної патології на всіх її етапах. У людей похилого віку ця проблема ще більш актуальна, оскільки, як показують результати наших досліджень, у старших вікових групах навіть за відсутності судинної патології агрегаційна активність кров'яних пластинок підвищена. При цьому підвищення агрегаційної активності тромбоцитів розвивається в умовах вікзалежного зниження захисних властивостей ендотелію, дисбалансу коагуляційної та антикоагуляційної систем з переважанням процесів коагуляції. Все це підтверджує необхідність обов'язкового включення антиагрегантів у схему лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Однак зі збільшенням кількості досліджень, які підтверджують ефективність антитромбоцитарної терапії, з'явилась значна кількість робіт, що свідчать про її неефективність. Останніми роками активно обговорюється проблема резистентності до ацетилсаліцилової кислоти (аспірину). Згідно з нашими даними, отриманими під час тривалого спостереження за пацієнтами похилого віку з ІХС, що регулярно приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) протягом трьох років в добовій дозі 125 мг, через 1 рік 19% хворих ставали нечутливими до АСК, через 2 роки – 35%, через 3 роки – 50% відповідно.

Особливу увагу заслуговує та обставина, що клопідогрель (Плавікс) має антитромбоцитарний ефект зниження підвищеної агрегаційної активності тромбоцитів навіть у пацієнтів, що мають резистентність до АСК. Поряд з вираженим антитромбоцитарним ефектом під впливом клопідогрелю покра-

щуються реологічні властивості крові, ендотеліальна функція як на рівні великих артеріальних судин, так і в мікроциркуляторному судинному руслі, знижуються рівні маркерів як системного, так і локального запалення (СРБ, Р-селектин, ІЛ-6). При тривалому (трьохмісячному) прийомі клопідогрелю (Плавіксу) не було виявлено зниження антитромбоцитарного ефекту.

Ключові слова: резистентність до ацетилсаліцилової кислоти, аспіринорезистентність, клопідогрель, гомеостаз, агрегаційна активність тромбоцитів, реологічні властивості крові, ішемічна хвороба серця, атеротромбоз, тромбоз.

Anti-aggregative effectiveness of Clopidogrel (Plavix) in elderly acetylsalicylic acid-resistant patients with coronary heart disease

O.V. Korkushko, V.Yu. Lyshnevskā, M.P. Kalmykov, G.V. Duzhak

SUMMARY. In ageing, one can state not only the growth of cardio- and cerebro-vascular pathology but also the frequent occurrence of its joint combination. It is noteworthy that mortality and incapacitation rates among such patients remain high and the majority of them die due to atherothrombotic causes. It is shown that platelets occupy central places in vascular pathology development at all of its stages. This problem is very challenging at elderly age. According to our research data, the old age people display an elevated aggregative activity of blood platelets even in the absence of vascular pathology. Importantly, the increase of aggregative activity of blood platelets occurs under conditions of age-dependent decrease of defense properties of the endothelium and an imbalance of coagulation and anti-coagulation systems with the prevalence of coagulative processes. These observations reinforce the need of mandatory inclusion of anti-aggregate agents into treatment scheme of ischemic heart disease (IHD) patients. However in parallel with an increased number of investigations supporting antiplatelet therapy effectiveness, there appeared a considerable amount of works giving evidences for its ineffectiveness. In recent years, active discussions have been held on the issue of the resistance to acetylsalicylic acid (aspirin resistance).

According to our data obtained in long-term observation over elderly IHD patients who were regularly taking acetylsalicylic acid (ASA), 125 mg daily dosage during a 3-year period, we could register the insensitivity to ASA respectively in 19%, in 35% and in 50% of our patients after 1 year, 2 years and 3 years of treatment.

Of special attention has been our finding that Clopidogrel (Plavix) produces an antiplatelet effect (decrease of an elevated aggregative activity of the blood platelets) even in elderly ASA-resistant patients. Along with marked antiplatelet effect induced by Clopidogrel, we recorded improvements of rheological blood properties and endothelium functioning both in large arterial vessels and microcirculatory vessels. The levels of systemic and local inflammation markers (C-reactive protein, P-selectin and interleukin-6) were decreased. Upon 3-month long intake of Clopidogrel (Plavix), no decline in antiplatelet effects has been found.

Key words: resistance to acetylsalicylic acid, aspirin resistance, Clopidogrel, homeostasis, aggregative activity of platelets, rheological properties of the blood, ischemic heart disease, atherothrombosis, thrombosis.

Адрес для переписки:

Олег Васильевич Коркушко

Государственное учреждение «Институт геронтологии АМН Украины»

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.12-008.313.2-053.9-08: 615.273.52

Проблемы антитромботической терапии у больных пожилого возраста с фибрилляцией предсердий

В.Ю. Лишневецкая¹, Е.В. Покрова²¹ Государственное учреждение «Институт геронтологии АМН Украины», Киев² Областной кардиологический диспансер, Кировоград

РЕЗЮМЕ

Антитромботическая терапия является необходимым компонентом лечения больных с фибрилляцией предсердий (ФП). В статье описаны достоинства и недостатки основных препаратов, используемых для профилактики тромботических осложнений у больных с ФП: ацетилсалициловой кислоты и варфарина. Представлены данные о новых препаратах, эффективность которых проверяется в многоцентровых исследованиях. Основной акцент в статье сделан на возможностях синтетического гепариноида Пентосана полисульфата S54 – единственного прямого антикоагулянта, который выпускается в инъекционной и таблетированной формах. Представлены данные об эффективности препарата у больных после оперативных вмешательств, в акушерско-гинекологической практике, а также при хронических формах атеросклеротического поражения сосудов – дисциркуляторной энцефалопатии. Согласно выводам, полученным в данных исследованиях, Пентосан является эффективным средством профилактики тромботических осложнений у различных категорий больных, что открывает перспективу использования препарата для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, пожилой возраст, Пентосан.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма сердца: по данным международной статистики ее распространенность среди взрослого населения составляет 0,5–2%. По результатам эпидемиологического исследования, проведенного сотрудниками Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», распространенность постоянной формы фибрилляции и трепетания предсердий в неорганизованной городской популяции Украины составляет 1,2% [12]. Следует отметить, что ФП в значительной степени является гериатрической проблемой: частота встречаемости данного заболевания с возрастом увеличивается и составляет в период от 60 до 70 лет 4%, от 70 до 80 лет – 9% и у лиц старше 80 лет – 15% [4].

Основной риск для жизни пациентов с ФП связан с тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО). По данным Фремингемского исследования, у больных с неревматической ФП частота развития инсульта составляет около 5% в год, что примерно в 5 раз выше, чем среди лиц без ФП. А если учитывать и случаи транзиторного нарушения мозгового кровообращения и клинически «немые»

инсульты, то частота ишемических поражений головного мозга среди больных с неклапанной ФП превысит 7% [7, 17]. По данным украинских исследователей за 2005–2006 гг., у больных с ФП острые нарушения мозгового кровообращения фиксировались в 5,8% случаев: при пароксизмальной форме – в 2,9% (инсульты – 1,7%, транзиторные ишемические атаки (ТИА) – 1,16%), при персистирующей форме – в 5,7% случаев (инсульты – 4,17%, ТИА – 1,6%), при постоянной – 11,5% инсультов [13, 12].

Кроме тромбоэмболических поражений мозга у больных с хронической ФП повышен риск развития других системных (периферических) эмболий (считается, что с ФП связаны более половины всех случаев системных тромбоэмболий, происходящих из сердца). В их числе тромбоэмболии в мезентериальные и почечные артерии, а также артерии нижних конечностей. Кроме того, из фибриллирующего правого предсердия могут происходить тромбоэмболии легочных артерий.

При ретроспективном просмотре более 2000 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном либо амбулаторном обследовании в Кировоградском областном кардиологическом диспансере в 2001–2005 гг.,

смертность больных с постоянной формой мерцательной аритмии неклапанного генеза без патологии щитовидной железы составила 36,1%. Из них по причине острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА), тромбоза мезентериальных сосудов, ишемической болезни сердца (ИБС) умерло 56,4%. Из выживших 6,2% перенесли инфаркт миокарда (ИМ), столько же ОНМК.

На сегодняшний день факторами риска развития эмболий у лиц с ФП по данным метаанализа многоцентровых исследований считаются: артериальная гипертензия, предшествующий инсульт, застойная сердечная недостаточность (СН), сахарный диабет (СД) и преждевременное старение. Примечательно, что риск развития острых ишемических атак у лиц с ФП, имеющих указанные факторы риска, выше в 5 раз по сравнению с аналогичной группой больных, не имеющих факторов риска. Некоторые авторы к факторам риска возникновения инсульта относят также злоупотребление алкоголем и гормонозаместительную терапию у женщин, которая, по данным исследования SPAF III, повышала риск возникновения инсульта в 3,3 раза.

Однако, пожалуй, наиболее многофакторное влияние на степень риска ТЭО у больных с ФП оказывает возраст пациента. У больных с ФП по мере старения увеличивается размер левого предсердия (ЛП), снижается скорость кровотока в ушке ЛП и проявляется спонтанный эхо-контраст – все эти факторы predisполагают к образованию тромба в ЛП. Вместе с тем возраст является фактором риска атеросклероза, включая сложные бляшки дуги аорты, и связан с развитием инсульта независимо от ФП. Также при старении повышается протромбогенная

активность крови, что свидетельствует о наличии связанной с возрастом предрасположенности к тромбозу. Все сказанное привело к тому, что в исследовании SPAF (профилактика инсульта при ФП) возраст оказался более значительным фактором риска в сравнении с другими факторами, такими, как артериальная гипертензия (АГ) или женский пол, причем риск развития кардиоэмболических инсультов у женщин старше 75 лет с ФП особенно высок.

Возраст как фактор высокого риска ТЭО включен в стратификационную шкалу различных исследовательских групп (табл. 1, 2) и признан на сегодняшний день как Европейским, так и Американским обществом кардиологов одним из основных определяющих критериев для оценки степени вероятности развития острых сосудистых событий у больных с ФП.

G.Y.N. Lip предлагает следующие три степени риска ТЭО при ФП (табл. 2): низкий риск – менее 2% ишемических инсультов (ИИ) в год, средний – 2–5% ИИ в год, высокий – 6% и более в год [15].

Разделение больных с ФП на категории риска является основой для выбора тактики антитромботической терапии. Вместе с тем выбор стратегии ведения больных старшего возраста с ФП в этом аспекте остается наиболее неопределенным. Согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологии, Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов 2006 г. [14] по антитромботической терапии выбор тактики ведения таких больных может довольно свободно варьировать между антитромбоцитарными и антикоагулянтными препаратами, а именно между ацетилсалициловой кислотой (АСК) и варфарином (табл. 3).

Таблица 1

Опубликованные схемы стратификации риска для первичной профилактики тромбозов у пациентов с неклапанной ФП [25]

Источник	Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
Atrial Fibrillation Investigators [16]	Возраст 65 лет и старше АГ в анамнезе ИБС СД		Возраст моложе 65 лет Отсутствие признаков высокого риска
American College of Chest Physicians [17]	Возраст старше 75 лет АГ в анамнезе Дисфункция ЛЖ* Более 1 фактора среднего риска	Возраст 65–75 лет СД ИБС Тиреотоксикоз	Возраст моложе 65 лет Отсутствие факторов риска
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [18]	Женщины старше 75 лет САД** >160 мм рт. ст. Дисфункция ЛЖ	АГ в анамнезе Отсутствие признаков высокого риска	Отсутствие признаков высокого риска Отсутствие гипертензии в анамнезе

Примечание: * – левый желудочек; ** – САД.

Таблица 2

Степени риска ТЭО при ФП (по G.Y.N. Lip)

Риск ТЭО	Фактор риска
Высокий (8–12% ИИ в год)	Возраст >75 лет; перенесенные в прошлом ТИА или нарушения мозгового кровообращения, или системные эмболии, СД, АГ (САД >160 мм рт. ст.), ИБС, тиреотоксикоз, СН, дисфункция ЛЖ
Средний (4% ИИ в год)	Возраст >65 лет, СД, АГ, ИБС, заболевания периферических артерий
Низкий (1% ИИ в год)	Возраст <65 лет, отсутствие факторов риска

Такая свобода выбора привела к тому, что достаточно длительное время основным препаратом для профилактики сосудистых событий у больных пожилого возраста с ФП являлась АСК.

Это препарат широко распространен, доступен по стоимости, не требует лабораторного контроля. Механизм действия АСК хорошо изучен: в дозе 75–325 мг препарат ингибирует фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ), которая участвует в метаболизме арахидоновой кислоты и образовании тромбоксана A_2 (TxA_2) [3]. В ответ на различные стимулы (тромбин, коллаген, аденозиндифосфат) из тромбоцитов высвобождается TxA_2 , который вызывает необратимую агрегацию тромбоцитов на протяжении всего их жизненного цикла, т.е. 7–10 дней. Этим свойством необратимости влияния на тромбоцитарную активность АСК отличается от других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Кроме того, АСК вызывает ацетилирование молекул не только циклооксигеназы, но и протромбина и фибриногена/фибрина. Так, показано, что при лечении АСК в дозе более 500 мг/сут уменьшается образование тромбина и в то же время повышается фибринолитическая активность крови за счет облегчения активации плазминогена, связанного с фибриногеном/фибрином [1].

Таким образом, существуют по крайней мере три механизма антитромботического действия АСК: 1) торможение синтеза TxA_2 и агрегации тромбоцитов; 2) уменьшение образования тромбина; 3) повышение фибринолитической активности крови, долгое время считавшиеся залогом ее успешного применения у больных с ФП.

Вместе с тем результаты длительных наблюдений за больными, принимавшими АСК, показали, что реальные результаты применения препарата оказались хуже ожидаемых. Метаанализ 6 исследований, проведенных на 3119 больных, показал, что АСК снижала частоту развития инсульта на 22%; абсолютный риск 1,5% в год при первичной и 2,5% в год при вторичной профилактике [14,

19]. По данным R. Kamath et al. в среднем (данные метаанализа 5 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ) АСК снижала частоту развития инсульта на 22% (табл. 4) [9].

Учитывая, что варфарин (как будет показано ниже) снижает риск развития сосудистых событий на 62%, представленную эффективность АСК нельзя считать достаточной.

Кроме того, более тщательное изучение различных аспектов применения АСК показали, что так как она является неспецифическим ингибитором ЦОГ, то ее действие распространяется и на тромбоциты, и на эндотелиальные клетки. Поэтому в средних дозах (500 мг/сут и более) АСК тормозит образование не только проагрегантного TxA_2 , но и антиагрегантного и вазодилатирующего простаноида простаглицина, усиливает веноконстрикцию в ответ на эндотелин-1, нарушает натрийурез и уменьшает ангиогенез. В этом его недостаток по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ-1. Также важное клиническое значение имеет тот факт, что АСК ослабляет благоприятные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые составляют основу современной терапии хронической СН, диабетической нефропатии, а также часто используются при лечении различных форм АГ [9]. Учитывая, что у пожилых людей имеется возрастзависимое снижение уровня эндотелиальных вазодилататоров и ФП в большинстве случаев сочетается с другой кардиоваскулярной патологией, эти данные не позволяют считать АСК оптимальной и достаточной для применения у пациентов старшей возрастной группы.

Вторым наиболее используемым препаратом для профилактики тромботических осложнений у больных с ФП является варфарин.

Как антикоагулянт непрямого действия варфарин оказывает действие, нарушая образование в печени активной формы витамина К, необходимого для синтеза неактивных

Таблица 3

Антитромботическая терапия и выбор стратегии ведения больных старшего возраста с ФП на основе уровня риска

Категория больных	Антитромботическая терапия	Класс рекомендаций
Менее 60 лет, без органических заболеваний сердца (изолированная ФП)	АСК 325 мг/сут или без лечения	I
Менее 60 лет с наличием заболевания сердца, без факторов риска*	АСК 325 мг/сут	I
60 лет и более без факторов риска*	АСК 325 мг/сут	I
60 лет и более с ИБС или СД	ПА (МНО 2,0–3,0)	I
	По выбору – АСК 325 мг/сут	II b
75 лет и более, особенно женщины	ПА (МНО 2,0)	I
СН, ФВ 35% и менее, тиреотоксикоз, АГ	ПА (МНО 2,0–3,0)	I
Ревматический порок (митральный стеноз), протезированные клапаны, тромбоэмболии в анамнезе, тромбы в предсердиях	ПА (МНО 2,5–3,5 и более)	I

Примечание: ПА – пероральные антикоагулянты; МНО – международное нормализационное отношение. *Факторы риска тромбоэмболии: СН, фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 35% и АГ в анамнезе. Класс рекомендаций I – нужно, необходимо, обязательно; Класс рекомендаций II b – можно, но нецелесообразно.

Таблиця 4

**Метааналіз (R. Kamath et al.) предупреждения развития инсульта
при приеме АСК пациентами с неклапанной ФП по сравнению с плацебо**

Исследование	Профилактика инсульта	Число больных	Доза АСК	Снижение риска инсульта
AFASAK-1	Первичная	672	75 мг/сут	17
SPAFA		1120	325 мг/сут	44
LASAF		195	125 мг/сут	17
		181	125 мг/сут через день	67
EAFT	Вторичная	782	300 мг/сут	11
ESPS-U		211	25 мг 2 раза в день	29
UK-TIA		28	300 мг/сут	17
		36	1200 мг/сут	14
В среднем			3119	–

предшественников тромбина и некоторых других факторов свертывания (факторов II, VII, IX и X). По основному механизму действия непрямые антикоагулянты являются конкурентными антагонистами витамина К.

Результаты длительного наблюдения за больными, длительное время принимавшими варфарин, показали гораздо большую, по сравнению с АСК, эффективность этого препарата как в первичной, так и во вторичной профилактике острых сосудистых событий у больных с ФП.

Так, по данным нескольких РКИ эффективность варфарина в отношении риска инсульта представлена в табл. 5.

Эффективность варфарина для первичной и вторичной профилактики инсульта при ФП представлена в табл. 6 [8].

В представленных исследованиях показано, что длительная антикоагулянтная терапия позволяет снизить риск развития инсульта и других системных эмболий у больных с ФП в среднем на 62%.

При сравнительном анализе эффективности АСК и варфарина было выявлено значительное преимущество последнего для профилактики острых сосудистых событий у больных с ФП. Так, в исследовании EAFT у больных, имевших в анамнезе либо инсульт, либо преходящие нарушения мозгового кровообращения, варфарин

Таблиця 5

Эффективность варфарина в профилактике инсульта

Исследование	Частота инсульта, % в год		Снижение риска по сравнению с контрольной группой, %
	контроль	варфарин	
AFASAK	4,8	1,9	52
SPAF	7,4	2,3	67
BAATAF	3,0	0,4	86
CAFA	5,2	3,5	37
SPINAF	4,3	0,9	79
EAFT*	12,0	4,0	66
В среднем	6,2 (2,9–9,4)	2,2 (0,8–3,6)	65 (47–83)

Примечание. В исследовании EAFT оценивался эффект варфарина в качестве средства для вторичной профилактики инсульта при ФП.

Таблиця 6

Эффективность варфарина в качестве средства для первичной и вторичной профилактики у больных с ФП

Варфарин	Относительный риск по сравнению с контрольной группой			
	Сосудистая смерть	Инсульт	Внутричерепное кровоизлияние	Серьезное внечерепное кровоизлияние
Первичная профилактика (n=5)	0,52	0,41	2,75	1,13
Вторичная профилактика (n=2)	0,55	0,36	0,20	4,32

Примечание: n – число контролируемых исследований.

оказался достоверно эффективнее АСК: на 64% снизилась частота развития инсульта, риск смерти от сердечно-сосудистого события был ниже на 45%. По данным метаанализа, проведенного R. Hart et al. (1999), эффективность АСК в качестве вторичной профилактики инсульта у больных с неклапанной ФП была на 67% ниже по сравнению с варфарином [19]. Согласно результатам обновленного метаанализа (2006), проведенного этой же группой авторов, по результатам 29 рандомизированных исследований у пациентов с неклапанной ФП профилактическое применение варфарина в дозе, скорректированной по МНО, снижало риск развития инсульта приблизительно на 60% и общей смертности на 25% в сравнении с отсутствием антитромботической терапии. Терапия варфарином оказалась на 40% более эффективной в профилактике инсульта, чем антитромбоцитарные препараты, снизившие риск развития инсульта только на 20%. При этом риск больших кровотечений у участников, отобранных в РКИ, был значительно ниже, чем эффект от антитромботической терапии [20].

Для пациентов старшей возрастной группы лечение варфарином также оказалось достаточно эффективным. Бирмингемское исследование терапии ФП у людей старческого возраста (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study – BAFTA) поставившее целью сравнить эффективность и безопасность варфарина и АСК для профилактики инсульта у амбулаторных больных с ФП в возрасте 75 лет и старше, показало, что возраст сам по себе не должен считаться противопоказанием к терапии антикоагулянтами. Авторы исследования поддержали рекомендации по использованию антикоагулянтной профилактики инсульта у пациентов старческого возраста с ФП при отсутствии противопоказаний и надлежащем контроле [23].

Вместе с тем, в схожем исследовании ученых Массачусетского общего госпиталя выводы о частоте кровотечений на фоне приема варфарина были более пессимистичными, и авторы пришли к выводу о необходимости ограничивать применение варфарина в геронтологической практике [21]. В РКИ SPAF II при сравнении эффективности АСК 325 мг/сут и варфарина у пациентов разного возраста выяснилось, что варфарин достоверно больше снижал риск развития инсульта, и ТИА у пациентов до 75 лет, но при этом возрастал процент геморрагических осложнений. У больных старше 75 лет, хотя варфарин значительней снижал риск развития ИИ, но не влиял на развитие преходящих нарушений и ИМ, а также повышал количество геморрагических инсультов [16, 26].

То есть при несомненном профилактическом преимуществе варфарина перед АСК риск кровотечений при недостаточном контроле за приемом препарата достаточно высок, особенно у пациентов старшего возраста.

Попытка снизить риск кровотечений при длительном приеме варфарина за счет снижения дозы препарата и добавления к нему АСК у этой категории пациентов успехом не увенчалась. Канадские ученые во главе с доктором Sonia Anand (Университет McMaster, Гамильтон) выполнили исследование WAVE, сравнивающее эффек-

тивность и безопасность антитромбоцитарной терапии и ее комбинации с варфарином (МНО 2,0–3,0) у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий. По результатам рандомизации 2161 больного различий в конечных точках (ИМ, инсульт, тяжелая коронарная или периферическая ишемия, сердечно-сосудистая смерть) получено не было (12 и 13,3%). При этом в группе комбинированной терапии был достоверно выше риск жизнеугрожающих кровотечений и кровотечений средней тяжести [24].

В исследовании NASPEAF (967 пациентов с ФП) сравнивалась эффективность монотерапии варфарином и комбинированной терапии АСК 300 мг плюс варфарин со значениями МНО 1,4–2,4 у групп пациентов до 75 лет и старше. По результатам исследования, в группе пациентов до 75 лет достоверных различий в эффективности и безопасности двух видов терапии получено не было. Но у больных старше 75 лет комбинированная терапия оказалась более значимой как в отношении сердечно-сосудистых событий, так и возникновения различных кровотечений [18].

Таким образом, высокий риск кровотечений на фоне длительного приема варфарина привел к определенным трудностям и противоречиям как в выборе антитромботической терапии, так и в дозировании препаратов у пациентов с ФП, особенно у лиц старшего возраста.

Кроме того, достаточно существенные сложности при назначении варфарина были связаны с контролем дозы препарата. Известно, что основным критерием эффективности применения и объектом контроля при подборе дозы варфарина является уровень МНО. Наибольшая защита от ТЭО при ФП достигается при антикоагулянтной терапии, направленной на поддержание МНО в пределах 2,0–3,0, МНО в пределах 1,6–2,5 обеспечивает неполную защиту от инсульта. Поддержание оптимальных значений МНО в амбулаторных условиях является сложной проблемой даже в тех случаях, когда больные, получающие варфарин, находятся под наблюдением врачей в специальных клиниках, как, например, при проведении многоцентровых рандомизированных исследований. J. Cleland и соавторы (1996) при анализе результатов семи рандомизированных исследований обратили внимание на то, что у больных с ФП примерно в 1/3 случаев интенсивность антикоагулянтной терапии, судя по величине протромбинового индекса или МНО, была ниже целевой, а в 5–15% выше целевой. E. Hylek и соавторы (1996) определили, что среди больных с неклапанной ФП, которые наблюдались в специальных клиниках, значения МНО были субтерапевтическими (меньше 2,0) в 48% случаев, а в 18% случаев превышали терапевтический уровень. Лишь в 34% случаев значения МНО находились в терапевтических пределах (от 2,0 до 3,0) [8]. Напомним, что это данные, собранные в специализированных клиниках, в условиях же участково-поликлинической системы, характерной для Украины и стран СНГ, процент пациентов, успешно принимающих варфарин, будет еще ниже.

Следует отметить также, что при назначении варфарина больному необходимо проинформировать о продук-

тах, в которых содержится большое количество витамина К и которые могут уменьшать действие препарата (зеленый чай, цветная капуста, шпинат, салат, говяжья печень, кофе, сыр и др.). Существенное влияние на антитромботическую эффективность препарата может оказать сопутствующая терапия (взаимодействие варфарина с другими лекарственными средствами представлено в табл. 7).

Таблица 7
Взаимодействие лекарственных препаратов с оральными антикоагулянтами (ОАК) [5] первичной и вторичной профилактики у больных с ФП

Усиливают активность ОАК	Снижают активность ОАК
Аллопуринол, диазоксид, налидиксовая кислота, амиодарон, омепразол, анаболические стероиды, ранитидин, пиразолон, симвастатин, тиреоидные гормоны, АСК, стрептокиназа, ацетаминофен, сульфониламиды, урокиназа, клофибрат, тамоксифен, хлоралгидрат, тиклопидин, цефокситин, толбутамид, циметидин, хинидин	Антациды Антигистаминные препараты Барбитураты Галоперидол Гризеофульвин Мепробамат Пероральные контрацептивы Сукральфат Холестирамин Циклоспорин

Таким образом, достаточно высокая антитромботическая эффективность варфарина сочетается с целым рядом недостатков препарата, значительно ограничивающих частоту его назначения пациентам, нуждающимся в профилактике острых сосудистых событий.

Попытки использовать с этой целью другие имеющиеся в арсенале антитромбоцитарные средства не увенчались убедительным успехом. Так, в исследовании ACTIVE изучалась профилактическая эффективность клопидогреля по сравнению с варфарином, АСК. Всего было рандомизировано более 6 тыс. пациентов. В августе 2005 г. Комитет по безопасности рекомендовал досрочно прекратить испытание ввиду явного преимущества непрямых антикоагулянтов над комбинацией АСК+клопидогрель. В исследовании CLAAR были показаны преимущества комбинации клопидогреля с АСК по сравнению с варфарином у больных, перенесших кардиоверсию, однако эти данные, полученные с участием 15 пациентов, не могут рассцениваться как окончательные. Тиклопидин в исследованиях CATS и TASS был более эффективным, чем АСК (на 30 и 27%) в профилактике повторного инсульта. Косвенно препарат более эффективно предотвращает развитие сердечно-сосудистых осложнений, чем АСК, дигипиридамола, сравним по эффективности с комбинацией АСК и дигипиридамола, однако связанная с приемом препарата нейтропения является серьезным препятствием его широкому применению в этой сфере [10].

Представляет интерес возможность использования для профилактики острых сосудистых событий селективных ингибиторов ЦОГ. В отличие от АСК эти препараты необратимо ингибируют ЦОГ, а также обладают

избирательностью к ЦОГ-1, не оказывая существенного влияния на ЦОГ-2 в эндотелиальных клетках. При изучении эффективности индобуфена (исследование SIFA, 917 больных, длительность исследования 12 мес) было установлено, что препарат в дозе 100–200 мг 2 раза в сутки имеет соизмеримую с варфарином эффективность для вторичной профилактики ИИ при ФП (10,6% индобуфен и 9,0% варфарин). При этом желудочно-кишечные кровотечения отмечены только у больных, получавших варфарин [18].

В многоцентровом рандомизированном исследовании TIM изучали другой, схожий с индобуфеном, препарат трифлузал в дозе 600 мг/сут. Его применение привело к достоверному снижению частоты нефатального инсульта по сравнению с АСК. Косвенно эти данные позволяют говорить о возможности альтернативного использования трифлузала в профилактике ИИ и у больных с ФП.

В плацебо-контролируемом исследовании ESPS изучали эффективность и безопасность ингибитора фосфодиэстеразы III дигипиридамола (ретардной формы, 400 мг/сут) в качестве монотерапии и в сочетании с АСК (50 мг/сут). Комбинация дигипиридамола и АСК была более эффективна, чем монотерапия дигипиридамолом или АСК и чем прием плацебо (снижение риска инсульта на 25, 23 и 37% соответственно). Фиксированная комбинация дигипиридамола в дозе 200 мг и АСК в дозе 25 мг, по данным исследования ESPS-7, достоверно снижала риск развития инсульта по сравнению с АСК на 23%. Это дает основание предполагать, что при ФП антитромботический эффект будет высоким [10].

Таким образом, только новые, еще широко не представленные в клинической практике антитромбоцитарные препараты могут претендовать на роль альтернативы антикоагулянтам в профилактике острых сосудистых событий у больных с ФП, однако это вопрос не ближайшей перспективы.

Ситуация с антикоагулянтами также пока не обнадеживает.

Результаты открытого рандомизированного исследования SPORTIF III, в котором сравнивали эффективность варфарина и прямого ингибитора тромбина ксимелагатрана (участвовали 3407 больных, продолжительность в среднем 17 мес), показали, что частота ТЭО при приеме ксимелагатрана у больных с высоким риском развития ОНМК была достоверно ниже (1,3%), чем при приеме варфарина (2,2%). Смертность от всех причин в обеих группах была одинаковой. А достоверных различий в частоте развития геморрагических инсультов и больших кровотечений не было. Однако среди больных, получавших ксимелагатран, были случаи повышения более чем в 3 раза уровня печеночных ферментов (по отношению к норме) [11]. В отличие от предыдущего исследования в SPORTIF V, где оценку терапии проводили двойным слепым методом, различия по частоте развития тромбоэмболических событий были недостоверны. При суммарной оценке двух исследований показано, что пероральный прием ксимелагатрана в дозе 72 мг/сут в два приема по меньшей мере не уступает варфарину по

эффективности предотвращения инсульта, реже вызывает кровотечения, не требует контроля коагуляционных показателей, однако безопасность этого препарата до сих пор остается под вопросом [26].

Возможно, достаточно эффективным в этом аспекте оказался бы класс гепаринов (безусловно, речь в этом случае идет в первую очередь о низкомолекулярных гепаринах (НМГ), поскольку нефракционированный гепарин (НФГ) имеет несколько существенных недостатков: низкую биодоступность – не превышает 29% при подкожном введении, малопредсказуемый эффект, риск возникновения гепарининдуцированной тромбоцитопении), однако проведение исследований этих препаратов ограничено парентеральным способом введения, исключая возможность их длительного применения.

Таким образом, на сегодняшний день продолжается поиск эффективного, безопасного, легко дозируемого препарата, который бы наиболее оптимально предупреждал ТЭО и составил альтернативу АСК и варфарину для длительной профилактики тромбоэмболических нарушений при постоянной форме ФП. То есть необходима, как сказал доктор Kontets, «разработка безопасного..., более совершенного антикоагулянта, который был бы удобнее в применении и для пациентов, и для врачей».

На фармацевтическом рынке Украины существует препарат, на который следовало бы обратить особое внимание. Это препарат из группы гепариноидов – пентосана полисульфат SP54. Данная группа препаратов определяется как сульфатированные мукополисахариды, родственна гепаринам по структуре, но различна по многим особенностям действия, которые относятся, главным образом, к гликозаминогликанам (ГАГ) и пентасахаридам. В организме натуральные ГАГ, подобно гиалуроновой кислоте, являются составной частью межтканевой соединительной ткани, содержащейся в большом количестве в субмукозе, хрящах, в базальной мембране и в среднем слое кровеносных сосудов, фиксированы на эндотелии, поддерживая его отрицательный заряд, тромборезистентность и устойчивость ко многим повреждающим факторам, в том числе к воздействию протеаз, экзо- и эндотоксинов, иммунных комплексов и др. Они регулируют проницаемость стенок капилляров, а также микроциркуляцию крови в органах и тканях [2].

Пентосана полисульфат натриевая соль, являющаяся субстанцией Пентосана полисульфата SP54 является полусинтетическим полисахаридом, этерифицированным серной кислотой, полученным из натурального растительного материала – коры бука. Препарат известен около 30 лет и использовался преимущественно для лечения урологической патологии, однако в последние годы выявлена его антикоагулянтная и фибринолитическая активность, что открыло новые перспективы его применения.

На сегодняшний день это единственный в мире прямой антикоагулянт, который выпускается в инъекционной и таблетированной формах. Препарат вырабатывается на основе растительной субстанции химически однородным стандартизованным способом, разработан-

ной компанией «Bene-Arzneimittel GmbH», в результате которого фармакологическое действие препарата становится константной величиной.

Пентосана полисульфат, в отличие от НФГ и НМГ, селективно и антитромбин III-независимо угнетает образование фактора Ха в эндогенной системе свертывания, предотвращая образование избытка тромбина. Препарат активирует эндогенный фибринолиз с помощью высвобождения тканевого активатора плазминогена из эндотелия в кровь. Также Пентосана полисульфат активирует калликреин и XII фактор коагуляции, что является еще одним путем активации фибринолиза.

Препарат угнетает активацию плазменного фактора VIII, предотвращая его переход в активную форму и участие в активации плазменного фактора X.

Пентосана полисульфат снижает активность плазменного фактора V более чем на 50%.

Препарат угнетает коллагениндуцированную агрегацию тромбоцитов, внутрисосудистую агрегацию эритроцитов, предотвращая тем самым стаз эритроцитов, способствует снижению вязкости крови и улучшает состояние микроциркуляции.

Кроме того, активное вещество препарата высвобождает липопротеинлипазу, снижая тем самым уровень общих липидов, триглицеридов и холестерина в крови.

Исследования эффективности Пентосана полисульфата, в настоящее время достаточно широко проводящиеся в ведущих клиниках Украины, в основном касаются больных хирургического профиля.

В частности, в клинике акушерства и гинекологии у женщин с высоким риском гибели плода при антифосфолипидном синдроме монотерапия Пентосана полисульфатом позволила снизить тромбогенный потенциал у беременных в 79,5% случаев, а в послеродовой период обеспечила эффективную тромбопрофилактику у 92% наблюдаемых.

Использование Пентосана для профилактики ТЭО после плановых и urgentных абдоминальных операций в дозе 100 мг/сут внутримышечно с последующим переходом на таблетированный прием препарата (75 мг/сут) обеспечило увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в 1,5 раза, что является объективным критерием эффективного снижения риска тромботических осложнений. При этом прием препарата не сопровождался снижением уровня антитромбина III, побочными аллергическими реакциями и тромбоцитопенией и, что немаловажно, терапия Пентосаном позволила уменьшить инъекционную нагрузку на пациентов, перенесших оперативные вмешательства.

При сравнительной оценке эффективности использования Пентосана полисульфата и НФГ для профилактики ТЭО и лечения острого тромбоза вен нижних конечностей Пентосан показал более высокую эффективность для профилактики тромботических осложнений при проведении оперативных вмешательств на органах брюшной полости, проксимальных участках бедренной кости и при лечении острого венозного тромбоза. Назначение препарата приводило к увеличению АЧТВ в

1,5–1,6 раза (чего не достигалось при назначении НФГ), не сопровождалось побочными реакциями, геморрагиями и тромбоцитопенией [22]. Назначение Пентосана пациентам, перенесшим реконструктивную операцию на магистральных артериях нижних конечностей привело к достоверному уменьшению частоты тромбоза сегмента реконструкции (3,5% при 13,8% в группе сравнения).

Заслуживают особого внимания исследования эффективности Пентосана у больных в острый период ИИ. Показано, что в сравнении с НФГ Пентосан улучшает прогноз пациентов, снижает риск возникновения как повторных ишемических атак, так и геморрагических осложнений.

У больных с дисциркуляторной энцефалопатией монотерапия Пентосаном способствовала достоверному улучшению бульбарной микроциркуляции, уменьшению агрегации тромбоцитов и эритроцитов, улучшению структурно-функциональных свойств тромбоцитов, что сопровождалось позитивным клиническим эффектом – уменьшением цефалгий [6].

Таким образом, удобная таблетированная форма Пентосана полисульфата, позитивное воздействие препарата на систему свертывания крови, отсутствие угнетающего влияния на уровень эндогенных антикоагулянтов, дополнительные гиполипидемические свойства – все это открывает перспективу использования препарата для профилактики ТЭО при ФП у пациентов с ИБС.

Список литературы

1. Антитромбоцитарные средства: связь между дозами, эффективностью и побочными эффектами. Рекомендации 7-й конференции АССР (Американской коллегии торакальных врачей) по антитромботической и тромболитической терапии, 2004 г. // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 14 (1). – С. 67–71.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 1999. – 224 с.
3. Вавилова Т.В. Антитромботическая терапия и методы ее лабораторного контроля // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 12. – С. 21–34.
4. Дзяк Г.В. Стратификация пациентов с фибрилляцией предсердий и профилактика тромбоэмболических осложнений // Здоров'я України. – 2004. – № 10 (95). – С. 3.
5. Лечение оральными антикоагулянтами: Метод. рекомендации / Под ред. Л.Б. Лазебника и И.Н. Бокарева. – М., 2003. – 28 с.
6. Малахов В.А. Клинико-патогенетическое обоснование использования пентосана полисульфата у больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией // Практическая ангиология. – 2007. – № 2. – С. 2–4.
7. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г., Батыралиев Т.А., Першуков И.В. Инсульт и другие тромбоэмболические осложнения при мерцании предсердий. Часть 1. Распространенность и факторы риска // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 83–86.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г. и др. Инсульт и другие тромбоэмболические осложнения при мерцании предсердий. Часть 2. Профилактика с помощью варфарина // Кардиология. – 2004. – № 5. – С. 88–99.
9. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г. и др. Инсульт и другие тромбоэмболические осложнения при мерцании предсердий. Часть 3. Профилактика с помощью аспирина // Кардиология. – 2004. – № 6. – С. 87–94.
10. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г. и др. Инсульт и другие тромбоэмболические осложнения при мерцании предсердий. Часть 4. Профилактика с помощью других антитромботических средств // Кардиология. – 2004. – № 9. – С. 78–87.
11. Прямой ингибитор тромбина ксимелагатран превзошел варфарин по способности предотвращать эмболические осложнения у больных с мерцательной аритмией. Результаты исследования SPORTIF III // Кардиология. – 2003. – № 7. – С. 90–91.
12. Сичов О.С., Романова О.М. Фібриляція передсердь: стан проблеми в Україні та за кордоном // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 5. – С. 63–66.
13. Чердниченко М.З., Сичов О.С., Шабільянова Л.О. Частота тромбоемболічних ускладнень у хворих з різними формами фібриляції передсердь // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 5. – С. 190.
14. Шубик Ю.В. Рекомендации АСС/АНА/ESC 2006 года по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (комментарий) // Вестн. аритмологии. – 2006. – № 45. – С. 86–89.
15. ABC of antithrombotic therapy for atrial fibrillation. Adapted from Lip et al. // BMJ. – 2002. – November. – Vol. 325. – P. 1022–1025.
16. Benavente O., Hart R., Koudstaal P., Laupacis A., McBride R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
17. Benjamin E.J., Wolf P.A., Cannel W.B. The epidemiology of atrial fibrillation // Atrial fibrillation. Mechanisms and management / Ed. By R.H. Falk, P.J. Podrid. – Philadelphia / New York: Lippincott-Raven, 1997. – P. 1–22.
18. Franciscj Perez-Gomez, Jose A. Iriarte, Javier Zumalde et al. Antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation: effects and bleeding complications: a stratified analysis of the NASPEAF randomized trial // European Heart Journal. – 2007. – № 28. – P. 996–1003.
19. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // Ann Intern Med. – 1999. – Vol. 131. – P. 492–501.
20. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation // Ann Intern Med. – 2007. – № 146. – P. 857–67.
21. Hylek Elaine M., Evans-Molina C., Shea C. et al. Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year

- of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation // *Circulation*. – May 29. – 2007. – Vol. 115. – P. 2689-96.
22. Kollar L., Scholz M.E., Rozsos I. Новое в профилактике тромбоэмболических осложнений. Сравнительная характеристика пентосана полисульфата натрия (Na-PPS) и низкомолекулярного гепарина в профилактике тромбоза вен после операций на органах брюшной полости // *Хірургія України*. – 2005. – № 4. – С. 38–46.
 23. Mant J., Hobbs R., Fletcher K. et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 493–503.
 24. Mohler ER 3rd. Atherothrombosis – wave goodbye to combined anticoagulation and antiplatelet therapy? // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 217-27.
 25. Pearce et al. Assessment of these schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Am. J. Med.* – 2000. – V. 109. – P. 45-51.
 26. Taylor F.C., Cochen H., Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation // *BMJ*. – 2001. – Vol. 322. – P. 321-6.

Проблеми антитромботичної терапії у хворих похилого віку з фібриляцією передсердь

В.Ю. Лішневська, Л.В. Покрова

РЕЗЮМЕ. Антитромботична терапія є необхідним компонентом лікування хворих з фібриляцією передсердь (ФП). У статті описано переваги і недоліки основних препаратів, що використовуються для профілактики тромботичних ускладнень у хворих з ФП: ацетилсаліцилової кислоти та варфарину. Наведено дані про нові препарати, ефективність яких досліджується в багатоцентрових дослідженнях. Основний акцент зроблено на можливостях синтетичного гепариноїду Пентосану полісульфату S54 – єдиного прямого антикоагулянта, що має ін'єкційну і таблетовану форми випуску. Представлено дані про ефективність препарату у хворих після оперативних втручань, в акушерсько-гінекологічній практиці, а також при хронічних формах атеросклеротичного ураження судин – дисциркуляторній енцефалопатії. Згідно з висновками, одержаними в даних дослідженнях, Пентосан – ефективний засіб профілактики тромботичних ускладнень у різних категоріях хворих, що відкриває перспективу використання препарату для профілактики тромбоемболічних ускладнень при ФП у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Ключові слова: фібриляція передсердь, літній вік, Пентосан.

Problems of the anti-thrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation

V.Yu. Lishnevskaya, L.V. Pokrova

SUMMARY. Anti-thrombotic therapy is an essential component of treatment of patients with atrial fibrillation (AF). The authors have discussed cons and pros of the major drugs used for treatment and prophylaxis of thromboembolism in patients with AF (aspirin, warfarin). Discussed have been also the data about efficacy of new drugs used in multi-centre trials. Special attention is given to the drug Pentosan polysulfate S54 as a sole anticoagulant being manufactured in the oral and injection forms. Its efficiency was shown in the post-operated patients, in obstetric-gynaecologic practices and in the cases with chronic forms of atherosclerotic arterial injuries – discirculatory encephalopathy. In conclusion, the drug Pentosan can be effectively used for preventing thrombosis complications and thromboembolism in patients with AF and ischemic heart disease.

Key words: atrial fibrillation, elderly subjects, Pentosan.

Адрес для переписки:

Виктория Юрьевна Лишневская
Государственное учреждение
«Институт геронтологии АМН Украины»
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.12-008.313-073.48+615.273

Безпека ранньої відміни антикоагулянтної терапії після відновлення ритму у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь під контролем трансторакальної ехокардіографії

М.З. Чередниченко, О.С. Сичов, О.І. Фролов, Н.В. Пелех

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМН України, Київ

РЕЗЮМЕ

Після відновлення синусового ритму у хворих з фібриляцією передсердь (ФП) рекомендується проводити антикоагулянтну терапію протягом 4 тиж для профілактики тромбоемболічних ускладнень, пов'язаних з механічною дисфункцією лівого передсердя (ЛП). Для оцінки можливості безпечного скорочення даних термінів проведено дослідження з участю 134 хворих з персистуючою формою ФП. Під контролем відновлення механічної функції ЛП за нормалізації швидкості трансмітрального кровотоку за даними трансторакальної ехокардіографії у 48,1% хворих проведено ранню відміну антикоагулянтної терапії протягом 3–7 днів після кардіоверсії без розвитку тромбоемболічних ускладнень. Відзначено позитивний вплив короткої тривалості ФП, нормального розміру ЛП, відсутності вираженої органічної патології міокарда і чинників ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень на темп відновлення механічної функції ЛП.

Ключові слова:

фібриляція передсердь, тромбоемболічні ускладнення, механічна функція лівого передсердя, антикоагулянтна терапія, швидкість трансмітрального кровотоку.

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніше в клінічній практиці порушення ритму серця, частота якого в загальній популяції складає 1–1,5% [8, 14]. Найчастішими ускладненнями даної аритмії є ішемічні інсульти та системні тромбоемболії, частота яких у хворих з ФП у 5–7 разів вища, ніж у пацієнтів із синусовим ритмом [7]. Згідно з рекомендаціями АСС/АНА/ESC (2006 р.) за тривалості ФП більше 2 діб необхідно призначати антикоагулянтну терапію (АКТ) протягом 3 тиж до і 4 тиж після кардіоверсії (КВ) з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) [4]. Відомо, що відсутність тромбів у лівому передсерді (ЛП) і його вусі (ВЛП), за даними безстраховідної ехокардіографії (ЧСехоКГ), дозволяє скоротити до мінімуму тривалість антикоагулянтної терапії (АКТ) перед проведенням КВ [13]. А чи можливо зменшити терміни АКТ після відновлення ритму?

У разі переходу ФП у синусовий ритм виникає синдром оглушення – мінуща механічна дисфункція ЛП і

ВЛП, що характеризується значним зменшенням скоротливої здатності ЛП та швидкості спорожнення ВЛП [10]. При цьому збільшується небезпека виникнення ТЕУ, що становлять особливу групу так званих нормалізаційних емболій, частота яких складає від 0,3 до 5,6% [1]. Найнебезпечнішими в цьому плані є перший місяць і особливо перший тиждень після відновлення ритму. Максимальне пригнічення скоротливої здатності передсердь відбувається безпосередньо після конверсії ритму. У більшості випадків, навіть у хворих з тривалістю аритмії більше 1 міс, повне відновлення скоротливої здатності передсердь спостерігається протягом 2–3 діб після КВ. Це корелює з результатами клінічних спостережень, що свідчать про максимальну кількість ТЕУ саме в цей період. За даними Berger і Schweitzer, що ґрунтуються на результатах об'єднаного аналізу 32 досліджень, близько 98% всіх ТЕУ спостерігаються в перші 10 днів після КВ, а більш ніж 80% із них – протягом перших 3 днів [5]. Отже,

найнебезпечнішими щодо виникнення ТЕУ є перші 3 дні після КВ. Враховуючи зазначене, постає питання про можливість зменшення термінів АКТ після КВ. У літературі зустрічаються поодинокі публікації з цього приводу [2, 6], але теоретична можливість ранньої і безпечної відміни АК після відновлення синусового ритму залишається непідтвердженою в спеціально організованих дослідженнях.

Для діагностики оглушення передсердь використовують такі показники: феномен спонтанного ехоконтрастування (СЕК), швидкість кровотоку у ВЛП, наявність і швидкість хвилі А трансмітрального кровотоку (швидкість менше 50 см/с є свідченням механічної дисфункції ЛП), процентне співвідношення передсердного кровотоку до всього трансмітрального потоку, фракція викиду ВЛП [15]. Як видно, одним із діагностичних критеріїв даного синдрому є зменшення швидкості хвилі А трансмітрального кровотоку менше 50 см/с. Визначення цього показника є доступним і нетрудомістким. Отже, знаючи швидкість трансмітрального кровотоку, можна оцінити стан механічної функції ЛП (МФЛП) та зменшити тривалість АКТ після КВ без ризику розвитку ТЕУ.

Мета роботи – оцінити безпеку дострокового припинення АКТ під контролем трансторакальної ехокардіографії (ТТехоКГ) та розробити критерії для ранньої відміни АКТ після успішної КВ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 134 хворих віком від 30 до 75 років (середній вік – $54,9 \pm 0,8$ року) з персистуючою формою фібриляції-тріпотіння передсердь неревматичного генезу на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС), гіпертонічної хвороби та міокардіофіброзу. В дослідження не включали пацієнтів з нестабільною стенокардією, інфарктом міокарда протягом останніх 3 міс, інсультом та

транзиторною ішемічною атакою впродовж останніх 6 міс, геморагіями в анамнезі, дисфункцією щитоподібної залози, некомпенсованими супутніми захворюваннями, індивідуальною непереносимістю антикоагулянта, а також жінок у період вагітності.

Відновлення ритму проводили всім хворим одним із трьох способів: у 58 (43,3%) – електроімпульсною терапією, у 50 (37,3%) – медикаментозно, а у 26 (19,4%) з тріпотінням передсердь – черезстраховідну електрокардіостимуляцію (ЧСЕК). Синусовий ритм відновлено у 131 (97,8%). Цих хворих рандомізовано на дві групи: 1-шу групу (69 осіб), яким проводили короткотривалу АКТ еноксапарином до відновлення МФЛП після КВ, та 2-гу (62 пацієнта), які приймали варфарин протягом 4 тиж після відновлення ритму. Клінічна характеристика хворих з відновленим синусовим ритмом за групами наведена в табл. 1.

Усім хворим для виключення клапанних вад серця, оцінки розміру ЛП і систолічної функції лівого шлуночка до відновлення ритму проводили двомірну ТТехоКГ з використанням стандартних позицій на ультразвуковій системі «SA-9900» («MEDISON», Корея) та застосуванням широкополосного фазованого датчика Р4-2 МГц. Повторно ТТехоКГ усім хворим проводили на 3-тю добу після КВ для визначення максимальної швидкості передсердного наповнення лівого шлуночка. За збільшення цього показника до 50 см/с і більше МФЛП вважали відновленою і таким хворим 1-ї групи відміняли АКТ. Іншим пацієнтам обох груп, у яких на 3-тю добу швидкість трансмітрального потоку не відновилася, проводили повторну ТТехоКГ на 7-му добу після КВ і у разі значення цього показника менше 50 см/с хворим 1-ї групи призначали на 3 тиж непрямі АК. Усім хворим 2-ї групи, незалежно від показників швидкості трансмітрального потоку, призначали АКТ варфарином протягом

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих з відновленим синусовим ритмом за групами

Характеристика хворих	Еноксапарин, (1)	Варфарин, (2)	p 1 vs 2
Вік старше 65 років, %	14,5	19,4	>0,2
Тривалість ФП, дні	40,3±9,8	65,5±10,7	<0,1
ІХС, %	85,5	80,6	>0,2
Міокардіофіброз, %	14,5	19,4	>0,2
Без чинників ризику ТЕУ, %	29,0	17,7	<0,2
Артеріальна гіпертензія, %	73,9	74,2	>0,2
Інфаркт міокарда в анамнезі, %	4,3	3,2	>0,2
Інсульт в анамнезі, %	2,9	3,2	>0,2
Цукровий діабет, %	7,2	11,3	>0,2
ЛП <4,0 см, %	18,8	8,1	<0,1
ЛП >4,5 см, %	46,4	46,8	>0,2
Фракція викиду ЛШ, %	57,8±0,7	56,9±0,8	>0,2
>2 чинників ризику ТЕУ, %	36,2	25,8	<0,2

4 тиж після КВ. Спостереження за хворими тривало протягом 2 міс після КВ з контрольною ТТехоКГ.

Для виключення внутрішньопередсердних тромбів та феномена СЕК до КВ 27 хворим провели ЧСехоКГ на апараті «HDI-5000» («ATL-Philips», США) з використанням мультипланового двомірного трансезофагального ультразвукового датчика МРТ7-4 МГц.

Статистичну обробку результатів проводили після створення бази даних у системі «Microsoft Excel» за допомогою програм, інтегрованих у цю систему. Дані представлені у вигляді середніх ($M \pm m$, де M – середнє значення, а m – стандартне відхилення середнього) або абсолютних і відносних величин. Достовірність різниці показників між групами визначали за допомогою t -критерію Стьюдента. Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Кардіоверсію проведено 134 пацієнтам з відновленням синусового ритму у 131 хворого. МФЛП у 81 хворого (у 57 – 1-ї групи і у 24 – 2-ї) відновилась через 3 дні після КВ, через 7 днів – ще у 19 (у 6 і 13 відповідно), а через 2 міс відновленого ритму – у 15 (у 4 і 11 відповідно) (табл. 2, рис. 1). Через 7 днів після КВ у 1 хворого, який приймав варфарин, рецидивувала ФП, а через 2 міс – ще у 5 пацієнтів цієї самої групи та у 2 хворих після прийому еноксапарину зареєстрована ФП. Отже, через 2 міс спостереження МФЛП відновилась у 67 (97,1%) хворих 1-ї групи та у 48 (77,4%) – 2-ї. У 8 (12,9%) пацієнтів 2-ї групи через 2 міс після КВ не відновилась швидкість трансмітрального кровотоку і значення цього показника становило менше 50 см/с.

Тривалість ФП – найнадійніший і значущий прогностичний критерій відновлення синусового ритму і функції

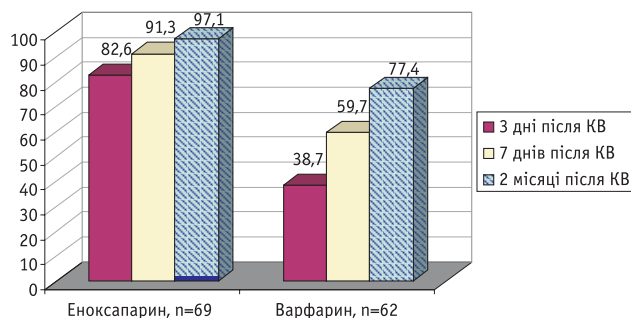


Рис. 1. Темпи відновлення швидкості трансмітрального кровотоку після кардіоверсії у хворих обох груп

ЛП та можливості утримання ритму [3, 17]. За результатами ехокардіографічних досліджень встановлено, що тривала ФП призводить до розвитку дисфункції міокарда передсердь з подальшою їхньою дилатацією, тому за нормалізації ритму повне відновлення скоротливої функції передсердь часто потребує певного часу [9]. Результати експериментальних досліджень з моделювання ФП виявили прогресуюче скорочення рефрактерного періоду передсердь за тривалості фібриляції від 6 год до 4 днів і сприяння такого скорочення збереженню ФП, а після відновлення синусового ритму – її рецидивуванню [9]. Тривалість рефрактерних періодів поступово нормалізується, якщо синусовий ритм відновлено після декількох тижнів ФП, але, можливо, ці електрофізіологічні зміни стають незворотними після ФП більшої тривалості. В нашому дослідженні хворі з відновленням МФЛП протягом 3 днів після КВ достовірно відрізнялися за тривалістю пароксизму ФП від інших пацієнтів: у них ФП у середньому тривала до 1 міс, тоді як у хворих з відновленням цього показника протягом 2 міс пароксизм тривав у середньому 3,5 міс (див. табл. 2). Процент хворих з тривалістю ФП до

Таблиця 2

Характеристика хворих залежно від швидкості відновлення трансмітрального кровотоку після КВ

Характеристика хворих	3 дні після КВ (1)	7 днів після КВ (2)	2 міс після КВ (3)	p 1 vs 2	p 1 vs 3	p 2 vs 3
Кількість хворих	81	19	15	<0,001	<0,001	>0,2
Вік старше 65 років, %	16	15	23,5	>0,2	>0,2	>0,2
Тривалість ФП, дні	27,58±3,2	46,25±8,2	110,8±34,6	<0,05	<0,02	<0,1
ІХС, %	81,5	68,4	93,3	>0,2	<0,2	<0,1
Міокардіофіброз, %	18,5	31,6	6,7	>0,2	<0,2	<0,1
Без чинників ризику ТЕУ, %	64,5	29,0	6,5	<0,1	>0,2	<0,05
Артеріальна гіпертензія, %	90,1	68,4	80,0	<0,1	>0,2	>0,2
Інфаркт міокарда в анамнезі, %	4,9	0	6,7	<0,05	>0,2	>0,2
Інсульт в анамнезі, %	3,7	0	6,7	<0,1	>0,2	>0,2
Цукровий діабет, %	11,1	10,5	0	>0,2	<0,005	<0,2
ЛП <4,0 см, %	23,3	10,5	0	>0,2	<0,001	<0,2
ЛП >4,5 см, %	37,0	36,8	66,7	>0,2	<0,05	<0,1
Фракція викиду ЛШ, %	57,7±0,6	57,8±0,99	56,1±1,9	>0,2	>0,2	>0,2
>2 чинників ризику ТЕУ, %	21,0	26,3	53,3	>0,2	<0,05	<0,2

1 міс і відновленням МФЛП протягом 3 днів становив 63, у той час як у цю саму підгрупу увійшло і 11,1% хворих з ФП більше 3 міс, але без виражених структурних змін міокарда і супутньої патології. В підгрупі з відновленням МФЛП протягом 7 днів процент хворих з тривалістю ФП до 1 міс зменшився до 47,4, але збільшилась кількість хворих з ФП до 3 міс. Через 2 міс спостереження у 26,7% хворих з ФП більше 6 міс відновилась швидкість трансмітрального кровотоку, але кількість хворих з ФП до 1 міс зменшилася до 20% (рис. 2). Слід відзначити, що у останніх розмір ЛП був більше 4,5 см та в усіх діагностовано артеріальну гіпертензію.

При порівнянні відновлення МФЛП у двох групах залежно від тривалості пароксизму ФП виявилось, що на 3-й день після КВ відновлення відзначено в основному в групі хворих, які отримували еноксапарин, за тривалості

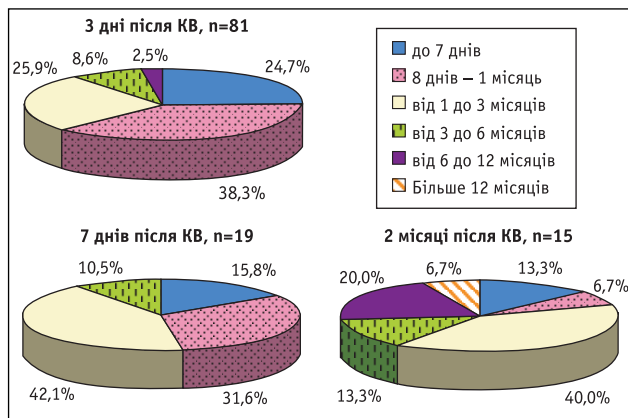


Рис. 2. Відновлення механічної функції ЛП після кардіоверсії залежно від тривалості пароксизму ФП

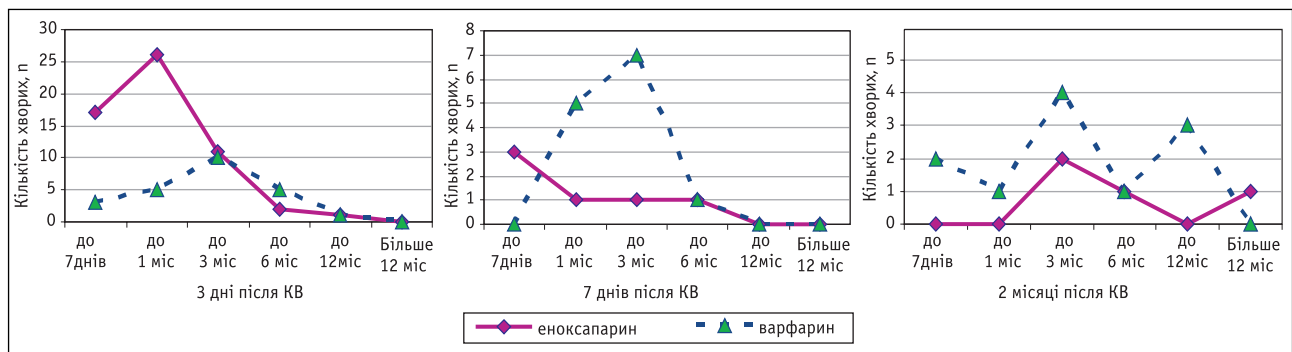


Рис. 3. Відновлення механічної функції ЛП у хворих обох груп залежно від тривалості пароксизму ФП

Таблиця 3

Відновлення МФЛП за різної тривалості пароксизму ФП

Тривалість ФП	3 дні після КВ (1)	7 днів після КВ (2)	2 міс після КВ (3)	p 1 vs 2	p 1 vs 3	p 2 vs 3
До 7 днів (n=26), %	76,9	11,5	7,7	<0,001	<0,001	>0,2
8 днів – 1 міс (n=42), %	78,6	14,3	2,4	<0,001	<0,001	<0,005
1–3 міс (n=400), %	52,5	20,0	15,0	<0,001	<0,001	<0,001
3–6 міс (n=130), %	53,8	15,4	15,4	<0,05	<0,05	>0,2
6–12 міс (n=9), %	22,2	0	33,3	<0,2	>0,2	<0,1
Більше 12 міс (n=1), %	0	0	100	нд	нд	нд

Достовірно відрізнялося відновлення МФЛП залежно від величини ЛП. У разі ЛП менше 4,0 см МФЛП відновилася у всіх 18 хворих протягом перших 7 днів після КВ, причому у 16 (88,9%) з них функція нормалізувалася уже на 3-й день, тоді як у переважної більшості пацієнтів (66,7%) з відновленням МФЛП через 2 міс розмір ЛП був більше 4,5 см (див. табл. 2). Деякі автори вважають, що ступінь дилатації передсердь відображає тривалість ФП, і розміри ЛП, можливо, не впливають прямо на вірогідність відновлення синусового ритму, МФЛП та рецидивування ФП, якщо розмір ЛП не перевищує 6,0 см [9]. У нашому дослідженні у хворих з ЛП менше 4,0 см теж відзначено достовірно меншу тривалість ФП, ніж у пацієнтів з ЛП більше 4,5 см ($15,6 \pm 3,7$ і $65,6 \pm 11,4$ днів; $p < 0,001$).

Якщо порівняти темпи відновлення швидкості трансмітрального кровотоку після КВ у хворих обох груп, то достовірно швидше цей процес проходив у групі прийому еноксапарину (рис. 1, 3). Можливо, це пов'язано з меншою тривалістю пароксизму ФП, більшою кількістю хворих з розміром ЛП менше 4,0 см і без додаткових чинників ризику ТЕУ в групі хворих, які отримували еноксапарин (див. табл. 1). Зважаючи на відновлення МФЛП у 82,6% пацієнтів 1-ї групи на 3-й день після КВ, АКТ еноксапарином у них достроково відмінили протягом 3–5 днів після відновлення синусового ритму з урахуванням наявності чинників ризику ТЕУ: у 27 (39,1%) хворих – протягом 3 днів, у 22 (31,9%) – 4 днів та у 8 (11,6%) – 5 днів. Ще у 6 (8,7%) хворих цієї групи АКТ відмінили через 7 днів після КВ за нормалізації МФЛП. У 6 (8,7%) пацієнтів швидкість трансмітрального кровотоку не відновилася на 7-й день, в зв'язку з чим їм призначили терапію варфарином протягом 4 тиж. До цієї групи увійшли пацієнти з тромбозом ВЛП, феноменом СЕК до відновлення ритму та частими пароксизмами ФП. Отже, після дообстеження виявилось, що тривалої АКТ протягом 4 тиж після КВ потребували тільки 8,7% хворих, які ще до відновлення ритму увійшли до групи висо-

кого ризику щодо розвитку ТЕУ. Необхідно відзначити, що в усіх пацієнтів, яким відмінили АКТ через 3–7 днів після КВ під контролем відновлення МФЛП, не було ТЕУ протягом 2 міс спостереження.

Як зазначено вище, відновлення ритму при ФП проводили за допомогою електричної та медикаментозної КВ, а при ТП – ЧСЕК. За даними різних авторів, ризик розвитку ТЕУ не залежить від способу КВ [18]. Але в дослідженні, що проводилося з метою виявлення відмінностей відновлення функції передсердь, встановлено, що цей процес значно довше проходить після ЕІТ [3]. Деякі автори припускають, що вплив електричного струму під час ЕІТ може погіршувати функцію серця з клінічними та лабораторними ознаками ушкодження міокарда, і ступінь ушкодження залежить від кількості нанесеної енергії [11, 16]. У дослідженні [12] встановлено, що загальна кількість нанесеної енергії не впливає на МФЛП та ВЛП. Порівнюючи темпи відновлення МФЛП за різних способів конверсії ФП в нашому дослідженні, виявлено, що найшвидше і майже у 100% хворих цей процес відбувався після ЧСЕК, тоді як після ЕІТ відновлення проходило найповільніше (через 3 дні тільки у половини хворих МФЛП нормалізувалася) (рис. 4, 5). Після медикаментозної КВ МФЛП відновилася швидше, ніж після ЕІТ: у 80% хворих на 7-й день, але відсоток хворих з відновленою МФЛП через 2 міс після КВ в обох група був майже однаковим.

При ТП відзначено швидке відновлення МФЛП у 92,3% хворих протягом 7 днів після ЧСЕК та рецидив порушення ритму – тільки в одного хворого. З 26 осіб з ТП 16 приймали еноксапарин і 10 – варфарин. Хворі обох груп статистично значуще не відрізнялися за віком, тривалістю пароксизму ФП, розміром ЛП, патологією міокарда та наявністю чинників ризику ТЕУ. Але при порівнянні швидкості відновлення МФЛП виявилось, що в усіх хворих групи прийому еноксапарину цей показник нормалізувався в перші 7 днів після КВ, а у 93,3% із них – в перші 3 дні, тоді як у хворих групи прийому варфарину відновлення відбувалося в такому

Таблиця 4

Порівняльна характеристика хворих з відновленою і невідновленою МФЛП протягом 2 міс після КВ

Характеристика хворих		Відновлена МФЛП, n=115 (1)	Невідновлена МФЛП, n=8 (2)	Рецидив ФП, n=8 (3)	p 1 vs 2	p 1 vs 3	p 2 vs 3
Тривалість ФП	<7 днів	19,1	0	0	<0,001	<0,001	Нд
	<1 міс	57,4	25	12,5	<0,05	<0,001	>0,2
	>6 міс	5,2	37,5	37,5	<0,1	<0,1	>0,2
Вік старше 65 років, %		15,7	50,0	0	<0,1	<0,001	<0,05
Без чинників ризику ТЕУ, %		37,4	12,5	12,5	<0,05	<0,05	>0,2
ІХС, %		81,7	100,0	87,5	<0,001	>0,2	>0,2
Артеріальна гіпертензія, %		73,9	87,5	62,5	>0,2	>0,2	>0,2
>2 чинників ризику ТЕУ, %		13,9	50,0	37,5	<0,05	<0,2	>0,2
ЛП <4,0 см, %		14,8	0	0	<0,001	<0,001	нд
ЛП >4,5 см, %		40,9	62,5	50,0	>0,2	>0,2	>0,2
Фракція викиду ЛШ, %		57,6±0,6	52,7±1,8	58,9±3,2	<0,2	>0,2	<0,2

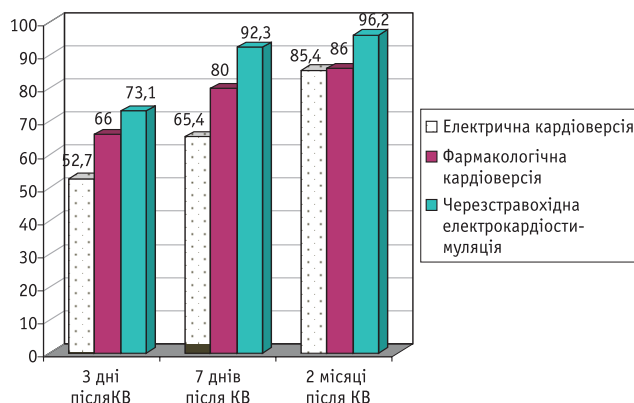


Рис. 4. Темпи відновлення МФЛП при різних способах кардіоверсії

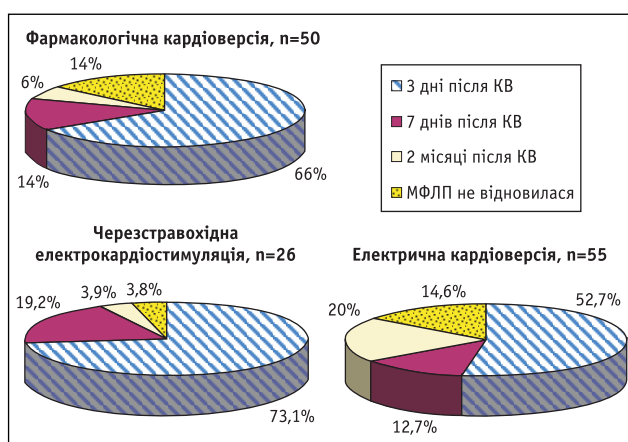


Рис. 5. Відновлення МФЛП при різних способах кардіоверсії

порядку: 50% – в перші 3 дні, 40% – до 7 днів і 10% – протягом 2 міс. І після ЕІТ у більшості (65,4%) хворих МФЛП відновилася в перші 7 днів після КВ, але при цьому в цій підгрупі зареєстровано найбільшу частку (20%) хворих з відновленням МФЛП після 7-го дня та не відновленою МФЛП (14,6%) протягом 2 міс спостереження (рис. 5). Хворі з відновленням ритму ЕІТ, які приймали еноксапарин та варфарин, статистично значуще не відрізнялися між собою, як і хворі після ЧСЕК. Але у пацієнтів, які отримували еноксапарин відновлення МФЛП теж відбувалося швидше, ніж в іншій групі: на 3-й день – у 82,6% проти 37,5%, на 7-й – у 4,3% проти 18,8%, через 2 міс – у 8,6% проти 25%.

Швидке відновлення МФЛП після ЧСЕК ймовірно пов'язане з меншою тривалістю ТП, ніж ФП до ЕІТ ($46,4 \pm 13,9$ і $90,2 \pm 13,2$ днів; $p < 0,001$) та механічними і електрофізіологічними особливостями даної аритмії. При ТП відзначаються більш ритмічні та координовані скорочення міофібрил ЛП, а при ФП ці скорочення хаотичніші і частіші, що призводить до більш швидкого «виснаження» міофібрил та збільшення розміру ЛП ($4,42 \pm 0,1$ та $4,6 \pm 0,06$ см; $p < 0,001$). Слід зазначити, що перед проведенням ЧСЕК хворі тривалий час приймали антиаритмічні препарати для сповільнення частоти скорочення передсердь менше 250 за 1 хв, що, можливо, теж сприяло більш швидкому відновленню МФЛП.

У 5 хворих до відновлення ритму за даними ТТехоКГ і ЧСехоКГ зафіксоване виражене зниження показників швидкості кровотоку у ЛП і ВЛП з наявністю тромбу у ВЛП (у 3 пацієнтів) та феномена спонтанного ехоконтрастування (у 2). Розмір ЛП у цих хворих був збільшений і його середня величина становила $4,95 \pm 0,25$ см. У 4 пацієнтів відновлено синусовий ритм з рецидивом ФП у однієї пацієнтки через 10 днів. МФЛП не відновилася у жодного хворого на 3-й і 7-й день після КВ, а тільки в одного хворого через 2 міс швидкість трансмітрального кровотоку досягла 58,9 см/с. На 3-й день після КВ середня швидкість трансмітрального кровотоку у хворих з ознаками тромбозу становила $35,02 \pm 1,8$, на 7-й день – $39,08 \pm 1,7$, через 2 міс спостереження – $48,7 \pm 5,1$ см/с. Отже, у хворих з ехокардіографічними ознаками тромбоутворення до відновлення ритму залишається загроза ТЕУ та порушення ритму і після КВ, коли виникає синдром оглушення ЛП, а відновлення його механічної функції відбувається надто повільно. Тому таким пацієнтам не показана рання відміна АКТ і вони потребують тривалого прийому антикоагулянтів непрямої дії.

Для аналізу можливих причин, що впливають на швидкість відновлення МФЛП, усі хворі з відновленим синусовим ритмом були розділені на три підгрупи: з відновленою і не відновленою МФЛП та хворі, у яких протягом 2 міс спостереження знову виникла ФП (табл. 4). Пацієнти другої і третьої підгруп статистично значуще не відрізнялися між собою за всіма показниками, окрім віку: хворі старше 65 років склали половину другої підгрупи. Не було серед осіб цих двох підгруп і пацієнтів з ФП менше 7 діб та ЛП менше 4,0 см. Хворі з відновленою МФЛП статистично значуще відрізнялися від пацієнтів інших двох підгруп меншою тривалістю пароксизму ФП (до 1 міс), більшою кількістю хворих без вираженої серцево-судинної патології і чинників ризику ТЕУ та наявністю хворих з ФП до 7 днів і з розміром ЛП менше 4,0 см.

Отже, протягом 2 міс спостереження МФЛП відновилася у 87,8% хворих, у 6,1% залишилась дисфункція ЛП, а у 6,1% – ФП рецидивувала. Причому відновлення МФЛП у більшості (76,3%) пацієнтів відбулося у перші 7 днів після КВ, із них протягом перших 3 днів – у 61,8%. МФЛП відновилася в межах 7 днів у 100% хворих за наявності щонайменше однієї з чотирьох умов: тривалість пароксизму ФП менше 1 тиждень, розмір ЛП менше 4,0 см, відсутність вираженої серцево-судинної патології та чинників ризику ТЕУ. У разі поєднання всіх чотирьох перелічених ознак МФЛП нормалізувалась у 100% пацієнтів уже через 3 дні. Навпаки, в осіб з ФП тривалістю більше 1 міс на тлі органічної патології міокарда та вираженої супутньої патології і при розмірі ЛП більше 4,5 см через 7 днів після усунення аритмії його механічна функція відновилася менше ніж у половині випадків.

Визначення швидкості трансмітрального кровотоку для оцінки відновлення МФЛП дало змогу відмінити АКТ протягом 3–7 днів після КВ у 91,3% хворих, які отримували еноксапарин. Вони становили 48,1% усіх хворих з відновленим синусовим ритмом. Відразу після

КВ та в період подальшого спостереження рання відміна АКТ не призводила до розвитку ТЕУ. В групі тривалого прийому варфарину після відновлення ритму відзначено 3 епізоди тромбоемболій, що склало 2,17%. Ці ускладнення зафіксовані у вигляді гострого порушення мозкового кровообігу в перші 3 дні після медикаментозного відновлення ритму на фоні прийому антиаритмічних препаратів у терапевтичних дозах, коли рівень міжнародного нормалізованого співвідношення був менше 2,0, що, можливо, і призводило до розвитку ТЕУ.

Висновки

1. Нормалізація швидкості трансмітрального кровотоку за даними ТТехоКГ є надійним критерієм відновлення МФЛП після КВ.

2. Відновлення МФЛП дозволяє проводити безпечну ранню відміну АКТ після успішної КВ порівняно з рекомендованими термінами.

3. На відновлення МФЛП у короткі терміни (3–7 днів) позитивно впливають: тривалість ФП до 1 міс, нормальний розмір ЛП, відсутність вираженої органічної патології міокарда і чинників ризику виникнення ТЕУ.

4. ТП асоціюється з достатньо швидкою (в межах 3–7 днів) нормалізацією МФЛП після ЧСЕКС порівняно з показником у хворих з пароксизмами ФП після ЕІТ.

5. У пацієнтів з ознаками тромбоутворення до КВ відновлення МФЛП проходить повільніше, тому вони потребують тривалої АКТ і після нормалізації ритму.

Список літератури

1. Голухова Е.З., Кочладзе Н.Г., Какучая Т.Т. Современные алгоритмы антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий // *Анн. аритм.* – 2005. – № 2. – С. 75–80.
2. Канорский С.Г., Зингилевский К.Б. Безопасность ранней отмены антикоагулянтной терапии после электрической кардиоверсии фибрилляции предсердий под контролем эхокардиографии // *Вестн. аритмологии.* – 2002. – № 25. – С. 21.
3. Кушаковский М.С., Якубович И.И., Кузьмин А.П. Скорость восстановления сократительной функции левого предсердия после перехода к синусовому ритму у больных с пароксизмами мерцательной аритмии // *Терапевт. арх.* – 1995. – 67 (6). – С. 21–24.
4. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1979–2030.
5. Berger M., Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis // *Amer. J. Cardiology.* – 1998. – Vol. 82. – P. 1545–1547.
6. De Luca I. et al. Pre- and post-cardioversion transesophageal echocardiography for brief anticoagulation therapy with enoxaparin in atrial fibrillation patients: a prospective study with a 1-year follow-up // *Intern. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 102. – P. 447–454.
7. Falk R.H. Management of Atrial fibrillation – radical reform or modest modification? // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347 (23). – P. 1883–1884.
8. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 2370–2375.
9. Golzari H., Cebul R.D., Bahler R.C. Atrial fibrillation: restoration and maintenance of sinus rhythm and indications for anticoagulation therapy // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 125. – P. 31–323.
10. Grim R., Steward W., Arheart D. et al. Left Atrial Appendage «Stunning» After Electrical Cardioversion Atrial Flutter: Ann Attenuated Response Compared With Atrial Fibrillation as Mechanism for Lower Susceptibility to Thromboembolic Events // *J. Am. Col. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 582–589.
11. Grubb N.R., Cuthbert D., Cawood P. et al. Effect of DC shock on serum levels of total creatine kinase mass and troponin T // *Resuscitation.* – 1998. – Vol. 36 (3). – P. 193–199.
12. Harjai K., Mobarek S., Abi-Samba F. et al. Mechanical dysfunction if the left atrial and the left atrial appendage following cardioversion of atrial fibrillation and its relation to total electrical energy used for cardioversion // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 81 (9). – P. 1125–1129.
13. Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D. et al. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344 (19). – P. 1411–1420.
14. Lakshminarayan K., Solid C.A., Collins A.J. et al. Atrial Fibrillation and Stroke in the General Medicare Population: A 10-Year Perspective (1992 to 2002) // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37 (8). – P. 1969–1974.
15. Liang-Miin T., Ting-Hsing C., Jyh-Hong C. Association of Follow-up Change of Left Atrial Appendage Blood Flow Velocity With Spontaneous Echo Contrast in Nonrheumatic Atrial Fibrillation // *Chest.* – 2000. – Vol. 117 (2). – P. 309–314.
16. Rao A.C., Naeem N., John C. et al. Direct current cardioversion does not cause cardiac damage: evidence from cardiac troponin T estimation // *Heart.* – 1998. – Vol. 80 (3). – P. 229–330.
17. Sparks P., Jayaprakash S., Vohra J. Electrical remodeling atrial following paroxysmal and chronic atrial flutter // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1807–1813.
18. Vincenza Snow, Kevin B. Welss, Michael LeFevre et al. the joint AAFP/ACP Panel on atrial fibrillation. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and American College of Physicians // *Annals of Internal Medicine.* – 2003. – Vol. 139. – P. 1009–1017.

Безопасность ранней отмены антикоагулянтной терапии после восстановления ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий под контролем трансторакальной эхокардиографии

М.З. Чередниченко, О.С. Сычев, А.И. Фролов, Н.В. Пелех

РЕЗЮМЕ. После восстановления ритма у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) рекомендуется проводить антикоагулянтную терапию в течение 4 нед для профилактики тромбоэмболических осложнений, связанных с механической дисфункцией левого предсердия (ЛП). Для оценки возможности безопасного сокращения этого периода проведено исследование с участием 134 больных с персистирующей формой ФП. Под контролем восстановления механической функции ЛП при нормализации скорости трансмитрального кровотока по данным трансторакальной эхокардиографии у 48,1% проведена ранняя отмена антикоагулянтной терапии в течение 3–7 дней после кардиоверсии без развития тромбоэмболических осложнений. Отмечено положительное влияние короткой продолжительности ФП, нормального размера ЛП, отсутствия выраженной органической патологии миокарда и факторов риска развития тромбоэмболических осложнений на темп восстановления механической функции ЛП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, механическая функция левого предсердия, антикоагулянтная терапия, скорость трансмитрального кровотока.

Safety of early anticoagulation therapy cancellation after rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation under transthoracic echocardiography control

M.Z. Cherednichenko, O.S. Sichov, A.I. Frolov, N.V. Pelekh

SUMMARY. The post-sinus rhythm recovery patients with atrial fibrillation were recommended to undergo a four-week anticoagulant therapy for preventing thromboembolic events caused by left atrial mechanical dysfunction. For evaluating the possibility of safe shortening of these terms, a study was carried out involving 134 patients with persistent atrial fibrillation. Under control of left atrial mechanical function restoration during transmitral blood flow rate normalization according to transthoracic echocardiography, the authors performed an early anticoagulant therapy cancellation in 48.1% of patients during 3–7 days after cardioversion without developing thromboembolic events. There were positive influences of atrial fibrillation duration shortening, normal left atrial size, and absence of organic myocardial pathology and risk factors of thromboembolic complications in response to the tempo of mechanical left atrial function restoration.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic events, mechanical function of left atrial, anticoagulant therapy, transmitral blood flow rate.

Адреса для листування:

Марина Захарівна Чередниченко
Національний науковий центр «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска»
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5

УДК 616.153.963'915:616.155.2]-092.9

Функциональная морфология тромбоцитов на начальных этапах атерогенной дислипотеидемии

А.С. Гавриш, Е.Н. Порадун, О.Л. Киндзерская

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, Киев

РЕЗЮМЕ

Реакцию тромбоцитарного звена системы гемостаза на атерогенную дислипотеидемию изучали с использованием классической холестериновой модели атеросклероза, воспроизводившегося на кроликах. Морфофункциональное состояние тромбоцитов, их распределение по функциональным классам, адгезивность и изменения активности энзимов, функционально сопряженных с рецепторным аппаратом кровяных пластинок, оценивали по данным люминесцентной, электронной микроскопии и морфометрического анализа. Установлено, что уже в фазе становления моделировавшегося патологического состояния тромбоциты становятся одним из активных источников биологических факторов, формирующих эндотелиальную дисфункцию.

Ключевые слова:

атерогенная дислипотеидемия, тромбоциты.

Любые нарушения гомеостаза провоцируют ответную реакцию тромбоцитарного звена системы гемостаза [6]. Один из наиболее распространенных вариантов подобных сдвигов, атерогенная гиперхолестеринемия (ГХ) – входит в число облигатных факторов атерогенеза, который по существующим представлениям протекает с активным участием тромбоцитов [3, 5]. Однако все еще остается неясным, является их активирование следствием сформировавшейся эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического повреждения сосудистой стенки либо дестабилизация кровяных пластинок возникает уже на самых ранних этапах развития атеросклероза, под воздействием инициировавшей его атерогенной дислипотеидемии, что и определило цель данной работы.

Материалы и методы исследования

Исследовали тромбоциты крови, полученной из краевой вены уха кроликов массой 2,5–3,5 кг, которые в течение 2 нед содержались на диете, включавшей холестерин (0,25 г/кг 1 раз в сутки). Тромбоциты в обогащенной ими после центрифугирования цитратной плазме крови суправитально окрашивали акридиновым оранжевым и исследовали люминесцентно-микроскопически [4]. Адгезивность оценивали по способности осаждаться на силиконизированном стекле [1]. Для электронной микроскопии кровяные пластинки префиксировали растворами 0,4% глутаральдегида или 1% параформальдегида и осаждали центрифугированием при 3000 об/мин (М.И. Васильева, 1982). Цитохимически определяли активность и локализацию аденилатциклазы (АДЦ), фосфодиэстеразы (ФДЭ)

циклических нуклеотидов, моноаминоксидазы (МАО), концентрацию и распределение анионных групп гликозаминогликанов (тест с ферризолеом) [2], а также ионов кальция (Zechmeister, 1979). Для изучения ультраструктуры тромбоцитов материал дофиксировали забуференным 1% раствором OsO₄, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости и заключали в эпоксидные смолы по стандартной прописи. Ультратонкие срезы, полученные на ультрамикротоме LKB-8800, неконтрастированные и контрастированные уранилацетатом и цитратом свинца, исследовали в электронном микроскопе ПЕМ-125К. Морфометрические данные анализировали с помощью статистического пакета Microsoft Excel-XP.

Результаты исследования и их обсуждение

Содержание кроликов на атерогенной диете (0,25 г/кг холестерина 1 раз в сутки) повышает в плазме крови уровень холестерина и триглицеридов, количество которых к концу 2-й недели эксперимента стабилизируется на уровне $10,4 \pm 1,1$ ммоль/л и $9,1 \pm 1,9$ ммоль/л (в контроле соответственно $1,9 \pm 0,1$ и $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л).

При люминесцентно-микроскопическом исследовании установлено достоверное снижение процентного содержания неактивированных тромбоцитов и рост количества их активированных и дегранулированных форм, а также свободно циркулирующих в крови комплексов кровяных пластинок (табл. 1). В большинстве наблюдений заметно возрастало присутствие тромбоцитов с зеленым свечением вследствие увеличения в них содержания норадrenalина.

Таблиця 1

Распределение тромбоцитов по функциональным классам при ГХ по данным люминесцентной микроскопии (%)

Показатель	Контрольная группа	ГХ
Неактивированные	86,5±1,4	57,0±7,4*
Активированные	9,3±1,3	29,0±6,7*
Дегранулированные	2,7±0,2	7,4±0,4*
Агрегированные	1,5±0,2	6,6±1,1*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – достоверно по сравнению с контролем.

Повышение реактивности тромбоцитов подтверждается состоянием их ультраструктуры. Кровяные пластинки существенно различались электронной плотностью цитоплазмы, что свидетельствовало об их ускоренном износе и старении (рис. 1).

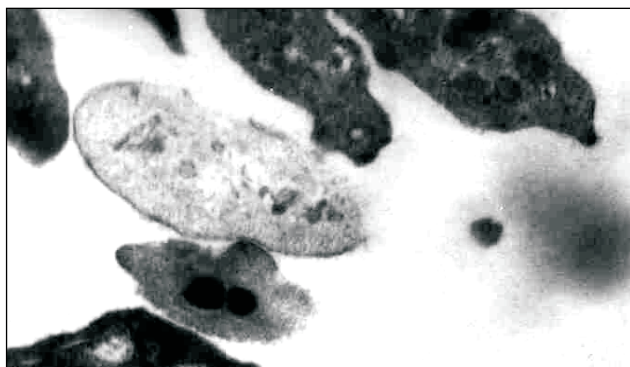


Рис. 1. Различная электронно-оптическая плотность тромбоцитов. Ув. 20 000

Усиление катаболических процессов, приводившее к появлению в части кровяных пластинок парциальных некрозов, сопровождалось увеличением количества вторичных лизосом. Активированные тромбоциты образуют полиморфные псевдоподии, в их центральной зоне отмечается формирование компактного гранулмера, предшествующее дегрануляции. Ускоренное элиминирование из периферической крови необратимо активированных, подвергающихся дегрануляции и агрегированных тромбоцитов сопровождается появлением в ней мегатромбоцитов, что указывает на компенсаторно ускоренное обновление популяции этих форменных элементов (табл. 2).

У большинства кровяных пластинок гликокаликса появились микрзоны повышения или снижения электронно-оптической плотности, отмечались значительные колебания его толщины, а при реакции с ферризолема количества в нем свободных анионных групп гликозаминогликанов и сиаловых кислот, обусловленные явлениями дезинтеграции или блокадой некомпенсированных отрицательных зарядов контрионами. В отдельных случаях наблюдалось зональное рассеивание вещества гликокаликса с обнажением плазмолеммы, повышающее ее доступность для дестабилизирующих факторов, появляющихся в крови при ГХ (рис. 2). Характерным вариантом изменений гликокаликса тромбоцитов экспериментальных животных было также появление рыхлых слабоосmioфильных наслоений, которые практически не реагировали с ферризолема, в одних случаях они образовывали локальные депозиты, в

Таблиця 2

Распределение тромбоцитов по функциональным классам при экспериментальной ГХ по данным электронной микроскопии (%)

Тромбоциты	Контрольная группа	ГХ
Неактивированные	86,3±0,9	58,9±1,3*
Активированные обратимо	3,7±0,7	10,0±0,7*
Активированные необратимо	3,4±0,7	18,3±0,7*
Дегранулированные	2,6±0,4	8,1±0,7*
Агрегированные обратимо	4,0±0,4	19,8±4,3*
Агрегированные необратимо	5,0±0,5	53,9±4,1*
Мегатромбоциты	–	0,5±0,1*

других – покрывали всю поверхность кровяной пластинки, изолируя ее от окружающей среды. При реакции холестерин-дигитонин в плазматической мембране части тромбоцитов, независимо от их морфофункционального состояния, выявлялись локальные утолщения, соответствующие зонам избыточного насыщения холестерином, над которыми, как правило, наблюдались рарификация, а иногда и полная диссоциация гликокаликса.

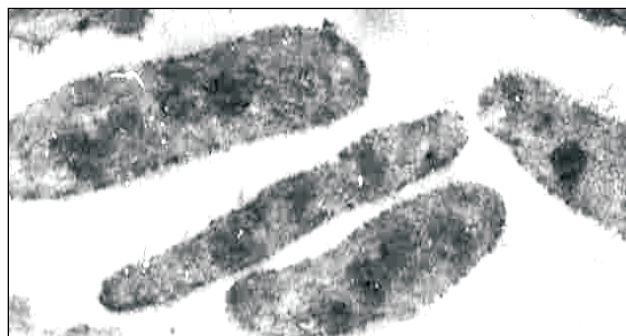


Рис. 2. Поверхностные изменения гликокаликса неактивированного тромбоцита при 2-недельной ГХ (тест с ферризолема). Ув. 30 000

Модификация гликокаликса и плазматической мембраны сопровождалась изменениями активности ассоциированных с ней ферментов. У части тромбоцитов электронно-плотный осадок, маркирующий активность АДЦ, приобретал вид прерывистых мелкогранулярных отложений, более неравномерных, чем в контроле. Изменения более выражены при активировании кровяных пластинок (рис. 3). В отличие от АДЦ активность ФДЭ повышалась. Мелкоглыбчатые отложения маркера обнаруживались как на плазмолемме, так и в цитоплазматическом матриксе не только активированных, но и большинства неактивированных тромбоцитов (рис. 4). Активность щелочной фосфатазы также заметно возрастала. Продукт реакции четко контрастировал плазматическую мембрану практически по всей ее поверхности. Зоны отсутствия специфического маркирования при этом тесте отмечались лишь у активированных кровяных пластинок.

Независимо от функционального класса тромбоцитов активность АТФазы на их плазмолемме снижалась, тогда как у активированных кровяных пластинок интенсивность ее специфического контрастирования при выявлении АТФазы заметно усиливалась.

Среди других инициированных атерогенной дислипид-

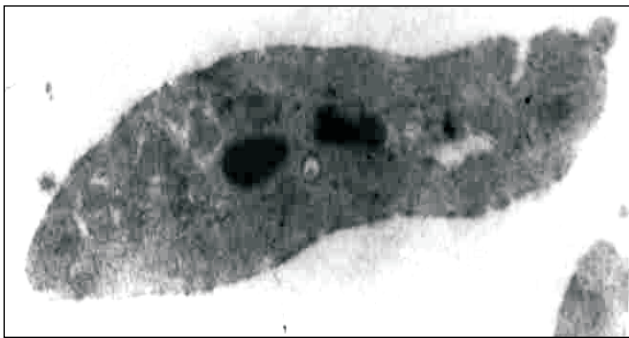


Рис. 3. Прерывистое маркирование плазмолеммы тромбоцита при реакции на АДЦ (ГХ). Ув. 35 000

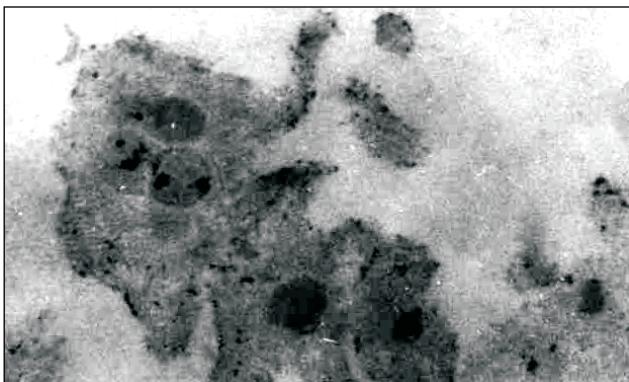


Рис. 4. Многочисленные мелкоглыбчатые отложения продукта реакции при выявлении ФД в цитоплазме, α -гранулах и на плазмолемме тромбоцитов (ГХ). Ув. 40 000

протеидемией особенностей ультраструктуры тромбоцитов часто отмечалось неравномерное дилатирование элементов ПВС, обусловленное хроническим раздражением (рис. 5).

Состояние вялотекущего экзоцитоза сопровождалось повышением активности щелочной фосфатазы и АДЦ, усилением интенсивности реакции при выявлении ионов кальция с распределением маркерного осадка в виде относительно равномерного пылеватого слоя на соответствующих мембранах. При этом активность ФДЭ оставалась такой же, как и у животных контрольной группы.

Среднее количество α -гранул в тромбоцитах экспериментальных животных по сравнению с контролем достоверно снижалось, а их электронная плотность заметно варьировала даже в пределах одной кровяной пластинки. Матрикс органелл нередко подвергался гомогенизации, а площадь субмембранных электронно-плотных участков уменьшалась (см. рис. 5). При выявлении АДЦ мембрана α -гранул контрастировала с той же интенсивностью, что и в контроле, в то время как активность ФД заметно возрастала. Множественные локусы мелкоглыбчатых отложений электронно-плотного продукта реакции встречались в матриксе органелл не только активированных, но и неактивированных тромбоцитов, свидетельствуя об усилении катаболизма циклического аденозинмонофосфата (см. рис. 4). Содержание ионов кальция на мембранах α -гранул также возрастало, причем повышенная интенсивность специфического маркирования отмечалась на мембранах и неактивированных тромбоцитов.

Среднее содержание плотных телец в кровяных пластинках не отличалось от контроля, однако при этом встре-

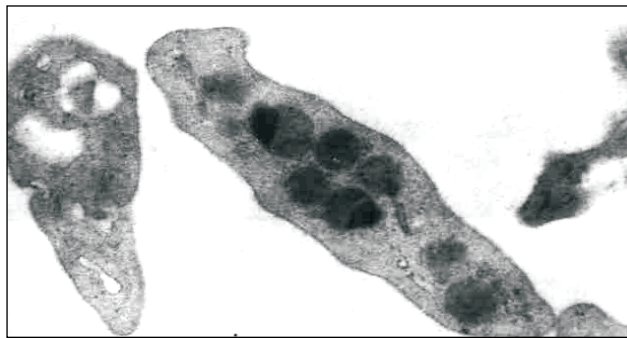


Рис. 5. Дилатация элементов ПВС, гомогенизация и перераспределение электронно-плотного содержимого α -гранул в тромбоцитах кроликов с ГХ. Ув. 26 000

чались тромбоциты как со значительно возросшим, так и с уменьшенным количеством этих органелл. Характерным было также значительное (в 1,5–2 раза) снижение объема электронно-плотной сердцевинной части плотных телец (рис. 6). Как и у α -гранул, на мембранах плотных телец повышалась концентрация ионов кальция, причем в активированных пластинках в большей степени, чем в неактивированных, а также возрастала активность МАО.

Содержание и распределение гликогена в неактивированных тромбоцитах экспериментальных животных, как правило, не отличалось от нормы. Однако при дестабилизации кровяных пластинок гликогеновые пакеты часто обнаруживались и в формируемых ими массивных псевдоподиях с широкими основаниями. Объем митохондрий увеличивался, что часто сопровождалось просветлением матрикса этих органелл. Реакция на МАО в них была интенсивнее, чем у интактных животных.

Обусловленные атерогенной дислипидопротеидемией морфофункциональные изменения повышают адгезивность тромбоцитов. Способность кровяных пластинок осаждаться на инородной поверхности (силиконизированном стекле) достоверно возрастает, что в отличие от контроля сопровождается появлением на ней тромбоцитарных агрегатов.

Таким образом, результаты выполненных исследований свидетельствуют о существенном влиянии дислипидопротеидемии, стабилизирующейся ко 2-й неделе атерогенной диеты, поддерживающей кровяные пластинки экспериментальных животных в состоянии хронического раздражения. Манифестными изменениями нарушения морфо-

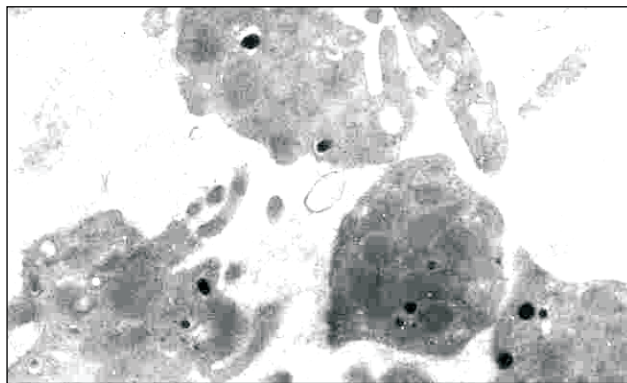


Рис. 6. Колебание объема электронно-плотной сердцевинной части плотных телец при ГХ. Ув. 20 000

функционального состояния тромбоцитов являются достоверное увеличение их активированных, дегранулированных форм и тромбоцитарных агрегатов при сокращении доли малоизмененных тромбоцитов; резкие колебания электронной плотности цитоплазмы кровяных пластинок, обусловленные их ускоренным износом и компенсаторное увеличение выхода в кровоток мегатромбоцитов; повреждения гликокаликса, покрывающего насыщаемую холестерином плазмолемму; изменения активности структурно и функционально ассоциированных с ней энзимов; усиление секреторной функции тромбоцитов по типу вялотекущего экзоцитоза, снижение количества и гомогенизация матрикса α -гранул, уменьшение объема электронно-плотной осмиофильной сердцевины плотных телец. При этом ингибированию АДЦ и АТФазы сопутствуют колебания концентрации ионов кальция на соответствующих мембранных структурах тромбоцитов, а также повышение активности щелочной фосфатазы и ФДЭ, которая активируется и в матриксе α -гранул.

Наряду с этим в кровяных пластинках отмечаются изменения, направленные на поддержание их морфофункциональной стабильности и, в частности, ограничение уровня Ca^{2+} на плазмолемме неактивированных тромбоцитов, повышение активности АДЦ на мембранах ПВС при ее менее заметных изменениях у ФДЭ. Кумулирование норадреналина и увеличение размеров митохондрий с активированием МАО в этих органеллах и в плотных тельцах свидетельствуют также об усилении гомеостатической функции тромбоцитов. Тем не менее недостаточность адаптационных механизмов приводит к снижению стабильности тромбоцитарного звена гемостаза перифе-

ческой крови. Тромбоциты, перманентно пребывающие в состоянии вялотекущего экзоцитоза, становятся источником комплекса биологически активных веществ, мишенью которых оказываются как сами кровяные пластинки, так и другие форменные элементы крови – носители и источник протеаз, фосфатаз, бактерицидных катионных белков, свободных радикалов и других системных медиаторов воспаления, а также сосудистый эндотелий, подвергающийся взаимопотенцирующимся воздействиям всей совокупности данных факторов уже на относительно ранних этапах проатерогенной дислипидотеидемии, активно подключаясь к обусловленным этим эндотелиотропным факторам.

Список литературы

1. Васильева Е.Ю., Орлов В.Н., Васильева М.И. Оценка состояния тромбоцитов при остром инфаркте миокарда // Кардиология. – 1983. – № 7. – С. 43–47.
2. Гайер Г. Электронная гистохимия (Пер. с нем.). – М.: Мир, 1974. – 488 с.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения (Руководство для врачей). – СПб: Питер Ком, 1999. – 512 с.
4. Ладный А.И., Кондаков И.К., Ермакович И.И. Экспресс-метод оценки морфофункционального состояния тромбоцитов // Лаб. дело. – 1988. – № 2. – С. 27–29.
5. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Х.: Торсинг, 2000. – 432 с.
6. Deepak L., Eric J. Topol. Научные и клинические достижения антитромбоцитарной терапии // Практична ангіологія. – 2006. – № 1 (02). – С. 42–50.

Функціональна морфологія тромбоцитів на початкових етапах атерогенної дисліпопротеїдемії

О.С. Гавриш, О.М. Порадун, О.Л. Кіндзерська

РЕЗЮМЕ. Реакцію тромбоцитарної ланки системи гемостазу на атерогенну дисліпопротеїдемію вивчали з використанням класичної холестеринової моделі атеросклерозу, який відтворювали на кролях. Морфофункціональний стан тромбоцитів, їхній розподіл за функціональними класами, адгезивність та зміни активності ензимів, функціонально пов'язаних з рецепторним апаратом кров'яних пластинок, оцінювали за даними люмінесцентної, електронної мікроскопії та морфометричного аналізу. Визначено, що вже у фазі становлення патологічного стану, який моделювали, тромбоцити стають одним з активних джерел біологічних чинників, які формують ендотеліальну дисфункцію.

Ключові слова: атерогенна дисліпопротеїдемія, тромбоцити.

Functional morphology of thrombocytes on the initial stages of atherogenic dyslipoproteinemia

O.S. Gavrish, O.M. Poradun, O.L. Kindzerska

SUMMARY. Reactions of the platelet link of homeostasis system on the atherogenic dyslipoproteinemia were studied using classic cholesterol model of atherosclerosis in rabbits. Evaluation of the morpho-functional condition of platelets, their distribution by functional classes, adhesiveness and enzyme activity changes was made according to the luminescent, electronic microscopy and morphometric analysis data. It has been found that platelets become one of the active sources of the biological determinants causing endothelial dysfunction already in the phase of model-based pathological condition formation. **Key words:** atherogenic dyslipoproteinemia, platelets.

Адрес для переписки:

О.Л. Кіндзерська

Национальный научный центр «Институт кардиологии
им. акад. Н.Д. Стражеско» АМН Украины
г. Киев, ул. Народногo ополчения 5

УДК 612.671.371:616.831-005+616.12-008.331.1

Особливості структурно-функціонального стану серця та системної гемодинаміки у хворих старшого віку, які перенесли ішемічний інсульт на тлі артеріальної гіпертензії, залежно від локалізації вогнища ураження

В.Є. Кондратюк

Державна установа «Інститут геронтології АМН України», Київ

РЕЗЮМЕ

З метою вивчення особливостей структурно-функціонального стану серця та системної гемодинаміки за допомогою доплерокардіографії, векторкардіографії та ЕКГ високого підсилення обстежено 85 хворих, 38 з яких перенесли ішемічний інсульт у басейні лівої середньої мозкової артерії (ЛСМА), 23 – правої середньої мозкової артерії (ПСМА) і 24 – у вертебробазиллярному басейні (ВББ). Середній вік хворих становив $62,7 \pm 1,0$ року. У хворих старшого віку після інсульту виявлено залежність між локалізацією вогнища ураження і частотою реєстрації пізніх потенціалів шлуночків: у пацієнтів з локалізацією ураження у ВББ вірогідно менше, ніж в обстежених з локалізацією в ЛСМА та ПСМА (41,5% проти відповідно 76,3 та 60,9%). У хворих групи ВББ у порівнянні з пацієнтами з півкульною локалізацією вогнища ураження виявлено менш виражене порушення електричної гомогенності міокарда, що асоціюється з нижчим рівнем загального периферичного судинного опору, менш вираженим порушенням діастолічної функції ЛШ і збереженою біоелектричною активністю міокарда передсердь і шлуночків.

Ключові слова:

ішемічний інсульт, ЕКГ високого підсилення, біоелектрична активність міокарда.

Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) та його ускладнення залишаються основними причинами значної інвалідизації та високої смертності населення в світі. Останніми роками все більш актуальним є налагодження інтеграційних процесів у клінічній медицині. Комплексне використання результатів досліджень у кардіоневрології розширило наші знання щодо патогенезу, лікування та профілактики ішемічного інсульту (ІшІ). Використання новітніх діагностичних методів (дуплексне сканування, доплерокардіографія, транскраніальна доплерографія) дало можливість оцінити характер і ступінь зв'язків між кардіальною та церебральною патологією [8, 11, 18]. Показано, що у хворих літнього віку із залишковими явищами ГПМК (ЗЯГПМК) спостерігається більша залежність мозкового кровотоку

від насосної функції серця та гемодинамічної структури артеріальної гіпертензії (АГ), ніж у пацієнтів з її неускладненою формою [4]. В свою чергу у хворих середнього віку, які перенесли ІшІ в басейні правої середньої мозкової артерії (ПСМА), більш виражені порушення мозкового кровотоку, ніж у пацієнтів з ІшІ у басейні лівої середньої мозкової артерії (ЛСМА), зумовлені істотними порушеннями центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки [5]. Натомість, менше уваги приділяється механізмам впливу мозкової патології, зокрема ГПМК, на функціональні можливості серця. Доведено, що гострий період ІшІ асоціюється з порушенням гуморальної регуляції міокарда, яке призводить до змін адренергічного апарату і посиленню переокислення ліпідів мембран кардіоміоцитів. Це зумовлює підвищення рівня

катехоламінів у міокарді, зменшення щільності та чутливості бета-рецепторів кардіоміоцитів, що спричиняє структурно-функціональні порушення їхніх мембран та високий ризик розвитку порушень ритму серця [1, 2, 14]. Порушення електрогенезу міокарда підтверджується виявленням змін на стандартній ЕКГ. Погіршення реполяризації ЛШ характеризується подовженням інтервалу $Q-T$, депресією сегмента ST , інверсією зубця T і аномалією зубця U , частота реєстрації яких найвища за субарахноїдального крововиливу (60–70%) і нижча – за ІшІ (15–30%) [7, 16, 22]. Гострі мозкові катастрофи можуть призвести до злоскісних аритмій та раптової аритмогенної смерті у 6% пацієнтів [21]. Останнім часом увага вчених прикута до острівцевої частини головного мозку, який може детермінувати розвиток серцевих аритмій і раптову смерть [10]. Клінічно та експериментально доведено, що серцеві ускладнення при ГПМК супроводжуються порушенням вегетативної регуляції його діяльності – зниженням варіабельності серцевого ритму [15, 19, 20]. Встановлено, що розвиток ІшІ в правій гемисфері асоціюється з більш вираженою активацією симпатичної нервової системи, ніж за локалізації вогнища у лівій півкулі [12, 13, 17]. Роботи щодо вивчення кардіocereбральних взаємовідношень стосувалися більшою мірою найгострішого та гострого періодів ГПМК. При цьому не оцінювали біоелектричну активність міокарда (БАМ) і, зокрема, його електричну гомогенність та їхній зв'язок із порушеннями структурно-функціонального стану серця, тим більше з урахуванням локалізації вогнища ураження мозку в реабілітаційний період. Вирішення цих питань поглибить наші знання щодо механізмів розвитку ускладнень, які виникають у відновний період ІшІ.

Мета дослідження – вивчення особливостей системної гемодинаміки, структурно-функціонального стану та БАМ у хворих старшого віку, які перенесли інсульт, залежно від локалізації вогнища ураження, у відновний період.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 85 пацієнтів з ГХ, які перенесли ГПМК: у басейні ЛСМА – 38 (21 чоловіків і 17 жінок), ПСМА – 23 (11 чоловіків і 12 жінок), а також у ВББ – 24 (11 чоловіків і 13 жінок) у ранній та пізній відновний період. Середній вік хворих становив $63,4 \pm 1,4$; $64,6 \pm 2,0$ і $59,9 \pm 2,2$ року відповідно при ІшІ в ЛСМА, ПСМА і ВББ. Середня тривалість ГХ складала відповідно $9,7 \pm 1,2$; $13,9 \pm 2,0$ і $10,7 \pm 1,6$ року. Діагноз ІшІ встановлювали відповідно до класифікації судинних уражень мозку та верифікували за допомогою нейровізуальних методів (комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії).

У дослідження не включали пацієнтів з: важкою серцевою недостатністю (III–IV ФК за NYHA), вадами серця, онкологічними, ендокринними, гематологічними, запальними, імунними, інфекційними, бронхолегеневими захворюваннями, гострим інфарктом міокарда, печінковою або нирковою недостатністю, порушеннями серцевого ритму, а також з психічними розладами.

Усім хворим проводили: офісне вимірювання артеріального тиску (АТ) систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ), ЕКГ високого підсилення (ЕКГ ВП), вектор-електрокардіографію (ВКГ), доплерехокардіографічне (доплерехоКГ) дослідження на апараті Versa («Siemens», Німеччина) у стані спокою за загальноприйнятою методикою, а також вимірювали масу тіла, об'єми талії (ОТ) та стегон (ОС) і розраховували їхнє співвідношення (ОТ/ОС).

Вимірювали АТ ртутним сфігмоманометром уранці (з 8.00 до 10.00) відповідно до рекомендацій Американської асоціації кардіологів. Розраховували АТ: пульсовий (ПАТ) і середньоемодинамічний (Сер. АТ).

Під час доплерехоКГ визначали: кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний розмір ЛШ, товщину міжшлуночкової (МШП) та задньої стінки (ЗС) ЛШ, швидкість розслаблення (V_p) ЗС у фазу швидкого діастолічного наповнення, розміри лівого передсердя (ЛП). Розраховували індекси сферичності ЛП і ЛШ у систолу та діастолу (ІСЛПс, ІСЛПд і ІСЛШс, ІСЛШд) як співвідношення коротковісвого діаметра даних камер серця до довговісвого діаметра; показники інтракардіальної гемодинаміки: кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний об'єм (КСО і КДО), масу міокарда (ММ) ЛШ за методикою Penn, об'ємно-масове співвідношення КДО/ММ (КДО/ММЛШ) і відношення товщини стінок ЛШ до розміру його порожнини в діастолу (ІР). Величини КДО, КСО, ЛП і ММЛШ співвідносили до площі поверхні тіла, розраховуючи ІКДО, ІКСО, ІЛП, ІММ ЛШ. Критерієм ГЛШ була величина ІММ ЛШ, яка перевищувала 125 г/м^2 . Визначали параметри системної гемодинаміки: ударний (УО) і хвилинний об'єм крові (ХОК), відповідні їм індекси – ударний (УІ) і серцевий (СІ) індекси, загальний периферичний судинний опір (ЗПСО), загальний еластичний опір артеріальної системи (Ео). Розраховували показники скорочувальної функції серця – фракцію викиду (ФВ), а також діастолічної функції ЛШ (ДФЛШ): при аналізі трансмітрального потоку визначали максимальну швидкість раннього (Е) і пізнього (А) наповнення ЛШ та їхнє співвідношення (Е/А), час сповільнення піка Е (ДТ) і час ізовольомічного розслаблення ЛШ (IVRT). Для виключення впливу частоти серцевих скорочень (ЧСС) на показники ДТ і IVRT їхні величини співвідносили до інтервалу $R-R$ – відповідно $ДТ/R-R$ і $IVRT/R-R$. Також розраховували міокардіальний стрес (МС), споживання міокардом кисню (СМК).

ВКГ виконували на апараті Megacart («Siemens»), реєструючи її у трьох взаємно перпендикулярних площинах – горизонтальній, правій сагітальній і фронтальній (відповідно Н, Rs і F) за Synt. Frank. Отримували величини максимальних векторів петель P , T і QRS (MV P , MV T і MV QRS) у кожній з площин і сумарну (Sum): (Sum MV P , Sum MV T і Sum MV QRS), а також кутів відхилення MV петель P , T і QRS як в окремих площинах, так і сумарних.

За допомогою ЕКГ ВП, яку виконували на тому самому апараті, реєстрували ранні та пізні потенціали передсердь і шлуночків (РПП і ППП і РППШ та ПППШ).

Розраховували показники (для шлуночків): тривалість фільтрованого комплексу *QRS* (відповідно *DFQRS*, мс); середньоквадратичну амплітуду перших (*RMS40e*) і останніх (*RMS40l*) 40 мс комплексу *QRS*; тривалість низькоамплітудних (40 мкВ) сигналів на початку (*LAS40e*) та у кінці (*LAS40l*) комплексу *QRS*; (для передсердь) тривалість фільтрованої хвилі *P* (*DFiP*, мс), середньоквадратичну амплітуду частотного спектра перших (*RMS20e*) та останніх (*RMS20l*) 20 мс хвилі *P*; тривалість низькоамплітудних (5 мкВ) сигналів на початку (*D5e*) та у кінці (*D5l*) хвилі *P*. Критеріями РПП і ППП вважали: *DFQRS* > 120 мс, *RMS40* < 20 мкВ, *LAS40* > 38 мс [9]. Як наявність РПП і ППП використовували такі порогові: *DFiP* ≥ 120 мс, *RMS20* < 3,5 мкВ, *D5* > 15 мс [6]. Збільшення тривалості *FiP* в поєднанні з пороговими значеннями *RMS20* чи *D5* розцінювали як їхню наявність.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0 на комп'ютері Pentium. Розраховували середні величини (*M*), їхні середні стандартні похибки (*m*) та достовірний 95% інтервал. Для виявлення зв'язку між показниками використовували коефіцієнт кореляції (*r*) Пірсона. Достовірність відмінності оцінювали параметричним (за *t*-критерієм Ст'юдента для парних вимірювань) і непараметричним методами (χ^2 Пірсона).

Результати дослідження та їх обговорення

Під час аналізу тривалості реабілітаційного періоду виявлено тенденцію до його збільшення у хворих групи ПСМА у порівнянні з пацієнтами групи ВББ (відповідно 39,8 ± 11,3 проти 22,8 ± 7,8 міс; *p* < 0,1) без достовірної різниці з аналогічним показником у хворих групи ЛСМА

(27,4 ± 6,4 міс). В обстежених з ЗЯГПМК відзначено підвищений рівень офісного АТ. Вірогідної різниці в значеннях рівнів САТ, ДАТ, СерАТ і ПАТ між хворими з різною локалізацією вогнища ураження не виявлено (табл. 1). Також не визначено достовірної різниці середньогрупових величин ХОК у пацієнтів, які перенесли ІшІ в басейні ЛСМА, ПСМА і ВББ, що підтверджується майже однаковою кількістю хворих з нормокінетичним типом кровообігу (СІ від 2,2 до 3,5 л/хв·м²): відповідно 25 (65,8%), 16 (69,6%) і 19 (79,2%). У свою чергу рівень ЗПСО у пацієнтів із ЗЯГПМК у ВББ нижче на 14,7% (*p* < 0,05) порівняно зі значеннями показника у хворих із ЗЯГПМК з локалізацією вогнища у басейні ПСМА (див. табл. 1). Це може свідчити про менш виражене порушення пружно-еластичних характеристик великих артерій у хворих, які перенесли ІшІ у ВББ. Слід зазначити, що антропометричні показники у пацієнтів з ГХ та ЗЯГПМК з локалізацією вогнища ураження у різних судинних басейнах достовірно між собою не відрізнялися.

У пацієнтів старшого віку із ГХ та ЗЯГПМК у порівнюваних групах не виявлено вірогідної різниці у величинах розмірів лівих камер серця (табл. 2). Під час аналізу структурних показників ЛШ виявлено, що у пацієнтів із ЗЯГПМК та локалізацією вогнища у басейні ПСМА розмір його ЗС менше, ніж у хворих після інсульту групи ЛСМА на 6,1% (*p* < 0,05) за відсутності достовірної різниці з відповідним показником у хворих групи ВББ. На відміну від цього товщина МШП у пацієнтів досліджуваних груп не відрізнялась. Кількість пацієнтів з ГХ та ЗЯГПМК із наявністю ГЛШ серед груп ЛСМА, ПСМА і ВББ достовірно не відрізнялася, складаючи відповідно 34 (89,5%), 21 (91,3%) і 19 (79,2%), але нормаль-

Таблиця 1

Параметри системної гемодинаміки та антропометричні дані у пацієнтів з ГХ та ЗЯГПМК залежно від локалізації вогнища ураження (*M* ± *m*)

Показник	Локалізація вогнища		
	ЛСМА (n=38)	ПСМА (n=23)	ВББ (n=24)
Офіс. САТ, мм рт. ст.	146,32 ± 2,20	152,17 ± 2,41	150,21 ± 2,70
Офіс. ДАТ, мм рт. ст.	86,05 ± 1,40	89,57 ± 1,72	85,63 ± 1,71
Офіс. Сер. АТ, мм рт. ст.	106,14 ± 1,54	110,44 ± 1,72	107,15 ± 1,66
Офіс. ПАТ, мм рт. ст.	60,26 ± 1,57	62,61 ± 2,08	64,58 ± 2,71
ЧСС, хв ⁻¹	70,60 ± 1,86	66,86 ± 2,28	71,05 ± 2,08
ХОК, л/хв	5,46 ± 0,20	5,27 ± 0,26	5,83 ± 0,19
УО, мл	77,82 ± 2,43	78,87 ± 2,86	82,96 ± 2,77
ЗПСО, кПа·с·л ⁻¹	164,27 ± 7,32	176,41 ± 9,07	150,54 ± 5,56 [#]
СІ, л/хв·м ²	2,93 ± 0,11	2,80 ± 0,13	3,12 ± 0,11
УІ, мл/м ²	41,78 ± 1,41	41,93 ± 1,43	44,36 ± 1,61
Е ₀ , кПа·м ⁻⁷	166,69 ± 8,58	165,26 ± 8,41	162,30 ± 6,20
ІМТ, кг/м ²	24,86 ± 1,68	26,22 ± 2,25	22,02 ± 2,08
ОТ/ОС, ум. од.	0,92 ± 0,01	0,92 ± 0,01	0,89 ± 0,02

Примітка: [#] – вірогідність порівняно зі значеннями показників у хворих з ЗЯГПМК з локалізацією вогнища ураження у басейні ПСМА (*p* < 0,05).

ну геометрію ЛШ в останній групі виявляли достовірно частіше – у 5 (20,8%) пацієнтів за відсутності її у хворих з півкульною локалізацією вогнища ураження. В свою чергу ступінь ГЛШ, а також значення показників, які характеризують зміни геометрії камери ЛШ (ІР, КДО/ММ ЛШ), в обстежених вірогідно не відрізнялись. Слід зазначити, що перенесення мозкової катастрофи істотно не вплинуло на скорочувальну функцію ЛШ. Так, значення ФВ ЛШ зберігалися на нормальному рівні у обстежених, при цьому також була відсутня достовірна різниця між величинами показників СМК і МС. Тривала компенсаторна реакція серця на ІшІ не минає без негативних наслідків на міокард, що виявляється збільшеного порушенням ДФЛШ. У найменшому ступені функція розслаблення ЛШ порушена у хворих із ЗЯГПМК з локалізацією вогнища ураження у ВББ, в яких величина Е/А (головний маркер діастолічної дисфункції ЛШ) на 24,7% більше, ніж у хворих групи ПСМА ($p<0,05$) (див. табл. 2). В останніх одним із чинників більш вираженого порушення ДФЛШ є гіпертрофія ЗС ЛШ.

Неврологам відомо, що ураження різних судинних басейнів головного мозку супроводжуються відповідними сенсорно-моторними неврологічними порушеннями. В свою чергу і надалі залишаються нез'ясованими питання впливу локалізації вогнища ураження на порушення БАМ.

Порушення електрогенезу міокарда можна оцінити за допомогою ВКГ, інформативність якої доведено для діагностики патологічних станів серця. У пацієнтів, які перенесли інсульт, зміни розміру та геометрії ЛП асоціюються зі збільшенням БАМ передсердь. Здебільшого це відбувається у хворих із ЗЯГПМК з локалізацією вогнища у ВББ, у яких виявлено збільшення MV у горизонтальній площині та тенденцію до збільшення сумарного MV передсердної петлі (Р-петля) у порівнянні з аналогічними параметрами в осіб, які перенесли інсульт з локалізацією вогнища ураження у басейні ЛСМА, відповідно на 19,3% ($p<0,05$) та 16,5% ($p<0,1$) за відсутності вірогідної різниці зі значеннями показників MV Р-петлі у хворих групи ПСМА (табл. 3).

При аналізі показників петлі деполіризації шлуночків у хворих групи ВББ відзначено збільшення величини MV шлуночкової петлі ВКГ в усіх площинах: горизонтальній, правій сагітальній і найбільшою мірою – у фронтальній, а також сумарного в порівнянні з показниками групи пацієнтів ПСМА, відповідно на 8,0; 6,9; 15,4 і 10,0% (усі $p<0,05$) (див. табл. 3). Для хворих після інсульту з вертебробазиллярною локалізацією ураження характерне збереження високого рівня БАМ. У пацієнтів групи ПСМА виявлено різноспрямовані ефекти: більш низький рівень БАМ шлуночків асоціюється з гіпертрофією ЗС ЛШ, що може свідчити про «неповноцінність» ГЛШ (більшої кількості неміоцитарних елементів). Також виявлено тенденцію до збільшення на 13,6% значення сумарного MV петлі реполяризації шлуночків у хворих групи ВББ в порівнянні з показником у пацієнтів групи ПСМА.

Необхідно зазначити відсутність вірогідних відмінностей кутів відхилення MV P, QRS і T петель як в окремих площинах, так і сумарних.

Таблиця 2

Параметри структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з ГХ та ЗЯГПМК залежно від локалізації вогнища ураження ($M\pm m$)

Показник	Локалізація вогнища		
	ЛСМА (n=38)	ПСМА (n=23)	ВББ (n=24)
ІКДО, мл/м ²	70,68±2,52	70,12±2,71	72,98±2,84
ІКСО, мл/м ²	28,90±1,55	28,19±1,53	28,62±1,54
ІПП, см/м ²	2,32±0,05	2,24±0,06	2,22±0,07
ІСЛПд, ум. од.	0,75±0,02	0,74±0,02	0,75±0,03
ІСЛПс, ум. од.	0,81±0,03	0,74±0,02	0,80±0,04
ІСЛШд, ум. од.	0,68±0,01	0,66±0,02	0,66±0,02
ІСЛШс, ум. од.	0,67±0,02	0,65±0,02	0,65±0,02
МШП, см	1,26±0,03	1,30±0,04	1,22±0,04
ЗС, см	1,06±0,02	1,14±0,03*	1,07±0,03
ММ ЛШ, г	292,07±10,37	314,92±15,86	297,11±16,59
ІММ ЛШ, г/м ²	156,08±5,21	165,70±6,30	157,64±8,23
КДО/ ММ ЛШ, ум. од.	0,46±0,01	0,43±0,02	0,48±0,02
ІР, ум. од.	0,45±0,01	0,47±0,01	0,43±0,01
ФВ, %	59,70±1,10	60,15±0,92	61,14±1,01
Е/А, ум. од.	0,82±0,05	0,77±0,05	0,96±0,07 [#]
ДТ/RR, ум. од.	205,67±8,02	199,52±9,15	205,23±12,18
IVRT/RR, ум. од.	113,26±4,14	108,73±5,63	108,67±4,60
V _p , м/с	0,047±0,001	0,046±0,001	0,049±0,001
СМК, ум. од.	149,29±4,22	147,95±6,29	146,07±6,22
МС, мм рт. ст./м ²	138,91±5,02	150,64±5,78	148,22±4,98

Примітки. Тут і в табл. 3:

1. * – вірогідність порівняно зі значеннями показників у хворих з ЗЯГПМК з локалізацією вогнища у басейні ЛСМА ($p<0,05$);
2. # – вірогідність порівняно зі значеннями показників у хворих з ЗЯГПМК з локалізацією вогнища у басейні ПСМА ($p<0,05$).

Отже, відсутність достовірної різниці у величинах розмірів камер лівих відділів серця та ступеня ГЛШ між досліджуваними групами супроводжується більш високим рівнем БАМ передсердь і шлуночків, а також менш значним порушенням ДФЛШ у хворих групи ВББ, що можна пояснити більш високими компенсаторними можливостями ЛП і ЛШ з відповідним метаболічним забезпеченням у останніх.

Нами вже доведено, що більш виражені порушення ЕКГ ВП діагностують у хворих із ЗЯГПМК в порівнянні з показником у пацієнтів з неускладненою АГ [3]. Аналіз даних, отриманих при вивченні електрофізіологічних властивостей міокарда передсердь у хворих, які перенесли інсульт, свідчить про відсутність вірогідної різниці амплітудно-часових параметрів між особами обстежених

Таблиця 3

Показники максимальних векторів петель ВКГ у хворих старшого віку з ГХ та ЗЯГПМК залежно від локалізації вогнища ураження ($M \pm m$)

Вид петлі		Басейн	Площина			
			H	Rs	F	Sum
MV петель, мВ	P	ЛСМА (n=38)	0,083±0,005	0,109±0,007	0,123±0,008	0,315±0,019
		ПСМА (n=23)	0,093±0,006	0,114±0,008	0,136±0,008	0,342±0,021
		ВББ (n=24)	0,099±0,006*	0,124±0,009	0,144±0,011	0,367±0,026
	QRS	ЛСМА (n=38)	1,414±0,077	1,285±0,092	1,316±0,088	4,015±0,234
		ПСМА (n=23)	1,301±0,072	1,124±0,084	1,218±0,087	3,643±0,215
		ВББ (n=24)	1,527±0,062 [#]	1,373±0,079 [#]	1,518±0,082 [#]	4,418±0,196 [#]
	T	ЛСМА (n=38)	0,315±0,034	0,255±0,026	0,267±0,027	0,837±0,080
		ПСМА (n=23)	0,289±0,022	0,243±0,019	0,235±0,019	0,767±0,050
		ВББ (n=24)	0,336±0,044	0,246±0,031	0,289±0,036	0,871±0,101

груп. У цілому за високої частоти виявлення потенціалів передсердь відзначено тенденцію до менш частоті реєстрації РПП у групі пацієнтів, які перенесли інсульт з локалізацією ураження у ВББ, у порівнянні з показником групи ЛСМА на 18,0% (табл. 4). При цьому частота реєстрації РПП між групами пацієнтів, які перенесли інсульт, вірогідно не відрізнялася.

Аналогічні розбіжності визначено в обстежених під час аналізу змін шлуночкової ЕКГ ВП. За відсутності вірогідної різниці величин параметрів електричної гомоген-

ності між групами, у хворих із ЗЯГПМК у ВББ зареєстровано на 34,9% ($\chi^2=6,16$; $p<0,05$) меншу частоту РПП, ніж у пацієнтів групи ЛСМА, що може свідчити про менший ризик розвитку шлуночкових аритмій. Частота виявлення РПП в обстежених достовірно не відрізнялася (див. табл. 4). Слід зазначити, що наявність затриманої фрагментованої активності міокарда передсердь і шлуночків не залежала від типу ГЛШ.

Отже, найменш виражені порушення електрофізіологічної гомогенності міокарда передсердь і шлуночків серед обстежених усіх груп, які перенесли інсульт, відзначаються у хворих із ЗЯГПМК у ВББ. Це можна пояснити «елітарністю» вибірки даної категорії хворих внаслідок включення в дослідження хворих, які перенесли інсульт, з більш сприятливою локалізацією вогнища ураження, що потребує подальших досліджень.

При кореляційному аналізі у групах ЛСМА і ВББ на відміну від групи ПСМА простежується залежність стану електрофізіологічної гомогенності передсердь від ступеня дилатації ЛП. Так, визначено позитивний зв'язок між параметром передсердної ЕКГ ВП: DfP, з одного боку, і діастолічним розміром ЛП – з іншого відповідно в групі ЛСМА і ВББ ($r=0,33$ і $r=0,49$; обидва $p<0,05$). Слід зазначити, що в групі ВББ тривалість фрагментованої електричної активності передсердь (DfP) залежала від розмірів ЛШ як в систолу (ІКСО), так і в діастолу (ІКДО), ступеня ГЛШ (ІММ ЛШ), а також рівня МС відповідно ($r=0,49$; $r=0,63$; $r=0,54$; $r=0,64$; усі $p<0,05$). Це свідчить про те, що стан електрофізіологічної однорідності міокарда передсердь значною мірою залежить від особливостей структурних порушень лівих відділів серця. В свою чергу, в обстежених із півкульною локалізацією вогнища ураження виявлено кореляції з показниками системної та інтракардіальної гемодинаміки. Так, тривалість FQRS залежить від значень ПАТ, Е0 і ФВ ЛШ ($r=0,34$; $r=0,34$ і $r=-0,30$; усі $p<0,05$) – для групи ЛСМА ($r=0,64$; $r=0,49$ і $r=-0,42$; усі $p<0,05$) – для групи ПСМА. Тобто підвищення рівня АТ за рахунок збільшення еластичного опору судин, а також погіршення насосної функції серця у хво-

Таблиця 4
Показники ЕКГ ВП (РПП, РПП і РПШ і ППШ) у пацієнтів старшого віку з ГХ та ЗЯГПМК залежно від локалізації вогнища ураження ($M \pm m$)

Параметр ЕКГ ВП	ЛСМА (n=38)	ПСМА (n=23)	ВББ (n=24)
DfP, мс	132,68±2,01	130,43±2,39	132,42±3,49
D5e, мс	35,05±4,19	36,70±7,23	31,38±7,25
D5l, мс	43,45±4,08	46,13±7,11	37,00±6,64
RMS20e, мкВ	2,13±0,24	1,91±0,18	2,50±0,30
RMS20l, мкВ	1,29±0,12	1,35±0,10	1,50±0,13
РПП, абс. ч. (%)	29 (76,32%)	17 (73,91%)	14 (58,33%)
ППП, абс. ч. (%)	31 (81,58%)	18 (78,26%)	16 (66,67%)
DFQRS, мс	105,32±1,98	107,57±3,29	104,13±2,14
LAS40e, мс	28,84±1,26	30,35±1,91	29,88±2,13
LAS40l, мс	42,32±1,91	43,35±2,81	38,17±1,74
RMS40e, мкВ	35,24±2,73	34,22±3,84	35,29±3,91
RMS40l, мкВ	17,00±2,23	19,65±2,44	21,54±2,39
РПШ, абс. ч. (%)	6 (15,79%)	5 (21,74%)	3 (12,5%)
ППШ, абс. ч. (%)	29 (76,32%)	14 (60,90%)	10 (41,47%)*

Примітка: * – вірогідність порівняно зі значеннями показників у хворих з ЗЯГПМК з локалізацією вогнища у басейні ЛСМА ($p<0,05$).

рих з ІшІ з півкульною локалізацією вогнища ураження визначають ступінь порушення електричної однорідності шлуночків.

Менш виражене порушення електрофізіологічних властивостей міокарда передсердь і шлуночків у пацієнтів старшого віку з ГХ та ЗЯГПМК у ВББ може бути обумовлено такими чинниками. По-перше, більш сприятливим станом центральної гемодинаміки (більш низький рівень загального периферичного судинного опору призводить до зменшення потреб міокарда в кисні – менший ступінь ішемії міокарда). По-друге, більш високим рівнем БАМ передсердь і шлуночків. По-третє, менш негативним впливом вертебробазиллярної локалізації ІшІ на стан ДФЛШ.

Висновки

Для хворих, які перенесли ІшІ, притаманний значний ступінь електричної негомогенності міокарда, що проявляється високою частотою виявлення ранніх та пізніх потенціалів передсердь і шлуночків. У пацієнтів старшого віку з ГХ та ЗЯГПМК простежується залежність між локалізацією вогнища ураження і частотою реєстрації пізніх потенціалів шлуночків: у хворих групи ВББ вірогідно менше, ніж у пацієнтів з локалізацією вогнища ураження в ЛСМА та ПСМА (41,5% проти відповідно 76,3 та 60,9%). Для пацієнтів, які перенесли інсульт, у відновний період характерна залежність електричної гомогенності міокарда від стану центральної, інтракардіальної гемодинаміки та БАМ. У хворих із ЗЯГПМК у ВББ, у порівнянні з показником у пацієнтів з півкульною локалізацією вогнища ураження, менш виражене порушення електричної гомогенності міокарда асоціюється з нижчим рівнем загального периферичного судинного опору, менш вираженим порушенням діастолічної функції ЛШ і збереженою БАМ передсердь і шлуночків.

Список літератури

- Долгов А.М. Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте (ч. 1) // Вестн. интенсивной терапии. – 1994. – № 2. – С. 10–14.
- Долгов А.М. Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте (ч. 1) // Вестн. интенсивной терапии. – 1995. – № 2. – С. 15–18.
- Ена Л.М., Кондратюк В.Е. Электрическая нестабильность миокарда у постинсультных больных // Запорожский мед. журн. – 2006. – Т. 1, № 5 (38). – С. 119–122.
- Приходько В.Ю. Гемодинамичні механізми формування гіпертензивного серця в похилому і старечому віці: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11/ Ін-т кардіології ім. акад. М.Д. Старжеска. – К., 2005. – 40 с.
- Романюк Т.Ю. Вікові особливості церебральної, системної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли ішемічний інсульт: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.15 / Київська мед. акад. післядипломної освіти. – К., 2003. – 20 с.
- Abe Y., Nishida T., Yamashita K. et al. Clinical study of the predicting for paroxysmal atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease // Amer. J. Cardiology. – 1999. – Vol. 84. – P. 270–277.
- Afsar N., Fak A.S., Metzger J.T. et al. Acute stroke increases QT dispersion in patients without known cardiac diseases // Arch Neurol. – 2003. – Vol. 60, № 3. – P. 346–350.
- Ay H., Koroshetz W.J., Benner T. et al. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury // Neurology. – 2006. – Vol. 66, № 9. – P. 1325–1329.
- Breithardt G., Cain M., El-Sherif N. et al. Standards for analysis of ventricular late potential using high resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology // Europ. Heart J. – 1991. – Vol. 12. – P. 473–480.
- Cheung R.T., Hachinski V.C. The insula and cerebrogenic sudden death // Arch Neurol. – 2000. – Vol. 57, № 12. – P. 1685–1688.
- Colvicchi F., Bassi A., Santini M. et al. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement // Stroke. – 2004. – Vol. 35, № 9. – P. 2094–2098.
- Colivicchi F., Bassi A., Santini M. et al. Prognostic Implications of Right-Sided Insular Damage, Cardiac Autonomic Derangement, and Arrhythmias After Acute Ischemic Stroke // Stroke. – 2005. – Vol. 36, № 8. – P. 1710–1715.
- Fink J.N., Selim M.H., Kumar S. et al. Insular cortex infarction in acute middle cerebral artery territory stroke: predictor of stroke severity and vascular lesion // Arch Neurol. – 2005. – Vol. 62, № 7. – P. 1081–1085.
- Lakusic N., Mahovic D., Babic T. et al. Changes in autonomic control of heart rate after ischemic cerebral stroke // Acta Med. Croatica. – 2003. – Vol. 57, № 4. – P. 269–273.
- Lakusic N., Mahovic D., Babic T. Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke // Acta Neurol Belg. – 2005. – Vol. 105, № 1. – P. 39–42.
- Mandrioli J., Zini A., Cavazzuti M. et al. Neurogenic T wave inversion in pure left insular stroke associated with hyperhomocysteinemia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2004. – Vol. 75. – P. 1788–1789.
- Meyer S., Strittmatter M., Fischer C. et al. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex // Neuroreport. – 2004. – Vol. 15. – P. 357–361.
- Oppenheimer S.M., Lima J. Neurology and the heart // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1998. – Vol. 64. – P. 289–297.
- Rufa A., Guideri F., Acampa M. et al. Cardiac Autonomic Nervous System and Risk of Arrhythmias in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) // Stroke. – 2007. – Vol. 38, № 2. – P. 276–280.
- Strittmatter M., Meyer S., Fischer C. et al. Location-dependent patterns in cardio-autonomic dysfunction in

- ischemic stroke // Eur. Neurol. – 2003. – Vol. 50, № 1. – P. 30–38.
21. Tokgozoglul S.L., Batur M.K., Topuoglu M.A. et al. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death // Stroke. – 1999. – Vol. 30, № 7. – P. 1307–1311.
22. Wong K.Y., McSwiggan S., Wong S.Y. et al. Spectrum of cardiac abnormalities associated with long Q–T in stroke survivors // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P. 1306–1310.

Особенности структурно-функционального состояния сердца и системной гемодинамики у больных старшего возраста, которые перенесли ишемический инсульт на фоне артериальной гипертензии, в зависимости от локализации очага поражения

В.Е. Кондратюк

РЕЗЮМЕ. В целях изучения особенностей структурно-функционального состояния сердца и системной гемодинамики с помощью доплерэхокардиографии, векторкардиографии и ЭКГ высокого разрешения обследованы 85 пациентов, 38 из которых перенесли ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (ЛСМА), 23 – правой средней мозговой артерии (РСМА) и 24 – в вертебробазилярном бассейне (ВББ). Средний возраст больных составил $62,7 \pm 1,0$ года. У больных, перенесших инсульт, выявлена зависимость между локализацией очага поражения и частотой регистрации поздних потенциалов желудочков: у больных группы ВББ достоверно меньше, чем у пациентов с локализацией очага в ЛСМА и РСМА (41,5% против соответственно 76,3 и 60,9%). У больных группы ВББ по сравнению с пациентами с полушарной локализацией очага поражения определяется менее выраженное нарушение электрической гомогенности миокарда, что ассоциируется с более низким уровнем общего периферического сосудистого сопротивления, менее выраженным нарушением диастолической функции левого желудочка и сохраненной биоэлектрической активностью миокарда предсердий и желудочков.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ЭКГ высокого разрешения, биоэлектрическая активность миокарда.

Structural-functional state of the heart and systemic hemodynamics in elderly hypertensive post-stroke patients depending on injury localization

V.E. Kondratiuk

SUMMARY. To study the structural-functional state of the heart and systemic hemodynamics using vector-cardiography, doppler-echocardiography and ECG high resolution, altogether 85 hypertensive patients (average age 62.7 ± 1.0 years) were examined, who developed an ischemic stroke: 38 pts in the left (LMCA) and 23 pts in the right median cerebral (RMCA) arteries, and 24 pts in the vertebro-basilar system (VBS). There were correlations between injury localization and frequency of late ventricle potentials registration: in the VBS group statistically lower compared to LMCA and RMCA patients (41.5% against 76.3 and 60.9%). In the VBS patients versus hemispheric localization patients, there were less pronounced disturbances of the myocardium electrical homogeneity that has been associated with lower level of general peripheral vascular resistance, less marked left ventricular diastolic function and more preserved bioelectrical activity of the myocardium atria and ventricles.

Key words: ischemic stroke, high resolution ECG, bioelectrical activity of myocardium.

Адреса для листування:

Кондратюк Віталій Євгенович
Державна установа «Інститут геронтології АМН України»
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК 374.6.004.15:616.322-002./4:615:616.132.2-008.64:616.12-008.64

Шляхи підвищення ефективності антиангінальної терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою

Н.П. Савченко, П.Ю. Білокопитов

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

РЕЗЮМЕ

Наведено результати визначення фармакотерапевтичної ефективності метаболічних препаратів тіотриазоліну (ТТ) і триметазидину (Т) на фоні базової терапії метопрололом у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Оцінено антиоксидантну активність метаболічних препаратів за зміною поліфенольного індексу розчинів методом Фоліна–Чокальта і проаналізовано антирадикальну активність Т і ТТ за даними тесту DPPH за допомогою реактиву 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил.

Ключові слова:

тіотриазолін, триметазидин, метопролол.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) і особливо ішемічна хвороба серця (ІХС) набули широкого поширення та залишаються основними причинами інвалідності і смертності в усьому світі [6]. У зв'язку з цим необхідні подальші дослідження, спрямовані на визначення нових ланок патогенезу ІХС та пошуку більш ефективних лікарських засобів. Зараз для лікування ІХС, в тому числі і на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ), широко використовують метопролол (М), який визнано одним із активних засобів базової терапії [4, 8, 9, 10].

Як відомо, ІХС супроводжується значними порушеннями метаболічних процесів у міокарді, тому за використання М не завжди вдається досягти необхідного ефекту. Цьому препарату властиві певні недоліки, в тому числі і опосередкований вплив на кисневе забезпечення міокарда, що виявлено в багатоцентричних дослідженнях (TIBET, IMAGE, CESAR) [7]. Це дає підстави для призначення комплексної терапії з використанням лікарських засобів з метаболічною дією пацієнтам з ІХС у поєднанні з ГХ. У клінічній практиці результати застосування М разом з препаратами, дія яких спрямована на нормалізацію енергетичного обміну, відображена в мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні TRIMPOL II. Зокрема встановлено, що в обстежених хворих зменшується кількість нападів стенокардії і потреба в прийомі нітратів, достовірно підвищується толерантність до фізичного навантаження, збільшується період до появи депресії сегмента ST на ЕКГ [4, 5].

Однак сумісна дія М і препаратів з метаболічною дією вивчена недостатньо, що і обумовлює актуальність таких досліджень.

Лікування пацієнтів з ІХС, як правило, потребує одночасного використання кількох лікарських засобів. Останніми роками при лікуванні хворих з цією патологією все більше уваги приділяють препаратам з метаболічною дією, які з часом можуть бути аргументованою альтернативою традиційній антиангінальній терапії [1]. Вони суттєво нормалізують метаболічні порушення в міокарді, які безпосередньо пов'язані з патогенезом ІХС.

Деякі аспекти варіантів взаємодії лікарських препаратів, що є стандартами фармакотерапії ІХС, у тому числі на тлі ГХ, особливо у разі сумісного призначення з метаболічними коректорами (тіотриазоліном – ТТ або триметазидином – Т) недостатньо вивчені. Тому для оптимізації результатів фармакотерапії в нашому дослідженні зроблено спробу порівняльного аналізу ефективності та безпеки М щодо модифікації його дії шляхом призначення ТТ порівняно з Т (Предукталом MR фірми Servier), який визнано світовим стандартом [2, 5].

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 120 пацієнтів (78 чоловіків та 42 жінки) з ІХС у поєднанні з ГХ. Вік обстежених – від 45 до 80 років, у середньому – $62,16 \pm 1,02$ року. Діагноз ІХС встановлювали на підставі типової картини стенокардії та даних навантажувальних тестів згідно з Наказом МОЗ України № 54 (2002 р.). За цих вимог до дослідження включено

хворих зі стабільною стенокардією напруження II ФК. Діагноз та стадію ГХ визначали за рекомендаціями ВООЗ (1999 р.), відповідно до яких до дослідження включено пацієнтів з II стадією ГХ.

Згідно з дизайном запланованого дослідження до нього були включені хворі, які на амбулаторному етапі лікування до спостереження не отримували бета-адреноблокаторів, антиоксидантних та метаболічних препаратів. Усім пацієнтам на стаціонарному етапі після попередньої рандомізації і відміни амбулаторного лікування призначали три варіанти терапії, залежно від якої і формували основні клінічні групи дослідження: 1-ша (n=40) – медикаментозна терапія+М; 2-га (n=40) – медикаментозна терапія+М+ТТ; 3-тя (n=40) – медикаментозна терапія+М+Т. М призначали в дозі 100 мг на добу; ТТ протягом перших 10 днів застосовували внутрішньом'язово по 2 мл 2,5% розчину двічі на добу, далі – по 200 мг тричі на добу; Т призначали в дозі 35 мг двічі на добу. Медикаментозна терапія включала: іАПФ, статини, нітрати, ацетилсаліцилову кислоту. Тривалість терапії складала 1 міс. Згідно із запланованим дослідженням контрольні клініко-інструментальні обстеження проводили до початку лікування (вихідне дослідження), кожні 10 днів спостереження (два проміжних дослідження на 10-й та 20-й день) і через 1 міс лікування (кінцеве дослідження).

З точки зору урахування передумов дослідження, проаналізовано динаміку клініко-інструментальних та біохімічних показників за проведення різних варіантів фармакотерапії, а саме: М, М+ТТ і М+Т (Предуктал MR) у пацієнтів з ІХС на 10, 20-й і 30-й день терапії, крім показників ехоКГ, зміни яких порівнювали лише на 30-й день лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз динаміки зниження частоти нападів стенокардії в обстежуваних протягом доби на тлі проведення вищеприписаних варіантів терапії (рис. 1) свідчив про більш суттєвий антиангінальний ефект комбінації М+Т порівняно з іншими варіантами терапії. Антиангінальний ефект на 10-й і 20-й день лікування був більш переконливим по відношенню лише до групи М+ТТ, у той час як на 30-й день він визначався по відношенню і до групи М. Отже, застосування Т у комплексному лікуванні пацієнтів з ІХС і ГХ супроводжувалося більш вираженим

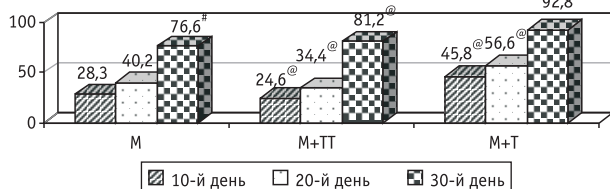


Рис. 1. Динаміка (в %) зниження частоти нападів стенокардії за різних варіантів лікування

Примітки. (Тут і рис. 2: достовірність приросту в % при порівнянні груп за t-критерієм для якісних ознак, $p < 0,05$):

1. # – при порівнянні групи М з групою М+Т;

2. @ – при порівнянні групи М+ТТ із групою М+Т

антиангінальним ефектом, який виявлявся у короткі терміни лікування.

Аналіз динаміки застосування кількості таблеток нітрогліцерину протягом доби не виявив достовірних відмінностей між різними варіантами терапії.

На тлі всіх варіантів лікування відзначено зростання кількісних показників самооцінки здоров'я за даними аналогової візуальної шкали (рис. 2) від 10-ї до 30-ї доби терапії. При цьому величина приросту показників у разі застосування схеми М+Т на 10-й день лікування достовірно перевищила таку за інших варіантів терапії. На 20-й день достовірні відмінності зберігались лише щодо групи М+ТТ. На кінець дослідження приріст показників самооцінки здоров'я статистично не відрізнявся від такого у різних групах.

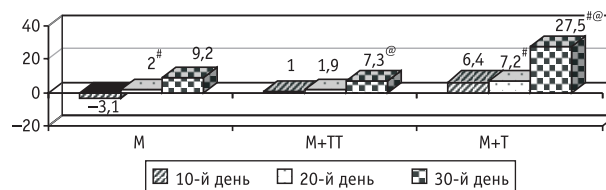


Рис. 2. Динаміка (в %) підвищення толерантності до фізичного навантаження за середньою кількістю проходження відстані за різних варіантів лікування

Аналіз характеру зниження ЧСС і рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) підтвердив відсутність достовірності в динаміці показників зі трьох варіантів терапії протягом усього терміну спостереження. Так, за проведення всіх варіантів терапії визначено стабільне зниження ЧСС (на 23,3–35,4%), рівня систолічного (на 18,0–22,1%) і діастолічного АТ (на 5,6–18,0%). Антигіпертензивна дія різних варіантів терапії мала більш переконливий характер саме щодо систолічного АТ.

Досить неочікуваними виявились результати аналізу змін деяких ЕКГ-показників: у разі застосування схеми М+ТТ, на відміну від М і М+Т, спостерігали зменшення тривалості інтервалу $P-Q$, яке набувало достовірності на 10-й і 20-й день лікування. Це свідчило про парадоксальність впливу схеми М+ТТ на дромотропні властивості міокарда в обстежених. За застосування схеми М+Т зменшувалась тривалість інтервалу QRS . Останні зміни принципово відрізнялись від ефектів інших варіантів терапії (зростання показника) на 10-й і 20-й день і не визначали достовірних змін на 30-й день лікування. Результати фармакотерапії виявили деяку парадоксальність впливу комбінації М+ТТ на тривалість інтервалу $P-Q$ на ранніх етапах лікування та більш виражене зменшення тривалості інтервалу QRS і величини дисперсії фактичного і коригованого інтервалу $Q-T$ за використання схеми М+Т. Отже, додаткове призначення Т до комплексного лікування пацієнтів з ІХС і ГХ супроводжувалося мобілізацією ізотропного резерву міокарда і трансформацією діастолічного трасмітрального кровоплину в бік ригідного типу, що може свідчити про деяке погіршення умов наповнення лівого шлуночка на ранніх етапах застосування комбінації М+Т. Аналіз динаміки показників ліпідного спектра крові за різних варіантів

терапії продемонстрував тенденцію до зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності у разі застосування М і його підвищення за використання комбінацій М+ТТ і М+Т.

Аналіз динаміки рівня нітратів у сироватці крові за різних варіантів лікування (рис. 3) продемонстрував значно менший вплив комбінації М+ТТ на їхнє зниження порівняно з іншими варіантами терапії. Достовірні зміни в динаміці рівня нітратів визначені під час порівняння з М на 10-й і 30-й день і комбінації М+Т на 30-й день лікування.

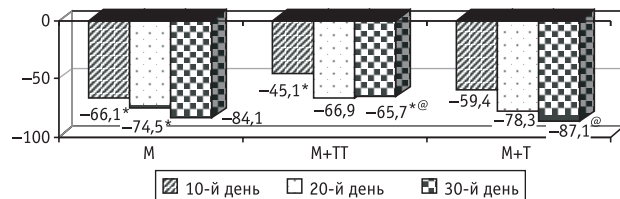


Рис. 3. Динаміка (в %) зниження рівня нітратів за різних варіантів лікування

Примітки. (Тут і рис. 4: достовірність приросту в % при порівнянні груп за t-критерієм, $p < 0,05$):

- * – при порівнянні групи М з групою М+ТТ;
- @ – при порівнянні групи М+ТТ із групою М+Т

Практично аналогічну картину змін визначали за даними аналізу впливу різних варіантів терапії на рівень нітритів у сироватці крові (рис. 4) на 10-й день лікування. На 20-й і 30-й день лікування зберігалась лише тенденція до більш вагомого впливу на зменшення показників на фоні призначення М+Т і М, на відміну від схеми М+ТТ.

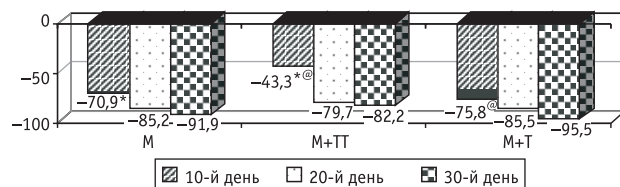


Рис. 4. Динаміка (в %) зниження рівня нітритів за різних варіантів лікування

Для аналізу сумісного призначення Т та ТТ визначали антиоксидантну активність препаратів, яку оцінювали за зміною поліфенольного індексу розчинів методом Фо-ліна–Чокальта. Отримані результати оптичної щільності множили на 4 (поліфенольний індекс) (табл. 1).

Як видно з табл. 1, поліфенольний індекс для Т становив 0,3, а для ТТ – 0,0. У третій та четвертій пробірках

Таблиця 1

Визначення поліфенольного індексу для Т та ТТ

Номер пробірки	Кількість і вид препарату в розчині	Поліфенольний індекс
1	0,5 мкмоль Т	0,3
2	0,5 мкмоль ТТ	0,0
3	0,5 мкмоль Т + 0,5 мкмоль ТТ	0,3
4	0,25 мкмоль Т + 0,25 мкмоль ТТ	0,2

досліджували суміш Т та ТТ в дозах 0,5 та 0,25 мкмоль відповідно. З даного дослідження видно, що Т практично не виявляв антиокислювальної активності під час дослідження в індивідуальному розчині; у разі поєднання його з розчином ТТ також не відзначено збільшення поліфенольного індексу сумарного розчину порівняно з розчином «чистого» Т.

Для аналізу антирадикальної активності Т і ТТ проводили DPPH-тест (табл. 2).

Таблиця 2

Антирадикальна активність біокомполімерів та розчинів Т і ТТ

Номер пробірки	Кількість і вид препарату в розчині	Кількість радикалів DPPH, інактивованих за 30 хв, %
1	0,5 мкмоль Т	6
2	0,5 мкмоль ТТ	26
3	0,5 мкмоль Т+0,5 мкмоль ТТ	17
4	Контроль (розчин без препаратів)	5

Як видно, 0,5 мкмоль Т практично не відновлює вільні радикали DPPH (6%), тобто можна говорити, що препарат практично не виявляє антиоксидантної активності. У той час активність такої самої кількості ТТ складає близько 26%, тобто виявляє незначну антиоксидантну активність. За результатами використання суміші Т+ТТ видно, що її антиоксидантна активність не вище, ніж така у окремих препаратах. Кількість радикалів DPPH, інактивованих за 30 хв, для ТТ становила 26%, що краще, ніж для суміші препаратів (17%). Зауважимо, що за відсутності антиоксиданта (контрольний розчин 4) спостерігається помилка дослідження не менше 5%. За даними визначення поліфенольного індексу та антирадикальної активності біокомполімерів та розчинів для Т і ТТ не виявлено підсилення антиоксидантних властивостей препаратів на фоні їхнього сумісного застосування.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У пацієнтів з ІХС у поєднанні з ГХ більш суттєвий ангіотензійний ефект спостерігався за використання ТТ і Т на фоні базової терапії М.

2. Для покращання функціонального стану міокарда оптимальним варіантом фармакотерапії у пацієнтів з ІХС зі стабільною стенокардією напруження П ФК та ГХ II стадії слід вважати комбінацію М з Т та М з ТТ порівняно з іншими варіантами терапії.

3. Призначення препаратів з метаболічною дією обстеженим хворим сприяє покращанню функціонального стану ендотелію порівнянні з показником у групі М.

4. За даними аналізу результатів можливого сумісного призначення Т і ТТ не було виявлено підсилення їхніх антиоксидантних властивостей.

Останнім часом отримала широкий розвиток концепція метаболічного підходу до лікування пацієнтів з ІХС у

поєднанні з ГХ. Тому доцільно розробити методику диференційованого підходу до застосування Т і ТТ для оптимізації стандартних підходів до лікування пацієнтів з ІХС на тлі ГХ.

Список літератури

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 4. – С. 85–92.
2. Атрощенко Е.С., Микулич Е.К., Кошлатая О.В. Перспективы применения небиволола (небилета) у больных с хронической сердечной недостаточностью // Рецепт. – 2003. – № 6 (32). – С. 57–68.
3. Воронков Л. Последние Европейские рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности: что нового для практического врача? // Вісн. фармакології та фармацевції. – 2006. – № 5. – С. 23–28.
4. Воронов Л.Г., Визир В.А., Волков В.И. и др. Сравнительное исследование селективных бета-адреноблокаторов у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией и дисфункцией левого желудочка: результаты многоцентрового исследования ЛОКУС-ЛЖ (ЛОКен в Украине при Систолической дисфункции Левого Желудочка) // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 2. – С. 43–48.
5. Довженко М.Н. Следует ли менять стандарты в лечении артериальной гипертензии? Результаты исследований ASCOT и ALLHAT // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 7–14.
6. Коваленко В.Н. Оценка риска у больных артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 3–7.
7. Курята А.В., Соя Е.В. Влияние метопролола на кардиогемодинамику и функцию эндотелия у больных старших возрастных групп с хронической сердечной недостаточностью // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 2. – С. 49–54.
8. Селюк М.Н., Несукай Е.Г. Кардиоселективные бета-блокаторы – выбор с позиции доказательной медицины // Кардиология. – 2006. – № 16 (198). – С. 92–94.
9. Сидоренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В. и др. Антигипертензивная эффективность метопролола-ретарда у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «ProlongER») // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 2. – С. 35–41.
10. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л. Влияние метопролола ретарда на утренний подъем артериального давления у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 3. – С. 73–77.

Пути повышения эффективности антиангинальной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью

Н.П. Савченко, П.Ю. Белокопытов

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты определения фармакотерапевтической эффективности метаболитических препаратов триметазидина (Т) и тиотриазолина (ТТ) на фоне базисной терапии метопрололом у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью. Оценена антиоксидантная активность метаболитических препаратов при изменении полифенольного индекса растворов методом Фолина–Чокольта и проанализирована антирадикальная активность Т и ТТ по данным теста DPPH при помощи реактива 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил.

Ключевые слова: тиотриазолин, триметазидин, метопролол.

The ways of increasing efficiency of antiangina therapies in patients with ischemic heart disease combined with hypertensive disease

N.P. Savchenko, P.Yu. Bilokopytov

SUMMARY. The results of evaluating pharmaco-therapeutic effectiveness of the metabolic drugs Trimetazidine and Thiotriazoline against basic metoprolol therapy in the patients suffering from ischemic heart disease in combination with hypertensive disease are presented. Antioxidant activities of these drugs were assessed under changed polyphenolic index of solutions (Folin–Chocolt's method). Their antiradical activities were analyzed based on the DPPH-assay test using the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazil reagent.

Key words: thiotriazoline, trimetazidin, metoprolol.

Адреса для листування:

Н.П. Савченко

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56

УДК 616.36: 616.12-008.331.1]-092

Функция печени и артериальная гипертензия: существует ли взаимосвязь?

Л.В. Журавлева, О.Н. Ковалева

Харьковский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы представлены данные об общих патогенетических аспектах хронических заболеваний печени и артериальной гипертензии: воспалительных, иммунных, метаболических, нейрогуморальных.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, функциональное состояние печени, цитокины, факторы роста, метаболизм.

В настоящее время на страницах научной медицинской периодики можно найти немало публикаций о поражении печени при различных заболеваниях системы кровообращения. Гепатоциты высокочувствительны к гипоксии. Сердечная недостаточность (СН), артериальная гипертензия (АГ) или уменьшение печеночного кровотока обуславливают нарушение функции печени. По данным различных авторов, у 1/3 больных с СН, несмотря на исключение маркеров гепатита, отмечается повышение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы. У 6–8% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями развивается цирроз печени, который в дальнейшем может резко отягощать их состояние и становится ведущим в клинической картине заболевания [29].

Как правило, у больных с хронической СН не прослеживается острого начала заболевания печени, а наблюдается тенденция к атипичному, хроническому течению болезни с отсутствием характерных клинических и биохимических признаков. Считается, что основной причиной хронизации заболеваний печени является усиленный синтез соединительнотканых структур. При изучении фиброзирующей реакции печени у больных с СН отмечается ее постепенное нарастание по мере прогрессирования СН. Гипоксия и нарушения внутрисердечной гемодинамики являются важными факторами активации фиброзирующей реакции печени [14]. Дополнительное влияние оказывают недостаточность субстратов и накопление продуктов метаболизма [31]. В развитие повреждения вносят вклад различные механизмы, в том числе прекращение окислительного фосфорилирования в митохондриях в условиях дефицита кислорода, нарушение функции мембран и синтеза белка, а также ионного ба-

ланса гепатоцитов. В тканях появляется большое количество свободных радикалов кислорода [33]. Они играют большую роль в окислении липидов с нарушением целостности клеточных мембран. В эксперименте показано, что супероксидный ион способен связываться с оксидом азота и вызывать дополнительное повреждение гепатоцитов [17].

В то же время заболевания гепатобилиарной системы приводят к нарушению внутрисердечной и системной гемодинамики, ускоряют развитие атеросклеротического процесса.

У пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП), к которым относятся хронические гепатиты (ХГ) и цирроз печени (ЦП), по мере прогрессирования основного заболевания нарастают симптомы недостаточности кровообращения, что проявляется изменением сократительной функции миокарда, перестройкой общей гемодинамики с превалированием гиперкинетического типа [32]. Нарушения системной гемодинамики при болезнях печени коррелируют с изменениями показателей печеночного кровотока и встречаются более чем у 90% больных [3, 25, 28]. За счет образования портосистемных коллатералей у больных с ХЗП развивается нарушение наполнения центрального венозного и артериального русла, гипоксия внутренних органов, в том числе почек, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Эти изменения наиболее выражены при ЦП. Появление указанных гемодинамических сдвигов прослеживается уже на самых ранних этапах развития портальной гипертензии и может предшествовать клинической манифестации печеночной патологии [38, 49].

Изучению состояния центральной гемодинамики у пациентов с диффузными воспалительными заболева-

ниями не уделяется должного внимания. Данные литературы по этому вопросу немногочисленны и противоречивы. Большинство авторов указывают на наличие у пациентов с ХГ и ЦП снижения общего периферического сопротивления сосудов, увеличение ударного объема и объема циркулирующей крови при снижении показателей сократимости миокарда левого желудочка. Считается, что гиперкинетический тип гемодинамики компенсаторно усиливает кровоток в условиях повышенного артериовенозного шунтирования в печени. По данным других авторов, прогностически более благоприятен гиподинамический тип кровообращения. Некоторые исследователи не обнаружили нарушений центральной гемодинамики у больных с ХГ [46]. Вопросы поражения печени при гипертонической болезни, роль печени в патогенезе ГБ и формировании гипертензивного сердца практически не рассматривались до настоящего времени.

Исследования Е.Н. Амосовой и соавторов [3] свидетельствуют о наличии существенных нарушений функционирования миокарда левого желудочка при ХЗП. У больных с ХГ и ЦП были обнаружены изменения структуры систолы и диастолы в сочетании с повышенной жесткостью камеры левого желудочка, нарушением процессов его релаксации, а также гиперфункцией левого предсердия.

Гипертрофия миокарда желудочков выявлена у 73% больных с ХГ и у 76,7–78,3% больных с ЦП, при этом на всех стадиях заболеваний наблюдалась сочетанная гипертрофия правых и левых отделов сердца [35]. Развитие легочной гипертензии и перегрузки правых отделов сердца у пациентов с ХЗП с портальной гипертензией и портوپульмональным шунтированием кровотока существенно влияет на состояние сердечно-сосудистой системы [1]. В основе всех форм ХЗП лежат общие морфологические изменения. Некроз гепатоцитов сопровождается лейкоцитарной и гистиоцитарной реакцией, а также инфильтрацией. После некроза гепатоцитов развивается фиброз, причем независимо от этиологии некроза гистологическая картина печени всегда одинакова [2]. Вслед за очаговым некрозом развивается очаговый (фокальный) фиброз. В участках гибели клеток образуются узлы регенерации, которые нарушают нормальную архитектуру печени и приводят к развитию цирроза.

Формирование фиброзного рубца – это результат превалирования процессов образования внеклеточного матрикса над его разрушением. Помимо коллагена во внеклеточный матрикс входят структурные гликопротеины, протеогликаны и гликозаминогликаны. Основными клетками – продуцентами внеклеточного матрикса являются звездчатые клетки печени, которые содержат крупные липидные включения, получившие название жиронакапливающих клеток, так называемых клеток Ито, располагающихся под эндотелием и в пространстве Диссе. Повреждение печени активирует звездчатые клетки, являющиеся важнейшими участниками фиброгенеза. Они пролиферируют и увеличиваются, из них исчезают капли жира, увеличивается количество рецепторов к цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез

[41]. Есть сведения о том, что на звездчатые клетки действуют тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, интерлейкин-1 (ИЛ-1), эпидермальный фактор роста, фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α) [40]. Некоторые цитокины выделяются клетками Купфера, другие – гепатоцитами, тромбоцитами, лимфоцитами. Кроме цитокинов активирующим влиянием на звездчатые клетки обладают тромбин [47], продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), ацетальдегид, образующийся при метаболизме алкоголя. Интересно, что активированные звездчатые клетки приобретают черты, свойственные гладкомышечным клеткам. Они способны синтезировать эндотелин-1 и, таким образом, принимать участие в регуляции кровотока [42, 50].

Другой ведущий фактор образования фиброзной ткани – разрушение белков матрикса. Его обеспечивают металлопротеиназы: коллагеназы, желатиназы и стромолизины [45]. Как синтез этих ферментов, так и образование тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМП) осуществляется, в частности, звездчатыми клетками [52, 55]. Вследствие этого, активированные клетки Ито играют роль не только в синтезе фиброзной ткани, но и в разрушении матрикса.

Регуляция экспрессии матриксных металлопротеиназ опосредована рядом провоспалительных цитокинов, среди которых присутствуют ИЛ-1β и ФНО-α [20, 34, 56].

Роль цитокинов в функции печени не ограничивается лишь участием в фиброгенезе. Действуя подобно гормонам, цитокины обеспечивают внутрипеченочные межклеточные взаимодействия и связь с другими органами и системами. В печени, в основном в клетках Купфера, образуются такие провоспалительные цитокины, как ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6. Высокое содержание цитокинов при ХЗП может быть обусловлено не только увеличением их синтеза, но и нарушением клиренса, своевременного выведения из организма, а также инактивации цитокинов поврежденной печенью [43]. Возможно, нарушение инактивации цитокинов служит одной из причин иммунных нарушений при ХГ и ЦП.

Цитокины образуются при участии моноцитов и макрофагов, активированных эндотоксином, выделяющимся в кишечнике. Эндотоксемия при ЦП обусловлена повышением проницаемости кишечника и подавлением активности клеток Купфера, которые поглощают и обезвреживают эндотоксин. Это приводит к выработке избыточного количества монокинов [11]. Цитокины обуславливают некоторые системные проявления ЦП, например анорексию и лихорадку.

Любое повреждение печени, в частности, вирусными или токсическими агентами, алкоголем, подготавливает клетки Купфера и эндотелий синусоидов к воспалению: резидентные макрофаги печени начинают выделять провоспалительные цитокины, под действием которых эндотелий активируется и превращается в место фиксации лейкоцитов крови. После того как нейтрофильные гранулоциты фиксируются адгезивными белками эндотелия, они тоже активизируются: на цитоплазматической мембране нейтрофильных гранулоцитов экспонируются

нейтрофильные адгезивные интегрины, связывающиеся с ICAM-1 [19]. При этом генерируются активные формы кислорода, запускающие ПОЛ в мембранах клеток печени, а также протеазы с мощным разрушительным действием, расщепляющие базальные мембраны синусоидов и более крупных сосудов. Гранулоциты служат также источником многих мембранных медиаторов, таких, как лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, тромбоксан A2 и другие. В дальнейшем под действием эндотоксина активированные нейтрофильные гранулоциты еще активнее выделяют факторы деструкции и цитокины, особенно ФНО- α , занимающий ключевую позицию в развитии воспалительной реакции в печени независимо от причины ее возникновения. Возникает замкнутая система, поддерживающая воспалительную реакцию [6, 13].

Избыточная секреция ФНО- α ведет к увеличению объема гепатоцитов и обуславливает гепатомегалию при ХЗП. ФНО- α стимулирует захват гепатоцитами аминокислот. В результате воздействия этого цитокина нарушается митохондриальное дыхание (разобщается окисление и фосфорилирование) и происходит индукция гепатоцеллюлярного апоптоза [12, 21].

Даже при низкой степени активности воспаления при ХЗП как по биохимическим, так и по морфологическим критериям процессы фиброобразования в печени могут происходить достаточно активно, и степень активности зависит от уровня профиброгенных цитокинов [22]. Повышение содержания в крови ФНО- α сопровождается увеличением активности аланин-аминотрансферазы (АЛТ) – биохимического маркера воспаления печеночной ткани. Установлена прямая связь между концентрацией в крови ФНО- α и показателями ПОЛ [7, 10].

Для больных с ХГ и, в меньшей степени, с алкогольной болезнью печени, характерно нарушение иммунорегуляции с Т-лимфопенией. Выявлена связь между развитием Т-лимфопении, усилением апоптоза лимфоцитов и содержанием в крови ФНО- α [8, 9, 23]. Также установлена взаимосвязь развития внутрипеченочного холестаза и повышения в крови уровня ФНО- α , о чем свидетельствует наличие прямой корреляционной связи между содержанием в крови ФНО- α и билирубина и обратной корреляционной связи между содержанием ФНО- α в крови и активностью мембранной Na, K-АТФазы и соотношением внутриклеточных K/Na эритроцитов. Выявлена обратная корреляция между содержанием ФНО- α и ненасыщенных жирных кислот – линолевой, линоленовой, арахидоновой [4, 24, 27, 51]. Очевидно, ФНО- α способствует развитию внутрипеченочного холестаза путем снижения активности Na, K-АТФазы, нарушая таким образом транспортные трансмембранные процессы, в том числе транспорт электролитов и, возможно, компонентов желчи.

Производные арахидоновой кислоты – простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены, полиненасыщенные эссенциальные жирные кислоты – в качестве медиаторов и регуляторов биохимических реакций играют важную роль в жизнедеятельности клеток как в норме, так и при патологии. Установлено их значение в

патогенезе различных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем [15].

Цитокины оказывают существенное влияние на функции гепатоцитов. Известно, что в норме гепатоциты синтезируют альбумин, фибриноген, α -1-антитрипсин, гаптоглобин, церулоплазмин, трансферрин, протромбин. Некоторые образующиеся в печени белки – α -1-антитрипсин, гаптоглобин, церулоплазмин, компонент С3-комплемента, фибриноген – относятся к белкам острой фазы. Их уровень повышается в ответ на повреждение тканей, в том числе и воспалительной природы. Цитокины не только стимулируют синтез белков острой фазы, но и подавляют образование альбумина, трансферрина и ряда других протеинов [5, 34].

Снижение функции печени закономерно сопровождается снижением количества альбуминов и факторов свертывания крови. Зачастую повреждение мезенхимы печени сопровождается ростом количества γ -глобулинов, что приводит к развитию диспротеинемии. Патологические процессы в печени сопровождаются также нарушением баланса аминокислот [38].

В печени синтезируются холестерин, желчные кислоты, многие гормональные препараты липидной природы, сложные липиды, липопротеиды. При большинстве функционально компенсированных заболеваний печени наблюдается повышение содержания холестерина, а при печеночной недостаточности его содержание снижается. При патологических процессах в печени нерасщепленные жирные кислоты накапливаются в крови, оказывают тяжелое токсическое действие на головной мозг. Одной из частых форм нарушения обмена жирных кислот является развитие холестаза. При этом наряду с жирными кислотами увеличивается концентрация в крови холестерина, бета-липопротеидов, а также триглицеридов и фосфолипидов. При алкогольной интоксикации нарушение функции печени сопровождается резким увеличением транспорта жира, синтеза липопротеинов, подавлением активности липопротеиназы. Развивающаяся при этом гиперлипидемия напоминает дислипидемию четвертого и пятого типов по Фредриксону [18, 30].

Печень поглощает большую часть всосавшихся в кишечнике углеводов. В гепатоцитах галактоза и фруктоза превращаются в глюкозу. Кроме этого, глюкоза синтезируется из некоторых аминокислот, молочной и пировиноградной кислот. Благодаря печени сохраняется стабильность гликемии. Печень обеспечивает синтез и регулирует обмен гликогена. Значительный интерес представляет изучение инсулина при ХЗП.

Инсулин инактивируется в печени. При нарушении функции печени возможно развитие гипогликемии. Известно, что при нарушении функции печени снижается влияние инсулина на обмен веществ, кроме того, ослабляются процессы синтеза этого гормона, активируются контринсулярные гормоны, в результате чего усиливаются гликонеогенез, липолиз, протеолиз, кетогенез и глюконеогенез [36, 37, 53]. Клинически выраженный сахарный диабет наблюдается у 8–12% больных с ЦП, то есть в 3 раза чаще, чем в остальной популяции, латентный

сахарный диабет – у 50% больных. При ЦП характерный для этого заболевания гиперинсулинизм сочетается с резистентностью периферических тканей к действию инсулина. Патогенез инсулинорезистентности и гиперинсулинемия при ХЗП обусловлены нарушением метаболизма инсулина в печени, снижением связывания данного гормона рецепторами эритроцитов, моноцитов, уменьшением количества инсулиновых рецепторов в клетках [53].

Печень играет ключевую роль в метаболизме гормонов. Хотя стероидные гормоны синтезируются не в печени, последняя отвечает за их инактивацию. Так, в печени, наряду с глюкокортикоидами, разрушаются тироксин, антидиуретический гормон, альдостерон, эстрогены, инсулин. При поражении печени может повышаться концентрация этих гормонов. Развивается вторичный гиперальдостеронизм, уменьшается экскреция 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов с мочой, увеличивается экскреция эстрогенов, снижается уровень тестостерона. С печенью связан синтез адреналина, норадреналина, дофамина из тирозина [40, 44]. Изменение гормонального статуса при ХЗП свидетельствует о нарушении адаптационных возможностей организма.

Известна высокая способность печени к регенерации даже после значительного повреждения, например при вирусном гепатите. Регенерация начинается при взаимодействии факторов роста со специфическими рецепторами клеточных мембран [48]. Печень разрушает гормон роста. Базальная и стимулированная секреция гормона роста у больных с ЦП повышены и коррелируют со степенью нарушения функции печени [54]. Это может способствовать развитию инсулинорезистентности и снижению толерантности к глюкозе при ЦП. Несмотря на повышение уровня гормона роста в сыворотке крови, акромегалия у больных ХЗП не развивается. Гормон роста стимулирует продукцию в печени инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), который опосредует его эффекты. При ЦП содержание ИФР-1 в сыворотке крови снижено [48]. Влияние факторов роста и цитокинов реализуется только во взаимодействии друг с другом. Механизм этого взаимодействия сложен и не до конца выяснен.

Нарушение функции печени сопряжено с изменением обмена липопротеинов. Изменение рецепторного взаимодействия липопротеидов с гепатоцитами, ингибирование липолиза приводят к гиперлиппротеинемии. Гипертриглицеридемия характерна для различных патологических процессов в печени. При ХГ в крови накапливается свободный холестерин в результате снижения его эстерификации в сосудистом русле. Эстерификация жирными кислотами происходит в плазме под действием синтезируемого в печени фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы. Дислиппротеинемия является одним из важнейших факторов развития атеросклероза [26]. Нарушения липидограммы, характеризующиеся повышением содержания липопротеинов низкой плотности и снижением уровня липопротеинов высокой плотности, а также высокий коэффициент атерогенности присущи больным с патологией гепатобилиарной системы [16].

Желчные кислоты образуются исключительно в печени. Повышение уровня желчных кислот в сыворотке крови свидетельствует о гепатобилиарном заболевании. Новые исследования показывают, что желчные кислоты непосредственно влияют на выживание клеток. Структура желчной кислоты определяет конечный эффект: либо она осуществляет клеточную протекцию, либо активизирует сигналы смерти, например Fas-рецептор, и таким образом программирует путь к апоптозу. Гликохенодезоксихолевая кислота индуцирует апоптоз, в то время как таурохенодезоксихолевая кислота обеспечивает выживание клетки. Вследствие нарушения баланса между токсическими и нетоксическими желчными кислотами при холестатических состояниях, то есть при доминировании токсических желчных кислот, происходит активация «рецепторов смерти» на поверхности клеток [39].

Таким образом, анализ данных научной литературы позволяет сделать вывод о том, что печень принимает участие в метаболизме всех гормонов, ферментов, иммуномодуляторов и других биологически активных веществ, которые задействованы в патогенезе АГ и гипертонического сердца. Уточнение роли печени в трофических и метаболических процессах, происходящих при АГ, позволило бы лучше представить патогенетические механизмы гипертонической болезни и внести коррективы в лечение данного заболевания.

Список литературы

1. Акимов Л.Г. Центральная и регионарная печеночная гемодинамика у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим персистирующим гепатитом // Лік. справа. – 1998. – № 4. – С. 67–69.
2. Амосова Е.Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения // Лікування та діагностика. – 2000. – № 2. – С. 7–12.
3. Амосова Е.Н., Лыховский О.И., Сапожников А.Р., Сидорова Л.Л. Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных диффузными поражениями печени // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. – К., 1998. – С. 80–81.
4. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. – К.: Блицинформ, 1999. – 208 с.
5. Виноградов Н.А. Инсулиновая резистентность при вирусных гепатитах и циррозах печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1995. – Т. 5, № 3. – С. 127.
6. Вірстюк Н.Г. Апоптоз лімфоцитів периферичної крові у хворих на хронічний вірусний гепатит // Лік. справа. – 2001. – № 5–6. – С. 60–63.
7. Вірстюк Н.Г. Аутоімунні порушення при алкогольній хворобі печінки // Укр. мед. альманах. – 2001. – Т. 4, № 4. – С. 31–34.
8. Вірстюк Н.Г. Жирнокислотний спектр крові при внутрішньопечінковому холестазі та його корекція фламідом // Наук. Вісн. Ужгородського ун-ту. – 2001. – Вип. 16. – С. 216–219.

9. Вірстюк Н.Г. Клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічних гепатитів та розвитку цирозу печінки, диференційовані методи лікування: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Івано-Франківськ, 2002. – 44 с.
10. Вірстюк Н.Г., Ковальчук Л.Є. Діагностичне значення цитогенетичних показників у хворих на хронічні гепатити // Галицький лік. вісн. – 2001. – № 4. – С. 123-25.
11. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 5. – С. 13-16.
12. Игнатов В.А. Провоспалительные цитокины и их связь с клиническими проявлениями и биохимическими маркерами воспаления у больных хроническими гепатитами // Укр. терапевт. журн. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 51-55.
13. Игнатов В.А. Профиброгенные цитокины и их связь с маркерами фиброза у больных хроническим гепатитом // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 3. – С. 59-61.
14. Казюлин А.Р. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями органов пищеварения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 36 с.
15. Катаев С.С., Мальская М.В., Виницкий Л.И. Нарушение углеводного обмена при циррозах печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1995. – Т. 5, № 3. – С. 111.
16. Ковалев Н.А., Аванян Н.П., Вагнер В.П., Хабарова О.В. Особенности липидного обмена при патологии гепатобилиарной системы // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – Т. 9, № 5. – С. 89.
17. Комаров Ф.И. Руководство по гастроэнтерологии. – М.: Медицина, 1995. – Т. 2. – С. 107-118.
18. Костомарова В.Н. Гормональный статус при хронических заболеваниях печени // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Х.: ХГМУ, 1993. – 15 с.
19. Кушнир И.Э. Роль цитокинов в развитии хронических вирусных гепатитов // Врачеб. практика. – 2001. – № 3. – С. 59-62.
20. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. и др. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите // Терапевт. арх. – 2001. – № 2. – С. 17-20.
21. Маммаев С.Н., Шульпекова Ю.О., Левина А.А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови у больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 5. – С. 30-35.
22. Моисеев В.С., Барышников А.Ю., Терещенко С.Н. и др. Влияние триметазидина на апоптоз и иммунологический фенотип у больных с острым инфарктом миокарда и застойной сердечной недостаточностью // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 6. – С. 40-43.
23. Нейко Є.М., Вірстюк Н.Г. Вплив цитокінів на перебіг хронічного гепатиту С // Журн. АМН України. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 576-583.
24. Павловский М.П., Оборин А.Н., Зубачин Р.М. Роль производных метаболического каскада арахидоновой кислоты в регуляции функций гепатобилиарной системы в норме и при патологии // Лік. справа. – 1994. – № 3. – С. 28-34.
25. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1993. – 544 с.
26. Поляков А.Е. Липиды, атеросклероз и тромбоз. – Одесса: АЗОТ ИРЭНТТ, 1997. – 204 с.
27. Ремезова О.В. Современные данные о патогенезе атеросклероза, его профилактике и лечении. Сообщение 2. Метаболические и другие нарушения артериальной стенки и печени, способствующие развитию атеросклероза // Эфферентная терапия. – 1998. – Т. 4, № 4. – С. 15-20.
28. Соломникова О.І. Стан кардіогемодинаміки та метаболічні порушення при хронічних захворюваннях печінки алкогольного генезу в динаміці лікування: Автореф. ... канд. мед. наук. – Х.: ХДМУ, 2001. – 21 с.
29. Стрельцова Г.П. Изменение функциональных показателей сердечно-сосудистой системы при хронических диффузных заболеваниях печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1988. – 25 с.
30. Талаева Т.В., Братусь В.В. Системное воспаление как причина нарушений обмена липопротеинов и развития инсулинорезистентности // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 6. – С. 69-74.
31. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. – М.: Гэотар Москва, 1999. – 864 с.
32. Шулуток Б.И. Болезни печени и почек. – СПб: Ренкор, 1995. – 148 с.
33. Ющук Н.Д., Маев И.В., Казюлин А.Н. Сердечно-сосудистая система при хроническом гепатите и циррозе печени // Рос. журн. инфекц. пат. – 1997. – № 4. – С. 88-98.
34. Ягода А.В., Хубиев Ш.М. Интерлейкин-1β в эффектах интерферона при хронических вирусных заболеваниях печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – Т. 9, № 5. – С. 104.
35. Arthur M.J.P., Iredale J.P. Hepatic lipocytes, TIMP-1 and liver fibrosis // J. Roy. Coll. Phys. – London, 1994. – Vol. 28. – P. 200.
36. Brett S.E. The application of an in vitro perfused liver preparation to examine the effects of epinephrine and bovine thyroid-stimulating hormone on triiodo-L-thyronine release from the liver of rainbow trout // Gen. Comp. Endocrinol. – 1998. – Vol. 109. – P. 212.
37. Donaghy A., Ross R., Gimson A. et al. Growth hormone, insulin-like growth factor, and insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3 in chronic liver disease // Hepatology. – 1995. – Vol. 21. – P. 680.
38. Friedman S.L. The cellular basis of hepatic fibrosis: mechanisms and treatment strategies // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 1828.
39. Gores G.J. Endogenous bile acids: a fine balance between cell protection and apoptosis // Gastroenterology and hepatology. – 2000. – № 2. – P. 23.

40. Hasselgren P.O. Prevention and treatment of ischemia of the liver // Surg. Gynecol. Obstet. – 1987. – Vol. 164. – P. 187.
41. Henrion J., Descamps O., Luwaert R. et al. Hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure: incidence in a coronary care unit and measurement of hepatic blood flow // J. Hepatol. – 1994. – Vol. 21. – P. 696.
42. Iredale J.P., Murphy G., Hembry R.M. et al. Human hepatic lipocytes synthesise tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1): implications for regulation of matrix degradation in liver // J. Clin. Invest. – 1992. – Vol. 90. – P. 282.
43. Kenneth J.S., Nicholas W.L., Lisa C. et al. Cytokines and the liver // J. Hepatology. – 1997. – Vol. 27. – P. 1120–1132.
44. LaBresque D. Liver regeneration: a picture emerges from the puzzle // Amer. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89. – P. 586.
45. Li J., Rosman A.S., Leo M.A. et al. Tissue inhibitor of metallo-proteinase is increased in the serum of precirrhotic and cirrhotic alcoholic patients and can serve as a marker of fibrosis // Hepatology. – 1994. – Vol. 19. – P. 1418.
46. Marra F., Grandaliano G., Valente A.J. et al. Thrombin stimulates proliferation of liver fat-storing cells and expression of monocyte chemoattractant protein-1: potential role in liver injury // Hepatology. – 1995. – Vol. 22. – P. 780.
47. Ma T.T., Ischiropoulos H., Brass C.A. Endotoxin-stimulated nitric oxide production increases injury and reduces rat liver chemiluminescence during reperfusion // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 108. – P. 463.
48. Moller S., Becker U. Insulin-like growth factor 1 and growth hormone in chronic liver disease // Dig. Dis. – 1992. – Vol. 10. – P. 239.
49. Pinzani M. Hepatic stellate (Ito) cells: expanding roles for a liver-specific pericyte // J. Hepatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 700.
50. Pinzani M., Milani S., De Franco R. et al. Endothelin-1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110. – P. 534.
51. Puccetti L., Bruni F., Pasqui A.L. et al. Dyslipidemias and fibrinolysis // Ital. Heart J. – 2002. – Vol. 3, № 10. – P. 579–586.
52. Reis C., Petrides P.E. Cytokine regulation of matrix metalloproteinase activity and regulatory dysfunction in disease // Biol. Chem. – 1995. – Vol. 376. – P. 345–355.
53. Riley W.W. Characterization of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine transport into hepatocytes isolated from juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), and comparison with L-thyroxine transport // Gen. Comp. Endocrinol. – 1994. – Vol. 95 (2). – P. 301.
54. Shankar T.P., Fredi J.L., Himmelstein S. et al. Elevated growth hormone levels and insulin resistance in patients with cirrhosis of the liver // Amer. J. Med. Sci. – 1996. – Vol. 291. – P. 248.
55. Schonbeck U., Mach F., Libby P. Generation of biologically active IL-1 beta by matrix metalloproteinases: a novel caspase-1-independent pathway of IL-1beta processing // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161. – P. 3340–3346.
56. Zhang Y., McCluskey K., Fugii K. et al. Differential regulation of monocyte matrix metalloproteinase and TIMP-1 production by TNF-alpha, granulocyte-macrophage CSF and IL-1beta through prostaglandin-dependent and independent mechanisms // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161. – P. 3071–3076.

Функція печінки та артеріальна гіпертензія: чи існує взаємозв'язок?

Л.В. Журавльова, О.Н. Ковальова

РЕЗЮМЕ. В огляді літератури представлені дані про спільні патогенетичні аспекти хронічних захворювань печінки та артеріальної гіпертензії: запальні, імунні, метаболічні, нейрогуморальні.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, функціональний стан печінки, цитокіни, фактори росту, метаболізм.

Liver function and hypertension: is there relationship?

L.V. Zhuravlyova, O.N. Kovalyova

SUMMARY. Data about common pathogenesis aspects of chronic liver diseases and hypertension are represented in literature review: inflammatory, immune, metabolic, neurohumoral.

Key words: hypertension, liver functional state, cytokines, growth factors, metabolism.

Адрес для переписки:

Лариса Владимировна Журавлева
Харьковский государственный медицинский университет
61140, г. Харьков, ул. Сумская, 77/79, кв. 12

УДК 616.12-008.331.1-056.52-008.6-092: 577.175.722

Роль инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома

О.Н. Ковалева, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова

Харьковский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

Инсулинорезистентность (ИР) и метаболический синдром (МС) связаны с первичным клеточным дефектом сигнального пути инсулина и компенсаторным повышением его секреции. Дефекты инсулинового рецептора включают снижение активности тирозинкиназы, активации фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора и IRS-1, ведущее к ингибированию PI3-K, в то время как MAP-киназный путь остается активным и приводит к синтезу и секреции целого ряда митогенных/атерогенных факторов. Развитие ИР, связанное с воспалением, заключается в активации посредников воспаления и может оказывать непосредственное влияние на фосфорилирование IRS-1. Механизмы связи гипертензии с ИР заключаются в задержке почками Na^+ , активации симпатической нервной системы, изменении электролитного состава клеток.

Ключевые слова:

инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет второго типа, ожирение, адипонектин, субстрат инсулинового рецептора.

Метаболический синдром (МС) связан с постпрандиальной гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью (ИР), гипергликемией и дислипидемией – повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижением содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и преобладанием маленьких плотных частиц ЛПНП. Ожирение и МС связаны с высоким уровнем факторов воспаления, включая фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкины и С-реактивный протеин, нарушением фибринолиза (повышением уровня ингибитора активатора плазминогена-1) и повышением оксидантного стресса [27]. Другие исследователи связывают МС с микроальбуминурией, нарушением автономной кардиорегуляции и активацией одного или более компонентов ренин-ангиотензиновой системы.

По данным ежегодных отчетов ВОЗ о распространении хронических заболеваний сахарный диабет занимает третье место по распространенности после сердечно-сосудистых и онкологических. В настоящее время количество людей с этой патологией составляет 300 млн человек, что дает основание говорить о пандемии, причем доля сахарного диабета второго типа (СД2) составляет от 92 до 97% всех случаев заболевания. У 75% пациентов с СД2 отмечается та или иная стадия жировой печени [8, 14].

Высококалорийное питание при отсутствии физических нагрузок приводит к ожирению и ИР [36, 43]. Известно, что ИР – одна из главных причин МС и СД2 –

развиваются постепенно, в первую очередь в результате снижения плотности инсулиновых рецепторов на поверхности клеточных мембран в мышцах и печени. В дальнейшем на фоне поступления большого количества пищевых жиров и глюкозы в адипоциты и их накопления развивается ИР и гиперинсулинемия – как компенсаторный ответ на снижение чувствительности тканей к инсулину. Возникновение гиперинсулинемии некоторое время поддерживает нормогликемию, но угнетает расщепление жиров, вызывая прогрессирующее ожирение [2, 4, 36]. Признано, что висцеральное/абдоминальное ожирение играет более значимую роль в развитии патологии, по сравнению с периферической жировой тканью, в секреции свободных жирных кислот (СЖК) [1, 5]. Причина заключается в том, что в печень через портальную систему из висцеральной жировой ткани поступает значительное количество СЖК, также как при сниженной секреции лептина [33]. Удаление висцерального жира хирургическим путем повышает чувствительность тканей к инсулину у лиц с высокой степенью ожирения [13]. В то время как умеренное уменьшение подкожного жира путем липосакции, которое не связано с изменением количества висцерального жира, не влияет на ИР у лиц с ожирением [32].

Механизмы развития инсулинорезистентности в мышцах и в печени

Инсулин является мощным ингибитором липолиза и снижает высвобождение СЖК из адипоцитов путем

ингибирования гормончувствительной липазы. При таких состояниях, сопровождающихся ИР, как ожирение, артериальная гипертензия (АГ), МС и СД2, способность инсулина ингибировать липолиз нарушена, что приводит к хроническому повышению уровня СЖК. В настоящее время признано, что СЖК плазмы являются центральным компонентом синдрома ИР в соответствии с гипотезой переполнения, при котором способность адипоцитов запасать жир истощена и происходит избыточное накопление СЖК в форме токсических церамидов, длинноцепочечных ацил-КоА жирных кислот (ЖК) и сфинголипидов в мышцах, печени, поджелудочной железе и артериях [9, 19, 29]. СЖК плазмы также вносят вклад в процесс воспаления, что затрудняет передачу сигнала инсулина в мышечной ткани (рис. 1).

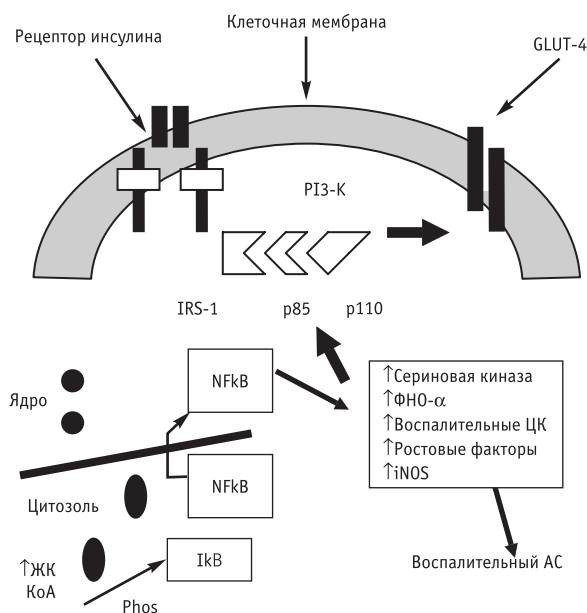


Рис. 1. Влияние ЖК на сигнальные пути инсулина.

NFKB – ядерный фактор каппа В; IκB – ингибитор каппа В; IRS-1 – субстрат 1 инсулинового рецептора; PI3-K – фосфотидилинозитол-3-киназа; p85 и p110 – субъединицы PI3-K; GLUT-4 – изоформа 4 транспортера глюкозы; iNOS – индуцибельная NO-синтаза (S. Kashyap, 2007)

ЖК накапливаются в мышцах и в печени в виде длинноцепочечных ацил-КоА ЖК. Эти промежуточные формы приводят к активации ядерного фактора каппа В (NFkB), который, в свою очередь, инициирует воспалительные пути, включая продукцию цитокинов и ростовых факторов, которые взаимодействуют с (IRS-1) ассоциированной активацией фосфотидилинозитол-3-киназы PI3-K.

Воспаление и инсулинорезистентность при ожирении

Ожирение является не только самой распространенной причиной ИР, но и связано также с системным хроническим воспалительным ответом, характеризующимся изменением продукции цитокинов и активацией воспалительного сигнального пути [12, 23]. Предлагаются два возможных пути возникновения ИР, связанных с воспалением. Первый заключается в том, что активация по-

средников воспалительного сигнала может непосредственно влиять на фосфорилирование серина субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1) в таких инсулиночувствительных клетках, как гепатоциты и миоциты, и таким образом индуцировать ИР. Второй путь связан с инфильтрацией воспалительных клеток в жировую ткань, которая может влиять на метаболизм липидов в адипоцитах (например, ФНО- α способствует липолизу), а также на выработку цитокинов в адипозной ткани, что в свою очередь, передает сигнал другим метаболически активным тканям [23].

ФНО- α регулирует чувствительность к инсулину. Активация системы ФНО- α вызывает ИР [23, 26, 30]. Механизм заключается в ингибировании сигнала инсулина путем фосфорилирования тирозина IRS-1 и связанной с ним активности фосфотидилинозитол-3-киназы (PI3K). ФНО- α регулирует чувствительность к инсулину. Активация системы ФНО- α вызывает ИР (рис. 2) [3, 23, 26, 30]. Происходит нарушение стимулированного инсулином транспорта глюкозы в скелетных мышцах, которое является одним из первичных метаболических нарушений при ИР и СД2. Выяснение молекулярно-биохимических механизмов, отвечающих за ИР, послужило началом новой стратегии в создании фармакологических препаратов и терапии МС и СД2 [21].

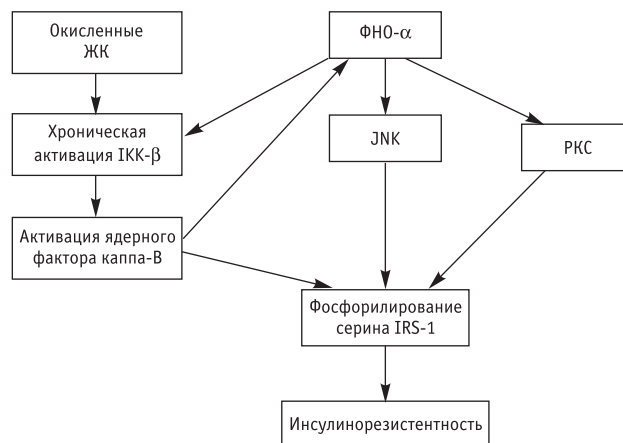


Рис. 2. Основные пути передачи сигнала ФНО- α

Индукцированное ЖК фосфорилирование серина IRS-1 может опосредоваться другим воспалительным медиатором – I B киназой- β (IKK- β). Эта гипотеза была подтверждена исследованиями, в которых показано фармакологическое ингибирование активности IKK- β высокими дозами салицилатов, а мутация этого гена может улучшать чувствительность к инсулину у кроликов с ожирением на фоне диеты с высоким содержанием жиров (ДВЖ) или при инфузии липидов [31]. В клинических исследованиях применение высоких доз салицилатов в течение 2 нед у пациентов с СД2 снижало гипергликемию натощак, продукцию базального уровня глюкозы печенью и улучшало захват глюкозы периферическими тканями [25].

В последующих исследованиях была идентифицирована другая воспалительная сериновая киназа – Jun

киназа-1 (JNK1), потенциально вовлеченная в индуцирование фосфорилирования серина IRS-1 [21]. Активность JNK1 коррелировала с фосфорилированием серина IRS-1 и ИР (см. рис. 2).

Провоспалительные цитокины стимулируют продукцию белков семейства супрессоров сигнального пути цитокинов (SOCS). Белки этой группы представлены в качестве связующего звена между биохимическими процессами, происходящими при ИР, и воспалением. SOCS3 является одним из потенциальных агентов, обеспечивающих связь между ожирением, воспалением и ИР [10]. Предполагают, что семейство белков SOCS участвует в механизмах обратной связи сигнального пути цитокинов. Их экспрессия обычно увеличивается через активацию сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции и за счет путей, опосредованных активацией NFκB. Увеличение экспрессии SOCS3 обнаружено в гипоталамусе, где этот фактор может быть вовлечен в индуцирование резистентности к лептину [10]. Эти данные свидетельствуют о возможности существования унифицированного механизма ИР и лептинорезистентности – состояний, которые часто сосуществуют при ожирении. Избыток или дефицит других адипокинов также может влиять на патогенез ИР, но их роль еще недостаточно исследована.

Связь инсулинорезистентности с артериальной гипертензией и атеросклерозом

Инсулин является сосудистым гормоном, который в физиологических дозах у здоровых лиц проявляет вазодилаторные свойства. В то же время на фоне ИР и гиперинсулинемии он проявляет вазоконстрикторные свойства в ответ на инфузию вазодилаторных агентов, таких, как ацетилхолин, который стимулирует синтез оксида азота. Это подтверждает, что инсулин или гиперинсулинемия могут вызывать дисфункцию эндотелия у лиц с ИР, влияя на выработку вазодилаторов и вазоконстрикторов, таких, как оксид азота и эндотелин I [41, 45].

Имеются также данные о том, что инсулин является атерогенным гормоном. Показано, что инсулин усиливает образование и снижает регрессию атеросклеротических бляшек, вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток, увеличивает синтез коллагена, стимулирует ростовые факторы и рецепторы ЛПНП [41, 45].

ИР влияет на артерии и артериолы как на уровне эндотелия, так и гладкомышечных клеток. ИР вызывает снижение ответа гладкомышечных клеток на вазодилаторные агенты, что связано, преимущественно, с нарушением функции калиевых каналов [39, 40].

Инсулинорезистентность и артериальная гипертензия

Причинно-следственные связи между АД, ИР и гиперинсулинемией остаются нерешенными. Однако выяснены отдельные механизмы связи АД, гиперинсулинемии и ИР. К ним относятся задержка натрия почками, активация симпатической нервной системы, стимуляция роста гладкомышечных клеток сосудов и изменение

состава внутриклеточных электролитов. В частности, происходит повышение активности Na^+/H^+ -помпы, которая может увеличивать чувствительность гладкомышечных клеток к прессорному эффекту норадреналина, ангиотензина II (АТII) и солевой нагрузке [17]. Резистентность Na^+/K^+ -АТФазы к действию инсулина увеличивает внутриклеточное содержание Na^+ и снижает уровень K^+ – характерных нарушений при АД. Наконец, снижение активности Ca^{2+} -АТФазы как результат ИР увеличивает внутриклеточное содержание Ca^{2+} , ведущее к гиперактивности сосудов и АД. В β-клетках поджелудочной железы это вызывает усиление компенсаторной гиперинсулинемии. Эндотелиальная дисфункция является связующим звеном между ожирением, ИР, СД2 и АД, поскольку независимо коррелирует с каждым из этих нарушений [28].

На линиях мышей дефицитных по IRS-1 и IRS-2 показано, что инсулин повышает реабсорбцию натрия гидрокарбоната в проксимальных канальцах у мышей дикого типа и дефицитных по IRS-1, но не по IRS-2. У IRS-1-дефицитных мышей АД выше по сравнению с другой линией мышей, что может быть связано с повышенной задержкой натрия. Таким образом, развитие ИР в мышцах связано с нарушением системы IRS-1. В свою очередь, гиперинсулинемия индуцирует задержку натрия путем фосфорилирования IRS-2 в почках, что приводит к солечувствительной АД (рис. 3). Помимо этого, АТII непосредственно стимулирует реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах [38]. Соответственно, у пациентов с ожирением и МС развивается солечувствительная АД [22].

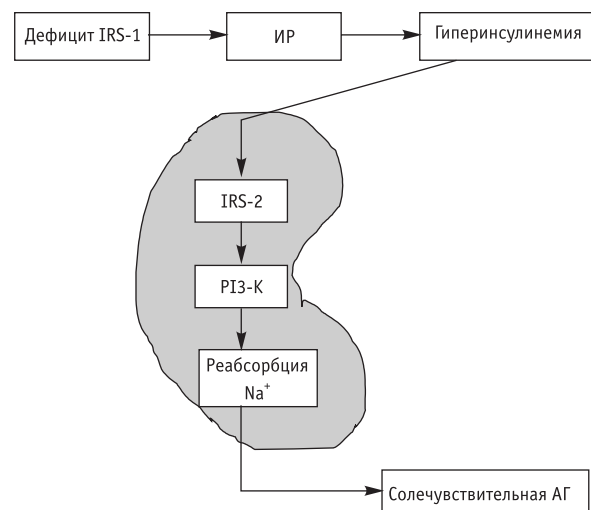


Рис. 3. Механизм развития солечувствительной АД, индуцированной инсулинорезистентностью при МС (S. Kashyap, 2007)

Доказана тесная связь между солечувствительностью и чувствительностью к инсулину при АД [18]. Диета с высоким содержанием соли не только повышает АД, но также снижает чувствительность к инсулину [37]. В эпидемиологических исследованиях показано, что частота развития сахарного диабета увеличивается у лиц, злоупотребляющих солью [24]. В исследовании Dietary

Approaches to Stop Hypertension (DASH) показано, что овощи и фрукты, богатые калием, снижают АД и уровень глюкозы натощак [7]. У линии солечувствительных мышей Dahl (при их содержании на высокосолевой диете) развивалась диастолическая дисфункция и повышался уровень реактивных форм кислорода (РФК) в сердце, который корректировался добавлением калия в диету [35]. Таким образом, пищевая соль и калий стимулируют и ингибируют, соответственно, продукцию РФК (рис. 4).

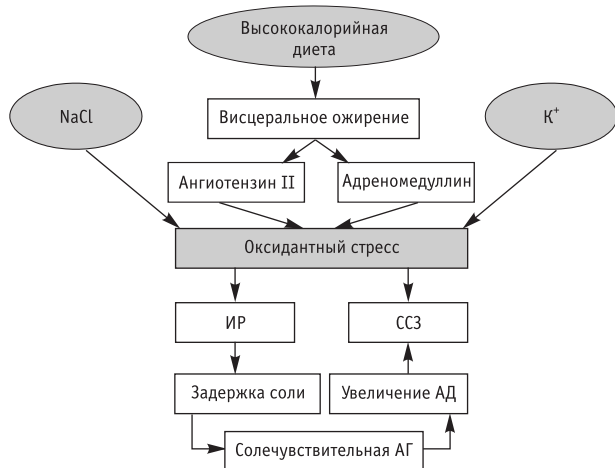


Рис. 4. Связь между активацией ренин-ангиотензиновой системы, висцеральным ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), инсулинорезистентностью и солечувствительностью при МС (Т. Fujita, 2006)

Активность симпатoadреналовой системы при МС

Отмечено, что АГ сопровождается повышением активности симпатoadреналовой системы (САС) и уровень ее активации прямо пропорционален тяжести АГ. В отличие от АГ интерес исследователей к функции САС при ожирении обозначился совсем недавно. Состояние ожирения, даже в том случае, когда оно не сопровождается повышением АД, сопряжено с активацией САС, в частности, с увеличением частоты сердечных сокращений и уровня норадреналина плазмы. Показана прямая зависимость между суточной экскрецией метаболитов норадреналина [42] и индексом массы тела. Уровень симпатической активации и степень ИР значительно выше у пациентов с висцеральным отложением жира по сравнению с периферическим накоплением массы жировой ткани.

При сочетании АГ и ожирения уровень симпатической активации значительно выше по сравнению с присутствием одного из этих факторов [20]. У лиц с МС уровень активности САС значительно повышен. Степень активации САС при этом состоянии, по-видимому, не зависит от наличия АГ, поскольку отмечается даже при отсутствии повышения АД. Предполагают, что один из механизмов повышения активности САС связан с нарушением барорефлекса [20]. По мнению других исследователей, активация САС при МС зависит от гиперинсулинемии и ИР, степень ее активации и степень ИР тесно коррелируют как с сердечно-сосудистой патологией, так

и с другими заболеваниями [34]. Влияние антигипертензивных препаратов на активность САС (стимуляция или ингибирование) часто сопряжено с их влиянием на чувствительность к инсулину (ухудшением или улучшением). Неизвестно, отвечает ли активация САС за ИР или она отражает эпифеномен метаболических изменений. Обсуждается также возможность зависимости повышения активности САС от гормональных факторов, вовлеченных в контроль функционирования сердечно-сосудистой системы, таких, как АТФ и лептин [20].

Связь инсулинорезистентности с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца

ИР связана с атерогенным липидным профилем: мелкими плотными ЛПНП, повышенным содержанием холестерина (ХС), высоким уровнем плазменных триглицеридов (ТГ), низким уровнем ЛПВП [6]. Для лиц с повышенным коэффициентом отношения общего ХС/ХСЛПВП характерны более высокий уровень систолического и диастолического АД, ИР, снижение толерантности к глюкозе и гипертриглицеридемия [28]. У лиц с СД2 наблюдается также снижение уровня аполипопротеина А1 и повышение уровня аполипопротеина В [17].

Нарушение синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) (которое является вторичным по отношению к компенсаторной гиперинсулинемии на фоне ИР, к повышению уровня плазменных СЖК и глюкозы), нарушение удаления ЛПОНП (вторичное по отношению к снижению влияния инсулина на липопротеинлипазу) вызывают повышение уровня ЛПОНП и ТГ и, в конечном счете, ХС ЛПНП. Нарушение активности липопротеинлипазы также вносит вклад в снижение уровня ХС ЛПВП при ИР [28].

С клинической точки зрения ИР и дислипотеинемия связаны с подтвержденной ангиографически ИБС – у пациентов с ИБС отмечается ИР, степень которой варьирует от умеренной до тяжелой и коррелирует с тяжестью ИБС и гиперинсулинемией [11]. В исследовании (647 человек без выявленной патологии), включавшем четыре группы лиц в зависимости от уровня инсулина плазмы в ответ на глюкозную нагрузку, изучалось развитие СД2, АГ и ИБС спустя 15 лет [44]. В подгруппе с самым низким уровнем чувствительности к инсулину наблюдалось увеличение частоты нарушения толерантности к глюкозе или СД2 – в 8 раз, АГ – в 2 раза и ИБС – в 3 раза.

Для реализации влияния на метаболизм глюкозы инсулин должен связаться со специфическими клеточными рецепторами тканей-мишеней. Затем этот сигнал реализуется через вторичные мессенджеры, которые инициируют серию событий, включающих каскад реакций фосфорилирования/дефосфорилирования, приводящих к стимуляции метаболизма внутриклеточной глюкозы. Первой ступенью является фосфорилирование β -субъединицы рецептора инсулина с последующей активацией тирозинкиназы инсулинового рецептора. Активированная тирозинкиназа фосфорилирует специфические внутриклеточные белки, в том числе IRS-1, отвечающий за

синтез гликогена в м'язах і IRS-2, який опосередовує ефект інсуліна на продукцію глюкози печінкою, глюконеогенез і формування гликогена. Активізація PI3-K викликає стимуляцію транспорту глюкози і активізацію глікогенсинтази. Активізація IRS-1 також стимулює MAP-кіназний сигнальний шлях, який викликає ріст і проліферацію кліток. Другим етапом сигнального шляху інсуліна є активізація транспорту глюкози GLUT-4 в м'язах. Глюкоза метаболізується серією ферментативних реакцій, контрольованих інсуліном. Найбільш важливі етапи включають фосфорилування глюкози гексокіназою, синтез глікогена глікогенсинтазою, гліколіз фосфофруктокіназою і окислення глюкози піруватдегідрогеназою. При СД2 спостерігається значне зниження активності тирозинкінази, стимульованої інсуліном. Корекція цього порушення може бути досягнута зниженням маси тіла і зниженням рівня глюкози натощак [8]. Крім того, у хворих на СД2 і при ожирінні без цукрового діабету спостерігається зниження активності тирозинкінази інсулінового рецептора і IRS-1, а також асоціації протеїна p85 і PI3-K з IRS-1 значно знижена [15]. Порушення нисхідного сигнального шляху інсуліну – активізація Akt і FoxO1 – пов'язано з зниженням виробки оксиду азоту і глюкози, а також метаболізму ліпідів [16].

Сигнал, передаваний PI3-K, є критичним для транспорту глюкози, опосередованого інсуліном, і активність цього фермента знижена при ІР. Тем не менше, IRS-зв'язана активізація MAP-кінази не порушена у осіб з ІР, що веде до експресії ростових факторів, які причастні до розвитку атеросклерозу (рис. 5). Стимуляція MAP-кіназного шляху може викликати про-

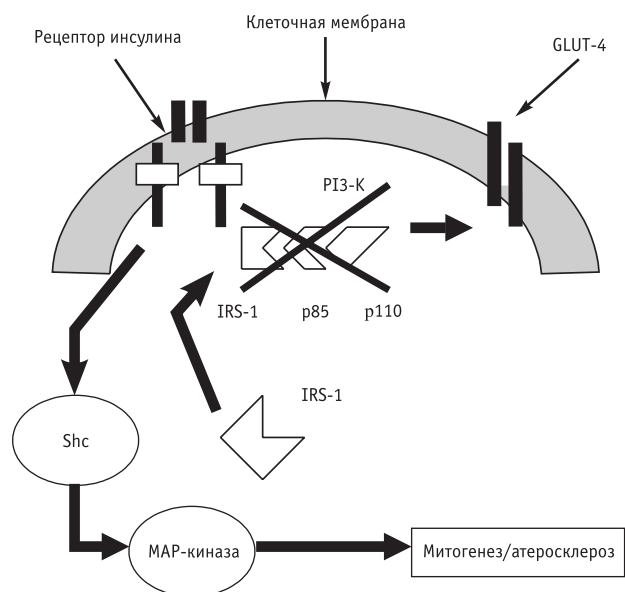


Рис. 5. Механізм порушення сигнального шляху інсуліну при ІР пов'язано з зниженням активності PI3-K і активізацією MAP-кінази, що веде до продукції ростових факторів, які беруть участь у розвитку атеросклерозу. IRS-1 – субстрат 1 інсулінового рецептора; PI3-K – фосфотидилинозитол-3-кіназа; p85 і p110 – суб'єдиниці PI3-K; GLUT-4 – ізоформа 4 транспортера глюкози (S. Kashyap, 2007)

ліферацію гладком'язових кліток, синтез ендотеліна-1, збільшення формування колагену і синтезу ростових факторів і провоспалительних цитокінів, що пояснює прогресування атеросклерозу у осіб з СД2 [28].

ІР або МС пов'язані з первинним клітинним дефектом сигнального шляху інсуліну і компенсаторним підвищенням його секреції. Комбінація ІР і гіперінсулінії викликає ряд метаболічних і серцево-судинних змін, результатом яких є СД2, дисліпидопрофілія, ожиріння, ІБС, АГ. Дефекти інсулінового рецептора, відповідальні за ІР, включають зниження стимульованої інсуліном активності тирозинкінази, зниження активності фосфорилування тирозину інсулінового рецептора і IRS-1 і зниження зв'язування білка p85 з IRS-1, що веде до інгібування активності PI3-K, в той час як MAP-кіназний шлях залишається активним і веде до синтезу і секреції ряду митогенних/атерогенних факторів. Можливі шляхи виникнення ІР, пов'язані з запаленням, включають в себе, що активізація посередників запалення може мати безпосереднє вплив на фосфорилування IRS-1 в інсулінорезистентних клітках. Механізми зв'язи АГ з ІР включають в себе збереження нирками Na^+ , активізацію симпатическої нервової системи, зміни електролітного складу кліток.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Роль інсулінорезистентності в розвитку стеатогепатиту // Укр. терапевт. журн. – 2007. – № 3. – С. 98–106.
2. Фадєєнко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Патолофізіологічні та молекулярні механізми розвитку стеатозу і стеатогепатиту // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3. – С. 88–95.
3. Accili D., Arden K.C. FoxOs at the crossroads of metabolism, differentiation and transformation // Cell. – 2004. – Vol. 117. – P. 421–426.
4. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 2346. – P. 1221–1231.
5. Araya J. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Clin. Sci. (Lond). – 2004. – Vol. 106. – P. 635–643.
6. Avramoglu R.K., Qiu W., Adeli K. Mechanisms of metabolic dyslipidemia in insulin resistant states: deregulation of hepatic and intestinal lipoprotein secretion // Front Biosci. – 2003. – Vol. 8. – P. 464–476.
7. Azadbakht L., Mirmiran P., Esmailzadeh A. et al. Beneficial effects of a dietary approach to stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 2823–2831.
8. Bajaj M. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 1364–1370.
9. Bajaj M., DeFronzo R.A. Metabolic and molecular basis of insulin resistance // J. Nucl. Cardiol. – 2003. – Vol. 10. – P. 311–323.

10. Bjorbaek C., El-Hashimi K., Frantz J.D. et al. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 30059–30065.
11. Bressler P., Bailey S.R., Matsuda M., DeFronzo R.A. Insulin resistance and coronary artery disease // *Diabetologia*. – 1996. – Vol. 39. – P. 1345–1350.
12. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology // *Sem. Liv. Dis.* – 2001. – Vol. 21. – P. 3–16.
13. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 1724–1737.
14. Chitturi S., Abeygunasekera S., Farrell G. et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35. – P. 373–379.
15. Cusi K., Maezono K., Osman A. et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 311–320.
16. DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes // *Diabetes Rev.* – 1997. – Vol. 5. – P. 117–119.
17. DeFronzo R.A. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 20 (suppl. 11). – S1–S16.
18. Fujita T. The rennin system, salt-sensitivity and metabolic syndrome // *Renin Report*. – 2006. – N 3. – P. 181–184.
19. Gastaldelli A., Ferrannini E., Miyazaki Y., et al. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47. – N 1. – P. 31–39.
20. Grassi G. Sympathetic Overdrive and Cardiovascular Risk in the Metabolic Syndrome // *Hypertens. Res.* – 2006. – Vol. 29. – N 11. – P. 839–47.
21. Hiroshumi J., Tuncman G., Chang L. et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance // *Nature*. – 2002. – Vol. 420. – P. 333–336.
22. Horita S., Zheng Y., Hara C. et al. Biphasic regulation of Na⁺-HCO₃⁻-cotransporter by angiotensin II type 1A receptor // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 40. – P. 707–712.
23. Hotamisligil G.S. Inflammatory pathways and insulin action // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2003. – Vol. 27. – Suppl. 3. – S53–S55.
24. Hu G., Jousilahti P., Peltonen M. et al. Urinary sodium and potassium excretion and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in Finland // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – P. 1477–1483.
25. Hundal R.S., Petersen K.F., Mayerson A.B. et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 1321–1326.
26. Jeffrey D., Browning J., Horton D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // *Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114, N 2. – P. 147–152.
27. Kadowaki T., Hara K., Yamauchi Y. et al. Molecular Mechanism of Insulin Resistance and Obesity // *Experim. Biology and Medicine*. – 2003. – Vol. 228. – P. 1111–1117.
28. Kashyap S.R., DeFronzo R. The insuline resistance syndrome: physiological considerations // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2007. – Vol. 4, N 1. – P. 13–19.
29. Kashyap S., Belfort R., Gastaldelli A. et al. Chronically elevated free fatty acids concentrations produce a decrease in insulin secretion with no change in insulin sensitivity in individuals with heavy family history of T2DM // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 2461–2474.
30. Kern P.A., Rananathans S., Li C. et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 280. – E745–E751.
31. Kim J.K., Kim Y.J., Fillmore J.J. et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 437–446.
32. Klein S., Fontana L., Young V.L. et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factor for coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2549–2557.
33. Lam T.K.T. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 284. – E863–E873.
34. Landsberg L. Obesity and the insulin resistance syndrome // *Hypertens. Res.* – 1996. – Vol. 19. – S51–S55.
35. Matsui H., Shimosawa T., Uetake Y. et al. Protective effect of potassium against the hypertensive cardiac dysfunction: association with reactive oxygen species reduction // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48. – P. 225–231.
36. Musso G., Gambino R., De Michieli F. et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – P. 909–916.
37. Ogiwara T., Asano T., Ando K. et al. High-salt diet enhances insulin signaling and induces insulin resistance in Dahl salt-sensitive rats // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 40. – P. 83–89.
38. Rocchini A.P., Key J., Bondie D. et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 580–585.
39. Saad M.F., Rewers M., Selby J. et al. Insulin resistance and hypertension. The insulin resistance atherosclerosis study // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – N 6. – P. 1324–1331.
40. Smith D.O., LeRoith D. Insulin resistance syndrome, pre-diabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus // *Clin. Cornerstone*. – 2004. – Vol. 6. – N 2. – P. 7–16.
41. Steinberg H.O., Baron A.D. Vascular function, insulin resistance and fatty acids // *Diabetologia*. – 2002. – Vol. 45. – P. 623–634.
42. Troisi R.J., Weiss S.T., Parker D.R. et al. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity // *Hypertension*. – 1991. – Vol. 17. – P. 669–677.
43. Yuan M., Konstantopoulos N., Lee J. et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with

- salicylates or targeted disruption of Ikkbeta // Science. – 2001. – Vol. 293. – P. 1673–1677.
44. Zavaroni I., Bonini L., Gasparini P. et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited // Metabolism. – 1999. – Vol. 48. – P. 989–994.
45. Zeng G., Quon M.J. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98. – P. 894–898.

Роль інсулінорезистентності в розвитку метаболічного синдрому

О.М. Ковальова, Н.О. Кравченко, С.В. Виноградова

РЕЗЮМЕ. Інсулінорезистентність (ІР) та метаболічний синдром (МС) обумовлені клітинними дефектами сигнального шляху інсуліну та компенсаторним підвищенням його секреції. Дефекти інсулінового рецептора включають зниження активності тирозинкінази, активації фосфорилування тирозину інсулінового рецептора та IRS-1, що призводить до інгібування P13-K, у той час як MAP-кіназний шлях залишається активним та зумовлює синтез і секрецію цілої низки мітогенних/атерогенних чинників. Розвиток ІР, пов'язаний із запаленням, виявляється активацією посередників запалення та може безпосередньо впливати на фосфорилування IRS-1. Механізми зв'язку гіпертензії з ІР полягають у затримці нирками Na^+ , активації симпатичної нервової системи, змінах електролітного складу клітин.

Ключові слова: інсулінорезистентність, метаболічний синдром, цукровий діабет другого типу, ожиріння, адипонектин, субстрат інсулінового рецептора.

Role of insulin resistance in metabolic syndrome development

O.N. Kovalyova, N.A. Kravchenko, S.V. Vinogradova

SUMMARY. Insulin resistance (IR) or metabolic syndrome (MS) is associated with initial cellular defect of insulin signaling way and compensatory increase of its secretion. Insulin receptor defects are considered to be the decreased tyrosine-kinase activity and insulin receptor/IRS-1 tyrosine phosphorylation activation, leading to the inhibition of PI3-K activity. At the same time, the MAP-kinase way remains active, inducing synthesis and secretion of a number of the mitogenic/atherogenic factors. IR development associated with inflammation appears to be the activation of inflammation intermediates and may render direct influence on IRS-1 phosphorylation. The mechanisms of hypertension-IR relationship consist in the Na^+ retention by kidneys, sympathetic nervous system activation, and changes in the electrolyte composition of cells.

Key words: insulin resistance, metabolic syndrome, 2 type diabetes, obesity, adiponectin, insulin receptor substrate.

Адрес для переписки:

Ольга Николаевна Ковалева
Харьковский государственный медицинский университет
61022, Харьков, просп. Ленина, 4

УДК 616.153.466-008.61-035.2:616-005.6

Гомоцистеїн при кардіоваскулярній патології, асоційованій і не асоційованій з хронічною нирковою недостатністю

І.В. Мухін, І.М. Родін

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

РЕЗЮМЕ

Наведено сучасні погляди на проблему гіпергомоцистеїнемії при кардіоваскулярній патології, асоційованій і не асоційованій з хронічною нирковою недостатністю. Розглянуто питання обміну гомоцистеїну в нормі, висвітлено питання його визначення в плазмі крові. Описано основні причини розвитку і базисні підходи до медикаментозної корекції гіпергомоцистеїнемії.

Ключові слова:

гомоцистеїн, кардіоваскулярна патологія, хронічна ниркова недостатність.

Проблема кардіоваскулярної патології при хронічній нирковій недостатності

В еру розвитку технологій, що заміщують функцію нирок (перитонеальний діаліз, гемодіаліз, трансплантація нирки), наявність реальних можливостей медикаментозного уповільнення перебігу хронічної хвороби нирок (ХХН) і збільшення тривалості життя хворих з хронічною нирковою недостатністю (ХНН) за допомогою засобів, що гальмують її прогресування або зменшують вираженість деяких симптомів захворювання (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, деякі антагоністи кальцію, препарати еритропоєтину тощо) та проблема кардіоваскулярних захворювань (КВЗ) набули нового і досить важливого клінічного значення [4, 5, 8, 13]. Насамперед це обумовлено тим, що основною причиною смерті хворих з ХНН є інфаркт міокарда, систолічна і (або) діастолічна серцева недостатність, прогресуюча стенокардія, небезпечні аритмії, частота і тяжкість перебігу яких збільшуються пропорційно ступеню погіршення функції нирок [2, 7, 9]. До того ж, експериментально доведено прямий нефротоксичний ефект гомоцистеїну з ураженням не тільки нефронів, але й каналців [12, 17, 18].

Понад 60% смертей хворих, які перебувають на діалізі, припадає на патологію серцево-судинної системи. КВЗ є безпосередньою причиною летальних випадків у 30–50% хворих з термінальною стадією ХНН, які не отримують замісну терапію за допомогою гемодіалізу [16]. Навіть частота нефатального інфаркту міокарда за наявності ХНН у 5–10 разів вища, ніж у загальній популяції [17]. У 40% пацієнтів у додіалізний період виявлено клінічні

ознаки ІХС і ще у 40% – симптоми явної або прихованої (дилатація порожнини серця, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, погіршення скорочувальної функції і порушення діастолічної функції лівого шлуночка) серцевої недостатності [9, 10]. Парадоксально, але частота КВЗ у разі застосування методів лікування, що заміщують функцію нирок, не тільки не знижується, а, навпаки, доволі часто, підвищується. Саме стан серцево-судинної системи, а не ниркові чинники визначає прогноз подальшого життя у більш ніж 50% хворих, які перебувають на діалізі [11].

Особливе значення має проблема КВЗ у хворих на діабетичний гломерулосклероз, оскільки цукровий діабет за частотою посідає на сьогодні перше місце в економічно розвинутих країнах світу серед головних причин ХНН. Смертність хворих з ХНН внаслідок КВЗ у разі діабетичної нефропатії в середньому в 3 рази вища, ніж за ХНН іншої етіології [7, 14].

До чинників високого кардіоваскулярного ризику при ХНН відносять: артеріальну гіпертензію, гіперліпідемію, гіперкаліємію, гіперглікемію, гіпергомоцистеїнемію (ГГЕ), паління, гіподинамію, гіперфібриногенемію і анемію [11, 15].

Вважається, що підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі крові у хворих з ХНН зумовлює темпи прогресування атеросклерозу коронарних судин [1].

Метаболізм Гомоцистеїну в нормі

Гомоцистеїн – це амінокислота, що містить серу і є проміжним продуктом обміну амінокислот метіоніну і цистеїну.

У крові в нормі приблизно 1% гомоцистеїну перебуває у вільному стані, близько 70% – в пов'язаному з альбуміном і 25–30% – у формі дисульфідів гомоцистину [1].

У метаболізмі гомоцистеїну беруть участь три ферменти: метіонінсинтаза, бетаїногмацистеїнметилтрансфераза і цистатіонін-бета-синтаза. Із зміною функції цих ензимів пов'язані природжені і надбані порушення його метаболізму. Кофакторами ферменту виступають вітаміни B₆, B₁₂ і фолієва кислота [3].

Обмін гомоцистеїну здійснюється двома шляхами. В ході одного з них близько 50% гомоцистеїну перетворюється в цистеїн. Інша частина реметелюється з утворенням метіоніну [1].

Концентрація гомоцистеїну в здорових осіб має добові коливання і залежить від віку і статі. Так, у людей віком до 30 років вона становить 4,6–8,1 мкмоль/л, старше 60 років – 5,8–11,9 мкмоль/л; у чоловіків 30–59 років – 4,5–7,9 мкмоль/л, а у жінок такого самого віку – 6,3–11,2 мкмоль/л [6, 11].

Концентрація гомоцистеїну в крові 10 мкмоль/л є граничним рівнем, особливо за наявності таких чинників: зниженої функції нирок, KBЗ, гіпотиреозу, гіперурикемії, подагри і метаболічного синдрому [11, 14, 15].

Про наявність ГГЕ можна говорити у таких випадках, коли концентрація гомоцистеїну в крові перевищує 15 мкмоль/л. Якщо його рівень в крові від 15 до 30 мкмоль/л, відзначають помірну ГГЕ, від 30 до 100 мкмоль/л – середню, більше 100 мкмоль/л – важку [2, 17].

Вважається, що плазматичний рівень гомоцистеїну корелює з рівнем креатиніну і обернено залежить від гломерулярної фільтрації, що пояснює причину підвищення його концентрації в разі зниженої фільтрації нирок у пацієнтів із ХНН [2, 10].

Для ідентифікації прихованої (латентної) ГГЕ (наприклад, у практично здорових осіб з наявністю чинників ризику ІХС) на практиці використовують стрес-тест з метіоніном, суть якого полягає у тому, що пацієнтові дають перорально метіонін у дозі 100 мг/кг. Концентрацію в крові гомоцистеїну визначають до навантаження і кілька разів протягом наступних 4–6 год після вживання метіоніну. Проведення тесту показано пацієнтам з нормальним рівнем гомоцистеїну, але наявністю інших (у тому числі і генетичних) чинників ризику KBЗ [1, 15, 20].

Забір крові у досліджуваного доцільно здійснювати в положенні лежачи на спині, оскільки рівень гомоцистеїну в горизонтальному положенні в середньому на 2,1 мкмоль/л нижчий за такий у вертикальному [21].

Як антикоагулянт використовують етилендіамінтетраоцетову кислоту або натрію цитрат. Для сепарації клітинних елементів крові від плазми пропонують утримувати пробірку з кров'ю в льоді і лише потім її центрифугувати. Після відділення плазми концентрація гомоцистеїну в ній залишається стабільною протягом 3 днів при кімнатній температурі і протягом декількох тижнів – за температури 2–4 °C [21].

Для ідентифікації гомоцистеїну в плазмі крові основними є метод рідинної або газової хроматографії і імуноферментний метод [1].

На концентрацію гомоцистеїну в крові впливає час доби (найнижчу циркадну його концентрацію визначають вранці). За підвищення температури повітря рівень гомоцистеїну в пробірці підвищується приблизно на 10% на годину [22].

Чинниками, що впливають на рівень гомоцистеїну в крові, є: білкова їжа, вживання метотрексату, карбамазепіну і протисудомних засобів. Тому за 1–2 дні до планованого забору крові пацієнту слід обмежити вживання білкової їжі та утримуватися від прийому зазначених препаратів [1].

Стани і захворювання, асоційовані з розвитком ГГЕ

Генетично обумовлений дефіцит ферменту цистатіон-бета-синтази (гомозиготна мутація) характеризується: ГГЕ >100 мкмоль/л, гомоцистинурією, тромбоемболією судин (нижньої порожнистої вени, ниркових, сонних і коронарних артерій), розумовою відсталістю і психічними розладами, аномаліями кришталика, синдромом Марфана. Гетерозиготна мутація виявляється рівнем гомоцистеїну <100 мкмоль/л [16, 23, 25].

У 10–12% осіб із загальної популяції ГГЕ асоціюється як з фізіологічними станами (період вагітності), так і з деякими захворюваннями. Причини розвитку ГГЕ різноманітні. Однією з найчастіших причин у практично здорових осіб є низький вміст в їжі фолатів. До інших відносять захворювання, в основі яких лежить активна проліферація клітин (злоякісні пухлини, лімфопроліферативні і гематологічні захворювання), а ГГЕ у них розвивається за рахунок «поглинання» фолатів проліферуючими клітинами і відносним дефіцитом фолієвої кислоти. ГГЕ може розвиватися в осіб як з прихованим, так і з маніфестним дефіцитом вітаміну B₁₂ [6, 24].

Чинниками, що спричиняють розвиток ГГЕ, є: літній вік, чоловіча стать, паління (нікотин підсилює дефіцит вітаміну B₆), зловживання алкоголем (зниження активності печінкової метіонінсинтази, еритроцитарного і сироваткового рівнів вітаміну B₆), кофеїном (підвищення вмісту гомоцистеїну в крові на 19–28%), низька фізична активність, порушення метаболізму гомоцистеїну, ХНН, дефіцит вітамінів групи В і фолієвої кислоти в їжі, а також захворювання, що призводять до порушення всмоктування вітамінів у травному тракті (атрофічні і запальні захворювання, стан після резекції шлунка, гастректомії або єнтероектомії) [1, 11, 17].

Нерідко ГГЕ виникає на тлі тривалого лікування теофіліном (блокування фосфодіестерази знижує рівень піридоксальфосфату). Іншими лікарськими засобами, що можуть бути потенційною причиною ГГЕ, є закис азоту (окиснення кобальту, що міститься в метилкобаламіні, з подальшою інактивацією ферменту метіонінсинтази і порушенням процесів реметилування), метотрексат (конкурентний антагоніст фолієвої кислоти), метилпреднізолон (зниження вмісту вітаміну B₁₂), протисудомні і гіполіпідемічні засоби, діуретики [15].

ГТЕ нерідко розвивається в осіб з цукровим діабетом 2-го типу, гіпотиреозом, ревматоїдним артритом (порушення всмоктування кобаламіну), системними захворюваннями сполучної тканини, псоріазом, обширними травмами і опіками м'яких тканин (збільшення надходження гомоцистеїну до крові з вогнища некрозу і стимуляції метилювання, яке відбувається за активації репаративних процесів), у разі хронічних запальних захворювань різної локалізації [25].

У жінок з нормальним менструальним циклом захисним механізмом, що запобігає розвитку ГТЕ, є естрогени. ГТЕ частіше розвивається в період природної або штучної (хірургічної) менопаузи, що також асоціюється з підвищенням захворюваності і смертності від КВЗ [1]. У більшості пацієнток, які одержують естрогени із замісною метою, визначають зниження рівня гомоцистеїну і холестерину в крові.

Взаємозв'язок ГТЕ і атеросклерозу

Взаємозв'язок ГТЕ і атеросклерозу обумовлений декількома механізмами. По-перше, ГТЕ ініціює утворення ліпідних смужок. По-друге, надлишок гомоцистеїну стимулює зростання і збільшення розмірів ліпідних смужок, а також проникнення гладком'язових клітин до судинної інтими та накопичення колагену [12, 22, 24].

Негативний вплив гомоцистеїну на судини характеризується зниженням їхньої еластичності за рахунок проліферації судинного матриксу, накопичення і затримки ліпідів у інтимі артерій з розвитком її гіперплазії, гальмування проліферації ендотеліоцитів [26]. До того ж, гомоцистеїн спричиняє окислювальну модифікацію ліпідів, стимулює міграцію клітин запалення до інтими, збільшує окиснення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та їхня адгезія до інтерстиціального матриксу інтими, можливо, стимулює накопичення в інтимі ліпідів [1, 27].

Вважається, що ГТЕ здатна погіршувати ендотеліальну вазодилатацію, стимулювати циркуляцію молекул адгезії і синтез печінкою холестерину, погіршувати судинну дилатацію за рахунок трансформації оксиду азоту у форму пероксинітритів і зниження біодоступності оксиду азоту. Гомоцистеїн у високій концентрації зумовлює підсилення процесів перекисного окиснення ліпідів і блокування глутатіонової системи антиоксидантного захисту, порушує тромборезистентні властивості судинного ендотелію (за рахунок зниження активності антитромбіну III і тромбомодуліну), що зумовлює підвищення активності тромбіну, збільшення агрегації і адгезії тромбоцитів [1, 11, 29].

Гомоцистеїн при серцево-судинній патології, асоційованій з ХНН

У нормі гомоцистеїн не пов'язаний з білком, фільтрується в клубочках, а потім реабсорбується в ниркових канальцях. У клітинах нирок він розщеплюється до CO_2 і сульфатів [28].

Встановлено, що ГТЕ спричиняє як функціональні, так і значні структурні пошкодження нефрона. Так, у разі моделювання нефриту на щурах ГТЕ призводить до під-

вищення екскреції білка із сечею [11], зниження ниркового плазматоків і зменшення швидкості клубочкової фільтрації [13]. За даними світооптичного дослідження тканин нирки виявлено збільшення об'єму мезангіального матриксу і кількості мезангіальних клітин, а також помірний гломерулосклероз [12].

Відомо, що гомоцистеїн справляє і протромботичний ефект (активація факторів V, X, XII, посилення агрегації тромбоцитів, інгібування С-протеїну, поверхневого тромбомодуліну, фактора Віллебранда, пригнічення зв'язування активатора плазміногену із клітинами) [22]. Збільшення згортання крові, в тому числі таке, що відбувається інтрагломерулярно, погіршує функціональну здатність нирок [6].

ГТЕ виникає вже на початкових стадіях ХНН. У хворих у переддіалізний період підвищення рівня креатиніну крові на 100 мкмоль/л асоціюється з підвищенням вмісту гомоцистеїну у плазмі крові в 2 рази [17]. При ХНН встановлена зворотна залежність між швидкістю клубочкової фільтрації і концентрацією гомоцистеїну в плазмі крові. Навіть після успішної трансплантації нирки спостерігається зниження його сироваткового рівня, проте він практично ніколи не досягає нормальної концентрації [1]. Причини даного феномена залишаються невивченими.

Іншими причинами ГТЕ при ХНН є збільшена втрата фолатів із сечею [6], пригнічення окислювального розщеплення гомоцистеїну в клітинах нирки і втрата водорозчинних вітамінів групи В [7].

Із розвитком ГТЕ у хворих, які перебувають на діалізі, і у реципієнтів ниркового трансплантата пов'язують швидкі темпи прогресування коронарного атеросклерозу і високу смертність через гострі КВЗ [31].

Важливим підтвердженням зв'язку між ГТЕ і розвитком ХНН стали результати проведеного в Японії великого проспективного популяційного дослідження з участю 1477 пацієнтів без попередньої патології нирок протягом 5 років. Автори виявили значний вплив вихідного рівня гомоцистеїну на ризик розвитку ХНН, незалежно від рівня систолічного АТ, вмісту глікованого гемоглобіну, холестерину, ЛПВЩ, паління, вживання алкоголю, протеїнурії та функції нирок [28].

Гомоцистеїн при серцево-судинній патології, не асоційованій з ХНН

Одним з механізмів, що зумовлюють ендотеліальне ушкодження й розвиток ендотеліальної дисфункції, є оксидантний стрес [30]. Під час окиснювання сульфгідрильної групи гомоцистеїну утворюються активні форми кисню, аніонний радикал супероксиду і водню пероксид, які є відповідальними за ендотеліальну токсичність [32].

ГТЕ разом з рівнем С-реактивного протеїну асоціюється з високим ризиком КВЗ. Рівень гомоцистеїну є незалежним предиктором гострого інфаркту міокарда, причому ймовірність його розвитку тим більша, чим вища концентрація гомоцистеїну в крові [2]. За підвищення його концентрації в крові на 5 мкмоль/л ризик ІХС зростає у чоловіків у 1,6, а у жінок – у 1,8 рази [5].

Рівнем гомоцистеїну, що відображає підвищення ризику КВЗ, є концентрація його в крові понад 12,5 мкмоль/л [3], причому відносний ризик збільшується в 2,6 разу. Товщина шару інтима-медіа достовірно і незалежно від інших чинників ризику корелює з рівнем гомоцистеїну в крові. Припускають, що негативний вплив гомоцистеїну на розвиток КВЗ обумовлений впливом на процеси тромбоагрегації [6].

Останніми роками проблема реаклюзії коронарних шунтів придбала нове значення з позиції ГТЕ, оскільки рестеноз після ангіопластики, шунтуючих операцій і стентування перебігає за участю механізмів, пов'язаних з дисфункцією ендотелію, інтенсифікацією продукції прозапальних медіаторів і факторів росту, підсиленням міграції і проліферації гладком'язових клітин [7, 9].

У 13–18% пацієнтів з венозними тромбозами в басейні нижньої порожнистої вени виявляють ГТЕ [6]. В осіб з повторними венозними тромбозами частота ГТЕ складає близько 25%. Заслуговує на увагу той факт, що ГТЕ підвищує ризик тромбоутворення не тільки у разі поєднання з іншими потенційно тромбонебезпечними чинниками, але й за їх відсутності.

Медикаментозна корекція ГТЕ

Питання медикаментозної корекції ГТЕ перебуває на стадії розробки і обговорення. Залишається невизначеною тактика при ГТЕ у практично здорових осіб з наявністю чинників ризику розвитку атеросклерозу, КВЗ, цукрового діабету тощо. Можливо, вона має включати динамічне спостереження, виявлення і усунення чинників ризику, адекватне лікування явних і латентних захворювань, асоційованих з ГТЕ (первинні і вторинні гіперліпідемії, хронічні захворювання нирок, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет 2-го типу). Питання щодо доцільності обмеження вживання білка в їжу з метою зниження концентрації гомоцистеїну залишається невирішеним.

Лікувальна тактика при ГТЕ у пацієнтів з маніфестними захворюваннями, не асоційованими з ХНН, залежить від причин виникнення і можливостей їхнього усунення або корекції. Першим кроком у лікуванні ГТЕ є призначення фолієвої кислоти в дозі 2 мг/добу в комбінації з вітаміном В₁₂ по 500 мкг/добу [1]. За відсутності ефекту до терапії додають вітамін В₆ у добовій дозі 100 мг. У разі утримання високого рівня гомоцистеїну дозу фолієвої кислоти підвищують до 15 мг/добу. Вважається, що комплексне застосування вітамінів В₁₂, В₆ і фолієвої кислоти сприяє зниженню рівня гомоцистеїну в крові до 40% [17].

У ряді випадків у жінок у період менопаузи замісна гормональна терапія естрогенами або комбінацією естрогенів з гестагенами сприяє зниженню рівня гомоцистеїну [1].

Є повідомлення про зниження рівня ГТЕ на тлі застосування статинів [19]. Так, призначення правастатину в терапевтичній дозі дозволило знизити рівень гомоцистеїну в крові на 17,8%.

У хворих з ХНН, які перебувають на програмному гемодіалізі, лікування рекомендують починати з призна-

чення фолієвої кислоти у високих дозах (10–15 мг/добу) і вітамінів групи В [4, 19]. Передбачається, що така терапія дозволить попередити виникнення гострих КВЗ [7]. Разом з тим відсутня доказова база і контрольовані дослідження ефективності такої терапії. Нез'ясованими залишаються і причини формування резистентності та можливості її подолання у хворих з ХНН.

Список літератури

1. Баранова Е.И. Клиническое значение гомоцистеинемии // Артериальная гипертензия. – 2005. – № 1. – С. 12–15.
2. Добронравов В.А., Жлоба А.А., Трофименко И.И. Гипергомоцистеинемия как системная проблема сточки зрения нефролога // Нефрология. – 2006. – № 2. – С. 7–14.
3. Жукова В.Б., Протас Ю.В., Гніденко К.Ю., Зелена І.І. Гіпергомоцистеїнемія: стан проблеми // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 87–92.
4. Иванов Д. Модифікація факторів ризику при хронічній хворобі нирок // Мистецтво лікування. – 2006. – № 1. – С. 66–73.
5. Колесник М.О., Лапчинська І.І., Селюк М.М. та ін. Кардіоваскулярні розлади у хворих з хронічною нирковою недостатністю: патогенез, діагностика, методи корекції // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 6. – С. 107–111.
6. Козлова Т.В. Гипергомоцистеинемия как клиническое проявление риска тромбозов // Клин. медицина. – 2005. – № 2. – С. 9–12.
7. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия – кардиоваскулярные проблемы нефрологических больных // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 3. – С. 85–94.
8. Найдич А.М., Честухина О.В., Кремлева Ю.В. и др. Гипертрофия левого желудочка, индуцированная хронической почечной недостаточностью, и структурно-функциональное ремоделирование миокарда // Нефрология и диализ. – 2005. – № 1. – С. 46–52.
9. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Томилина Н.А. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при хронической почечной недостаточности // Рос. мед. журн. – 2005. – № 2. – С. 4–8.
10. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. – 2005. – № 9 (3). – С. 7–15.
11. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек // Нефрология. – 2006. – № 1. – С. 7–14.
12. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Неворотин А.И. и др. Гомоцистеин вызывает повреждения не только клубочкового, но и канальцевого отдела нефрона (экспериментальное исследование) // Нефрология. – 2005. – № 3. – С. 7–12.
13. Пиріг Л.А. Клінічна нефрологія. – К.: Здоров'я, 2004. – 528 с.

14. Сидоренко Г.И. Гомоцистеин – важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 6–11.
15. Таран О.І. Механізми прогресування хронічної ниркової недостатності. Чи можлива реальна ренопротекція? // Журн. практ. лікаря. – 2005. – № 3. – С. 10–13.
16. Тареева И.Е. Нефрология. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – С. 596–658.
17. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение // Лаборатория. – 2002. – № 1. – С. 3–6.
18. Шутов А.М., Мардер Н.Я., Замидулина Г.А. и др. Хроническая сердечная недостаточность у больных хронической болезнью почек // Нефрология и диализ. – 2005. – № 2. – С. 140–144.
19. Хубутія М.Ш., Шевченко О.П. Гомоцистеин при коронарній хворобі серця і серцевого трансплантата. – М.: Реафарм, 2004. – 272 с.
20. Berger P. Hyperhomocysteinemia: an important risk factor for cardiovascular disease? Not yet! // J. Thromb. Haemost. – 2003. – № 1. – P. 1876–1877.
21. Bayes B., Pastor M.C., Bonal J. et al. Homocysteine and lipid peroxidation in haemodialysis: role of folic acid and vitamin E // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – № 16. – P. 2172–2175.
22. Geisel J., Hennen B., Hubner U. et al. The impact of hyperhomocysteinemia as a cardiovascular risk factor in the prediction of coronary heart disease // Clin. Chem. Lab. Med. – 2003. – 41 (11). – P. 1513–1517.
23. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis // Thromb. Haemost. – 1999. – № 81. – P. 65–76.
24. Bots M.L., Launer L.J., Lindemans J. et al. Homocysteine, atherosclerosis and prevalent cardiovascular disease in elderly: The Rotterdam Study // J. Intern. Med. – 1997. – № 242. – P. 339–347.
25. Clarke R., Daly L., Robinson K. et al. Hyperhomocysteinemia an independent risk factor for vascular disease // N. Engl. J. Med. – 1991. – № 324. – P. 1149–1155.
26. Levin A., Djurdev O., Barrett B. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: Getting to the heart of the matter // Am. J. Kidney. Dis. – 2001. – № 38. – P. 1398–1407.
27. Mallamaci F., Zoccali C., Tripepi G. et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients // Kidney Int. – 2002. – № 61. – P. 609–614.
28. Massy Z.A. Reversal of hyperhomocysteinemia in chronic renal failure-is folic or folinic acid the answer? // Nephrol. Dial. Transplant. – 1999. – № 14. – P. 2810–2812.
29. Nygard O., Nordrehaug J.E., Refsum H. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease // N. Engl. J. Med. – 1997. – № 337. – P. 230–236.
30. Schieppati A., Remuzzi G. The future of renoprotection: Frustration and promises // Kidney Int. – 2003. – № 64 (6). – P. 1947–1955.
31. Stampfer M.J., Malmow M.R., Willett W.C. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians // J. Am. Med. Assoc. – 1992. – № 268. – P. 877–881.
32. Xue J.L., Ma J.Z., Louis T.A., Collins A.J. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010 // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – № 12. – P. 2753–2758.

Гомоцистеин при кардиоваскулярной патологии, ассоциированной и не ассоциированной с хронической почечной недостаточностью

И.В. Мухин, И.Н. Родин

РЕЗЮМЕ. В обзоре литературы изложены современные взгляды на проблему гипергомоцистеинемии при кардиоваскулярной патологии, ассоциированной и не ассоциированной с хронической почечной недостаточностью. Рассмотрены вопросы обмена гомоцистеина в норме, освещены вопросы его определения в плазме крови. Описаны основные причины развития и базисные подходы к медикаментозной коррекции гипергомоцистеинемии.

Ключевые слова: гомоцистеин, кардиоваскулярная патология, хроническая почечная недостаточность.

Homocysteine at cardiovascular pathology associated and not associated with chronic renal failure

I.V. Mukhin, I.N. Rodin

SUMMARY. This papers reviews modern views on the hyperhomocysteinemia at cardiovascular pathology, both associated and non-associated with chronic renal failure. Dealt with have been the issues of homocysteine metabolism in the norm, and its blood plasma measurement. The main reasons of hyperhomocysteinemia onset and basic approaches to its medicinal correction are discussed.

Key words: homocysteine, cardiovascular pathology, chronic renal failure.

Адреса для листування:

Ігор Віталійович Мухін
83048, Донецьк, вул. Артема, 159, кв. 117

УДК 616.1-08:615.27

Використання препарату Кардонат у лікуванні серцево-судинних захворювань

О.В. Коркушко, В.О. Іщук, В.Б. Шатило*Державна установа «Інститут геронтології АНМ України», Київ*

РЕЗЮМЕ

Кардонат – комплексний препарат, до складу якого входять L-карнітин, лізин, коферментні форми ціанокобаламіну, тіаміну і піридоксину. Сприятливий вплив препарату на серцево-судинну систему обумовлений синергічними ефектами цих компонентів. Кардонат підвищує фізичну працездатність, потенціює дію гіпотензивних препаратів, оптимізує ліпідний обмін, чинить кардіопротекторну дію. Ці властивості дають підстави застосовувати Кардонат як засіб метаболічної терапії у хворих з патологією серцево-судинної системи.

Ключові слова:

Кардонат, лікування, серцево-судинні захворювання.

Успіхи, досягнуті протягом останніх десятиліть у лікуванні серцево-судинних захворювань, дозволили значно поліпшити якість життя пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи (ССС), насамперед ішемічною хворобою серця (ІХС) та гіпертонічною хворобою (ГХ). Однак захворювання ССС продовжують посідати сумну першість серед загальної захворюваності та причин смерті. Тому питання лікування хворих із патологією ССС залишається однією з найактуальніших медико-соціальних проблем [11]. Серед сучасних уявлень щодо патогенезу ІХС та ГХ важливе значення надається дисфункції ендотелію, зокрема порушенню синтезу оксиду азоту (NO), що призводить до прогресування атерогенезу та погіршення реологічних властивостей крові з розвитком тромбозів. Тому в кардіологічній практиці перспективним є використання терапевтичних засобів, які покращують ендотеліальну вазодилатацію [2]. Також у розвитку і прогресуванні ІХС суттєва роль належить метаболічним порушенням, зумовленим хронічною і гострою гіпоксією міокарда. Досягнення в дослідженні обмінних реакцій і можливості їхньої корекції за патологічних умов визначають зростаючий інтерес до метаболічної терапії і, зокрема, застосування ендогенних регуляторів енергетичного обміну [11]. Дані численних публікацій свідчать, що метаболічна терапія дозволяє поліпшити перебіг захворювання, а також створює передумови для підвищення ефективності планової терапії [1–9, 16]. Слід зазначити, що ефективність метаболічної терапії підвищується у разі тривалого її проведення.

У лікуванні пацієнтів з ІХС як доповнення до базисної терапії часто використовують комбіновані препарати, що

справляють комплексний вплив на клітинний метаболізм. Одним із них є Кардонат (виробник – спільне підприємство «Сперко Україна», м. Вінниця). До його складу входять вітаміноподібна речовина L-карнітин (100 мг), попередник L-карнітину амінокислота лізин (50 мг), коферментні форми ціанокобаламіну (кобамамід – 1 мг), тіаміну (кокарбоксилаза – 50 мг) і піридоксину (піридоксаль-5-фосфат – 50 мг). Дія Кардонату обумовлена синергічними ефектами цих компонентів.

На початку минулого сторіччя, у 1905 р., з м'ясного екстракту Лібіга, що був у ті роки популярною харчовою добавкою, російські вчені Р. Кринберг і В.С. Гулевич виділили карнітин – біологічно активну вітаміноподібну речовину, яка відіграє важливу роль у клітинному метаболізмі. Власне, звідси ця речовина отримала назву (від латинського *carnis* – м'ясо). Однак тільки через десятиліття, у 1947 р., завдяки дослідженням Френкеля і Блевета ця унікальна речовина знову стала предметом інтересу наукової і прикладної медицини. У 1955 р. було виявлено, що окиснення жирних кислот збільшується у разі додавання карнітину. З того часу в медицині для активації жирового обміну протягом більше 25 років застосовували рацемічний карнітин. Але при подальшому вивченні було визнано, що домішка D-форми карнітину значно знижує ефективність цього продукту, оскільки не є натуральною активною формою карнітину. До того ж вона виявляє певну токсичність і здатна пригнічувати дію L-карнітину. Тому в подальшому, з розвитком фармацевтичних технологій, у медичній практиці почали застосовувати біологічно активний природний L-стереоізомер карнітину (L-карнітин).

Ендогенний синтез у дорослої людини забезпечує тільки близько 10% потреби організму в карнітині, причому для цього необхідні вітаміни С, В₃, В₆, фолієва кислота, залізо, низка амінокислот і ферментів. За дефіциту хоча б одного з цих компонентів може розвиватися недостатність карнітину з її різноманітними системними проявами. У дітей раннього віку ендогенний синтез карнітину практично не здійснюється, що зумовлює їхню особливу вразливість у разі дефіциту споживання екзогенного карнітину з продуктами харчування.

Л-карнітин регулює надходження вільних жирних кислот (ВЖК) у мітохондрії, де вони піддаються бета-окисненню з утворенням аденозинтрифосфату (АТФ), та відповідає за видалення ацетил-коензиму А з мітохондрій [17]. За умов адекватного постачання клітин киснем позитивний вплив Л-карнітину на функціональний стан кардіоміоцитів пов'язаний з інтенсифікацією окиснення ВЖК. В умовах гіпоксії (ішемії) Л-карнітин видаляє надлишок ВЖК із мітохондрій і активує анаеробний метаболізм глюкози [9]. Більш того, при цьому до деякої міри деблокується транспорт АТФ із мітохондрій у цитозоль. Карнітин справляє також стимулювальний вплив на піруватдегідрогеназний комплекс. Окрім активації анаеробного метаболізму в мітохондріях, механізми кардіопротекторного впливу Л-карнітину включають зменшення токсичного впливу ВЖК на кардіоміоцити (за рахунок пригнічення вільнорадикального окиснення), стабілізацію мембран мітохондрій, гальмування апоптозу, поліпшення ендотеліальної вазодилатації та мікроциркуляції [14].

У випадку застосування екзогенного карнітину після усунення явищ ішемії кардіоміоцити переключаються на більш вигідне окиснення ВЖК: відбувається їхній зворотний потік з цитозолу в мітохондрії за карнітиновим човниковим механізмом. На підставі результатів багатоцентрових клінічних досліджень Л-карнітин включений у рекомендації Європейського товариства кардіологів (1997 р.) як засіб для лікування серцевої недостатності [18]. В експерименті Л-карнітин чинив кардіопротекторну дію шляхом зменшення реперфузійного ушкодження і поліпшення скоротливої функції міокарда [20]. Крім того, застосування карнітину у пацієнтів з ІХС сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження [12, 15].

Ще однією властивістю карнітину є здатність знижувати вміст в організмі холестерину. Під його впливом посилюється утворення лецитину в печінці, який сповільнює утворення атеросклеротичних бляшок та «вимиває» з них холестерин. Л-карнітин сприяє посиленню детоксикаційної функції печінки, синтезу білка й глікогену, більш активному розщепленню молочної і пировиноградної кислот, які є «токсинами втоми». Завдяки цьому карнітин підвищує витривалість та запобігає розвитку перетренованості і перевтоми, основною причиною яких є зниження енергетичного потенціалу нервових центрів, що забезпечують рух.

У стратегії лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю роль засобів метаболічної спрямованості

визначена недостатньо чітко. У дослідженні CEDIM (Carnitin Echocardiografia Digitalizza Infarto Miocardio Trial) карнітин у порівнянні з плацебо значіше зменшував кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка і сприяв підвищенню фракції викиду в хворих, які перенесли інфаркт міокарда [10].

Зазначені біохімічні особливості дії карнітину обумовлюють його позитивну дію у пацієнтів із запальними захворюваннями міокарда. Зокрема, ефективність карнітину при міокардитах і кардіопатіях пов'язують із тим, що при цих станах відбувається значна втрата карнітину тканинами, а екзогенний карнітин усуває цей дефіцит. Встановлено ефективність карнітину у разі токсичних кардіопатій, особливо при дифтерії [13].

Лізин – незамінна амінокислота, що входить до складу практично будь-яких білків, необхідна для росту, відновлення тканин, синтезу антитіл, гормонів, ферментів та альбумінів. Ця амінокислота виявляє противірусну дію (особливо щодо вірусів герпесу та гострих респіраторних інфекцій) за рахунок її конкурентного вбудовування в процесі реплікації в РНК вірусів замість аргініну. Лізин є попередником карнітину. Для цього перетворення необхідна наявність достатньої кількості вітаміну С, тіаміну (В1) і заліза. Лізин бере участь у формуванні колагену і відновленні тканин. Також він чинить протизапальну та антиексудативну дію, а тому його застосовують у період відновлення після операцій і спортивних травм. Крім того, ця амінокислота бере участь у процесах асиміляції, сприяє осифікації і росту кісткової тканини, поліпшує засвоєння кальцію з крові і його транспорт у кістку. Тому лізин є невід'ємною частиною програм з лікування й профілактики остеопорозу. Лізин знижує рівень тригліцеридів у сироватці крові. У сполученні з проліном і вітаміном С він попереджає утворення ліпопротеїнів, що спричиняють атеросклеротичне ураження артерії, отже, його доцільно застосовувати у пацієнтів із захворюваннями ССС.

Кокарбоксилаза (коферментна форма вітаміну В₁) бере участь в окисному декарбоксилюванні кетокислот, активує піруватдегідрогеназу і ферменти пентозофосфатного циклу. Знижує рівень молочної і пировиноградної кислот, поліпшує засвоєння глюкози при гіпоксичних станах і ацидозі. Покращуючи утилізацію пірувату в нервовій тканині, вона є засобом патогенетичної терапії нейропатій.

Піридоксаль-5-фосфат (метаболічно активна форма вітаміну В₆) входить до складу ферментних систем, що здійснюють біосинтез і перетворення амінокислот. Через декарбоксилювання бере участь у утворенні фізіологічно активних амінів (адреналіну, гістаміну, серотоніну, допаміну, тираміну), через трансамінування – в анаболічних і катаболічних процесах обміну, а також у різних процесах розщеплення та синтезу амінокислот. Вітамін В₆ впливає на чотири різні етапи метаболізму триптофану. В процесі синтезу гемоглобіну вітамін В₆ каталізує утворення α -аміно- β -кетoadинінової кислоти. Піридоксаль-5-фосфат є коферментом дегідрогеназ більшості амінокислот. Нормалізує функції нервової системи,

покращує нейром'язову передачу, виявляє антидепресивну дію у разі субінволюційних та інволюційних депресій. Однією з важливих біологічних функцій піридоксаль-5-фосфату є розщеплення гомоцистеїну, високий вміст якого істотно підвищує ризик розвитку кардіоваскулярної і цереброваскулярної патології через розвиток ендотеліальної дисфункції [19].

Кобамамід (коферментна форма вітаміну B₁₂) активує обмін вуглеводів, білків і ліпідів, бере участь у синтезі метильних груп, утворенні холіну, метіоніну, нуклеїнових кислот. Кобамамід підсилює синтез пуринових основ (ДНК і РНК), що стимулюють проліферативні процеси. Виявляє м'яку анаболічну дію, близьку до фізіологічної. Також знижує рівень у крові гомоцистеїну, з яким пов'язують високий ризик серцево-судинних катастроф [19].

Отже, сприятливий вплив препарату на ССС обумовлений багатокомпонентним складом Кардонату. Його ефект не тільки пов'язаний з оптимізацією енергетичного метаболізму кардіоміоцитів, але й зі зниженням вмісту гомоцистеїну та оптимізацією ліпідного обміну, посиленням ендотеліальної вазодилатації, послабленням токсичної дії ВЖК та продуктів їхнього вільнорадикального окиснення на мембрани.

Сприятливі ефекти застосування Кардонату доведено у багатьох дослідженнях з вивчення його ефективності у хворих із патологією ССС. За даними літератури, у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, та у хворих із стабільною стенокардією напруження препарат знижує рівень загального гомоцистеїну [1]. У разі прийому Кардонату пацієнтами з ІХС під час відновного лікування після перенесеного Q-інфаркту міокарда спостерігається поступове відновлення колаген- та NO-синтезуючої функції ендотелію, збільшуються резерви аргініну та пригнічуються процеси утворення вільних радикалів. Це гальмує патологічне ремоделювання лівого шлуночка, сприяє зменшенню постінфарктної дилатації та підвищенню його систолічної функції [2]. У пацієнтів з ІХС із стабільною стенокардією II–III ФК при застосуванні Кардонату протягом 30 днів відзначено зменшення кількості нападів стенокардії на 37,3%, а кількості прийнятих пігулок нітрогліцерину – на 54,8%, у 32% пацієнтів зростає толерантність до фізичного навантаження [3]. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією додавання Кардонату посилює ефективність антигіпертензивних препаратів, знижує рівень тригліцеридів у крові, поліпшує діастолічну функцію міокарда (збільшує Е/А на 8,6%) і підвищує фракцію викиду (на 5,8%) [8]. Також доведено безпеку та високу клінічну ефективність Кардонату у пацієнтів літнього віку з ІХС у поєднанні з ГХ. Зокрема, нами встановлено, що окрім сприятливого впливу препарату на клінічні симптоми ІХС, підвищення толерантності до фізичного навантаження та наявного гіпотензивного ефекту, він підвищує стійкість організму осіб літнього віку до гіпоксії [4]. Мембраностабілізуючі ефекти Кардонату сприяють істотному зменшенню кількості функціональних шлуночкових екстрасистол [5]. Застосування препарату в комплексній терапії па-

цієнток з менопаузальним синдромом сприяє підвищенню ефективності гіполіпідемічної терапії, а також зменшенню гепато- та міотоксичності статинів [6]. Комплексна терапія хворих із периферичною формою хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок із включенням до загальної схеми лікування Кардонату супроводжується зменшенням клінічних симптомів ішемії та збільшенням дистанції безболісової ходьби на 76% при зростанні максимальної тривалості ходьби на 56%. Препарат чинить виражену антиоксидантно-стимулювальну дію, що значно покращує лікування розладів мікроциркуляції і корекцію окисно-відновних процесів у м'яких тканинах ішемізованої нижньої кінцівки, а також поліпшує показники ліпідного обміну [7].

Результати цих та інших численних досліджень дають підстави рекомендувати застосування Кардонату по 1 капсулі незалежно від прийому їжі 2–3 рази на день. При підвищених потребах в складових препарату доза може становити до 6 капсул на добу. Курс лікування препаратом має складати мінімум 4 тиж, але ефективність значно посилюється після 6-місячного застосування. Особливістю препарату є добра переносимість. Серед побічних ефектів можлива лише підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Протипоказань, крім наявності злоякісних новоутворень, у Кардонату немає, а можливість передозування вкрай мало ймовірна. Все це дозволяє широко застосовувати Кардонат у кардіологічній практиці як для лікування ССС, так і з профілактичною метою, особливо у хворих літнього віку.

Список літератури

1. Буртина И.Я. Влияние комбинированного препарата кардонат на уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов с ишемической болезнью сердца // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 1 (45). – С. 45–48.
2. Вакалюк І.П., Ванджура Я.Л. Вплив кардонату на колаген- і NO-синтезуючу функцію у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, в динаміці відновного лікування // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 2 (46). – С. 56–58.
3. Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Хорсун А.Т., Литвекова С.В. Эффективность Кардоната в комплексной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца со стенокардией II–III функционального класса // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 3 (41). – С. 46–48.
4. Коркушко О.В., Іщук В.О., Шатило В.Б. Антиангінальний і гіпотензивний ефекти Кардонату у пацієнтів літнього віку з ішемічною хворобою серця у поєднанні з артеріальною гіпертензією // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 2. – С. 24–28.
5. Кубишкин В.Ф., Легконогов А.В. Опыт применения препарата Кардонат в лечении функциональных нарушений ритма сердца у беременных // Здоровье женщины. – 2005. – № 1 (21). – С. 1–2.
6. Михальчук Н.А., Гайструк Н.А. Корекція серцево-судинних та метаболічних порушень у жінок в період ранньої менопаузи // Здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22). – С. 4–5.

7. Пиптюк О.В., Генік С.М. Применение препарата Кардонат в комплексном лечении хронической критической ишемии нижних конечностей // Здоровье женщины. – 2004. – № 4 (20). – С. 1–3.
8. Свищенко Е.П., Лысенко Г.И. Клиническая характеристика Кардоната у больных гипертонической болезнью // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 3 (35). – С. 31–36.
9. Серкова В.К., Липницкий Т.Н., Зайков С.В., Козловский В.А. Метаболическая терапия в клинике внутренних болезней: Метод. рекомендации. – Винница, 2003. – 20 с.
10. Colonna P., Iliceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico // Am. Heart J. – 2000; 139 (2 Pt 3): S124-30.
11. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., Buszman P. et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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; 27 (11):1341-1381.
12. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G., Mele D., Fucili A., Ceconi C. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review // Ann. N Y Acad. Sci. 2004; 1033:79-91.
13. Havaladar P.V. Cardioprotective effect of carnitine in fulminant diphtheria // J. Trop. Pediatr. 1997; 43 (3):187-8.
14. Herrera M.D., Bueno R., De Sotomayor M.A. et al. Endothelium-dependent vasorelaxation induced by L-carnitine in isolated aorta from normotensive and hypertensive rats // J. Pharmacol. 2002; 54:1423-1427.
15. Iyer R.N., Khan A.A., Gupta A., Vajifdar B.U., Lokhandwala Y.Y. L-carnitine moderately improves the exercise tolerance in chronic stable angina // J. Assoc. Physicians India. 2000; 48 (11):1050-2.
16. Lopaschuk G. Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ischemic heart disease // Eur. Heart J. Supplements. 1999; 1:32-39.
17. Roepstorff C., Halberg N., Hillig T. et al. Malonyl-CoA and carnitine in regulation of fat oxidation in human skeletal muscle during exercise // Am. J. Physiol. Endocrinol Metab. 2005; 288:133-142.
18. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure // Guidelines. European Heart Journal. 1997; 18:736-753.
19. Verhoeve P., Meleady R., Daly L.E. et al. Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease // Eur. Heart J. 1999; 20:1234-1244.
20. Xie J., Zeng Q., Wang L. The protective effect of L-carnitine on ischemia-reperfusion heart // J. Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2006; 26 (2):188-91.

Использование препарата Кардонат в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

О.В. Коркушко, В.А. Ишук, В.Б. Шатило

РЕЗЮМЕ. Кардонат – комплексный препарат, в состав которого входят L-карнитин, лизин, коферментные формы цианокобаламина, тиамина и пиридоксина. Благоприятное влияние препарата на сердечно-сосудистую систему обусловлено синергическими эффектами этих компонентов. Кардонат повышает физическую трудоспособность, потенцирует действие гипотензивных препаратов, оптимизирует липидный обмен и проявляет кардиопротекторное действие. Эти свойства обуславливают применение Кардоната у больных с патологией сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: Кардонат, лечение, сердечно-сосудистые заболевания.

Use of Cardonat in treatment of cardiovascular diseases

O.V. Korkushko, V.A. Ishchuk, V.B. Shatilo

SUMMARY. Cardonat is the complex drug composed of L-carnitin, lysine, coenzymic forms of cyanocobalamin, thiamine and pyridoxine. Its beneficial effect on the cardiovascular system is determined by the synergetic effects of above components. The Cardonat increases physical work capacity, enhances action of hypotensive drugs, optimizes lipid metabolism and produces cardioprotective action. Therefore we can recommend Cardonat for the treatment of patients with cardiovascular diseases.

Key words: Cardonat, treatment, cardiovascular diseases.

Адреса для листування:

Вадим Олександрович Ішук

Державна установа «Інститут геронтології АМН України»

04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК 616.12-008.331.1-08:615.22

Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Новые альтернативы

П.И. Никульников, Г.Г. Влайков, А.А. Гуч

Национальный институт хирургии и трансплантологии АМН Украины, Киев

РЕЗЮМЕ

Проанализированы результаты лечения 30 больных с хронической венозной недостаточностью (ХВН) нижних конечностей II–III стадии, обусловленной варикозной болезнью и посттромбофлебитическим синдромом. Альтернативными методами лечения ХВН нижних конечностей является удаление варикозно-расширенных подкожных вен из мини-доступов, эндоскопическое клиппирование и/или электрокоагуляция перфорантных вен, коррекция клапанного аппарата по Kistner и Tripathi, сафено-подколенное аутовенозное шунтирование. Патогенетическим методом лечения ХВН при варикозной болезни и посттромбофлебитическом синдроме является оперативный в сочетании с лечением препаратом Нормовен. Такое сочетание позволяет устранить парестезии у 76,7% больных, боль – у 77,8%, отек конечностей – у 62% больных.

Ключевые слова:

хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь, посттромбофлебитический синдром, хирургическое лечение, Нормовен.

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей – одна из распространенных и социально значимых проблем. Она наблюдается у трети населения развитых стран. ХВН нижних конечностей, обусловленная варикозной болезнью и посттромбофлебитическим синдромом, у подавляющего числа больных (96%) сопровождается поражением большой подкожной вены и лишь у 4% – малой подкожной вены. Возможно одновременное поражение большой и малой подкожных вен. Этим заболеванием страдают около 17% населения Украины и 15% населения Европы. Женщины болеют в 2,6 раза чаще мужчин [1].

Клиническими проявлениями ХВН нижних конечностей являются: боль различной интенсивности, отек, парестезии, трофические нарушения тканей.

В основе патогенеза клинических проявлений хронической венозной недостаточности лежит венозная гипертензия и стаз венозной крови, адгезия и активация лейкоцитов, активация клеток эндотелия и выделение медиаторов воспаления, что ведет к гемореологическим расстройствам, редукции тканевой диффузии и оксигенации [2, 3].

Знание механизмов развития ХВН нижних конечностей является важным при разработке эффективной терапии больных этой категории. Лечение должно включать фармакологические средства и оперативные вмешательства, направленные на коррекцию регионарного кровотока и микроциркуляции. Среди множества фармакологических препаратов, применяемых для лечения больных с ХВН, наиболее эффективным с клинической точки

зрения является Нормовен производства ЗАО «Киевский витаминный завод» (Украина), лечебный эффект которого обусловлен диосмином и гесперидином. Действие этих компонентов направлено на коррекцию основных звеньев патогенеза ХВН нижних конечностей. Препарат оказывает венотонирующее, ангиопротекторное, противоотечное и противовоспалительное действие. Препарат содержит 450 мг диосмина и 50 мг гесперидина.

Цель исследования – изучить клиническую эффективность и безопасность препарата Нормовен при ХВН нижних конечностей II–III стадии, обусловленной варикозной болезнью и посттромбофлебитическим синдромом.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи в клинике хирургии магистральных сосудов Национального института хирургии и трансплантологии АМН Украины обследованы и пролечены 30 больных с ХВН нижних конечностей II–III стадии [4]; II стадия ХВН была у 13, III стадия – у 17 больных. Варикозная болезнь нижних конечностей диагностирована у 15 больных, посттромбофлебитический синдром – у 15 больных. Среди обследованных преобладали женщины (87%).

Диагноз ХВН устанавливали на основании клинической картины заболевания и его патофизиологии. Отмечены его основные признаки: варикозное расширение подкожных вен (100%), парестезии (100%), тяжесть в ногах (93,3%), ночные судороги (76,7%), отек тканей (96,7%).

Степень регионарной венозной недостаточности и микроциркуляции изучали, используя классические методы дуплексного ультразвукового сканирования, рентгеноконтрастной флебографии.

На основании указанных методов недостаточность клапанов с рефлюксом крови наблюдалась по большой подкожной варикозно-расширенной вене у 30 (100%) больных, по поверхностной бедренной вене – у 12 (40%) пациентов, реканализация поверхностной бедренной вены имела место у 5 (33,3%) больных.

На основании современных представлений о патогенезе ХВН нижних конечностей лечение должно быть направлено на коррекцию микро- и макроциркуляции в тканях нижних конечностей. Этим требованиям отвечает сочетанное применение оперативного и консервативного методов лечения этой категории больных.

Показанием к комбинированному оперативному и консервативному лечению больных с ХВН были II–III стадия заболевания с венозной гипертензией, патологическим вено-венозным сбросом по перфорантным венам, с рефлюксом крови по глубоким и подкожным венам.

Хирургическое лечение было патогенетическим, направленным на устранение венозной гипертензии путем иссечения всех варикозно-измененных подкожных вен из минидоступов у 30 (100%) больных; прерывание кровотока по перфорантным венам путем эндоскопических технологий – у 25 (83,3%); создание сафено-подколенного анастомоза по Husne – у 5; устранение рефлюкса крови по поверхностной бедренной вене путем коррекции клапанного аппарата по Kistner – у 9 (75%) и Tripathi – у 2 (16,6%) больных.

На всех этапах в до- и послеоперационный периоды патогенетическую фармакотерапию макро- и микроциркуляторных нарушений гемодинамики препаратом проводили Нормовеном.

Принципиальным было проведение курсов лечения препаратом Нормовен из расчета по 1 таблетке 2 раза в сутки на протяжении 30 дней.

Нормовен уменьшает диаметр лимфатических сосудов, снижает лимфатическое давление и улучшает лимфатический дренаж путем увеличения количества открытых лимфатических сосудов. Все это способствует лучшему оттоку интерстициальной жидкости. Нормовен угнетает адгезию и миграцию лейкоцитов, проявляя защитное действие на микроциркуляторное русло. Снижение гиперпроницаемости капилляров, повышение резистентности их стенки обеспечивают улучшение диффузии кислорода и перфузии кожи.

Нормовен уменьшает растяжимость вен, повышает их тонус и уменьшает венозный застой; понижает проницаемость капилляров и увеличивает их резистентность, улучшает микроциркуляцию, лимфатический дренаж; значительно ускоряет транспорт лимфы, а также подавляет активность лейкоцитов и синтез медиаторов воспаления. Оказывает флебопротекторный, противовоспалительный и противовоспалительный эффект.

Следовательно, Нормовен оказывает патогенетическое воздействие на основные звенья развития ХВН нижних конечностей, уменьшая выраженность субъективных (боль, парестезии, ночные судороги, тяжесть в ногах и др.)

и объективных (уменьшение отека тканей конечности) клинических признаков ХВН нижних конечностей.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее часто встречающимися симптомами ХВН были: тяжесть в ногах, боль, ночные судороги и отек тканей конечностей соответственно у 28 (93,3%), 27 (90%), 23 (76,7%) и 29 (96,7%) больных. У всех больных наблюдались парестезии.

Следует отметить, что выраженность симптомов ХВН нижних конечностей была различной, но они наблюдались у всех больных до лечения Нормовеном. После проведенного курса лечения Нормовеном положительный эффект препарата отмечался у большинства больных обеих групп. Так, тяжесть в ногах исчезла у 19 (67,9%) больных из 28, боль была устранена у 21 (77,8%) из 27 пациентов, а ночные судороги не беспокоили 16 (69,6%) из 23 больных. Парестезии, наблюдавшиеся у всех больных, на 30-е сутки лечения исчезли у 23 (76,7%). В то же время отечность тканей была устранена лишь у 18 (62%) из 29 пациентов.

В целом отмечалось уменьшение выраженности всех клинических признаков ХВН нижних конечностей на 30-й день лечения препаратом Нормовен.

Анализ результатов лечения ХВН нижних конечностей Нормовеном свидетельствует о высокой эффективности препарата. Так, если клинический признак заболевания до лечения отмечался в среднем у 91,3% больных, то на 30-й день лечения – в среднем лишь у 10,5% пациентов (таблица). Отличный результат лечения отмечен у 69% больных, хороший – у 31% ($p < 0,01$). Следует отметить, что на 30-е сутки приема Нормовена наблюдалось достоверное уменьшение отека тканей голени в среднем на $4 \pm 0,5$ см ($p < 0,01$).

Таблица
Процент улучшения клинических признаков ХВН после 30-дневного курса лечения Нормовеном

Клинический признак	До лечения (наличие клинических признаков), %	После 30-дневного курса (отсутствие клинических признаков), %
Тяжесть в ногах	93,3	67,9
Боль	90	77,8
Судороги	76,7	69,6
Парестезии	100	76,7
Отечность	96,7	6

После проведенного курса лечения все больные с ХВН отметили улучшение качества жизни.

Исследование процессов, происходящих на микроциркуляторном уровне, свидетельствовало об достоверном ($p < 0,001$) увеличении базальной величины перфузии кожи в среднем до $87,3 \pm 16,3$ п.е. и снижении парциального давления кислорода до $26,7 \pm 7,1$ мм рт. ст. (в норме соответственно $67,7 \pm 8,2$ п.е. и $55,5 \pm 3,7$ мм рт. ст.). На фоне нарушения питания тканей в частотном спектре лазерных доплерограмм доминировали так называемые LF-волны, частота которых была увеличена до 18–20 в 1 мин, а амплитуда – до 3,3–3,5 мВ. Указанные изменения объясняются местными нарушениями метаболизма и

регуляції судинного тону. В нормі ці показники становлять відповідно 10–14 в 1 мин і 2,5–2,7 мВ. Постишемический гіперемічний відповідь був знижений достовірно ($p < 0,001$) в середньому до 150,5 $\pm$ 49,4% по порівнянню з нормою (334,6 $\pm$ 127,6%), що відражало угнетення реактивності і резерва мікроциркуляторного русла. Виявлені також важкі порушення симпатическої регуляції кровотоку, проявлявшіся ортостатическим достовірним ($p < 0,01$) зниженням ЛДФ-потіку у хворих з ХВН нижніх кінцівок на 29,2 $\pm$ 6,6% порівняно з 49,6 $\pm$ 14,4% в нормі.

Після курсового лікування Нормовеном визначали достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня парціального тиску кисню до 32,6 $\pm$ 8,3 мм рт. ст. і зниження ЛДФ-потіку до 75,4 $\pm$ 11,2 п.е. При цьому слід відзначити, що частота LF-волн зменшилась до 13–16 в 1 мин, а амплітуда – до 2,8–3 мВ. Вказані зміни відражали тенденцію до нормалізації обмінних процесів в тканинах. Об збільшенні реактивності мікроциркуляторного русла свідечував показник гіперемічний реакції, досягший 235,7 $\pm$ 74,3%. В відповідності з клініческим зменшенням едему тканин нижньої кінцівки мала місце достовірна ($p < 0,01$) активація противоедемуного аксон-рефлексу: зниження лазерного доплерівского потіку в ортостазі становило 35,7 $\pm$ 8,3%.

При оцінці клініческої ефективності Нормовена лікарем хороші і задовільні результати лікування ХВН нижніх кінцівок відзначаються у 100% хворих, а при оцінці пацієнтом – у 96,6%. Злішення клініческої симптоматики ХВН нижніх кінцівок

(по 3-бальної шкалі) в кінці курсу лікування Нормовеном становило 1,58 бала. В ході дослідження установлена хороша клініческа переносимість препарату у всіх 30 хворих. Не було виявлено ніяких побічних ефектів, всі хворі пройшли повний курс лікування. С точки зору хворих Нормовен є більш передпочтительним фармакологіческим препаратом в зв'язі з високою ефективністю і хорошою переносимістю.

Висновки

Таким образом, результати клініческого дослідження, проведенного у 30 хворих з варикозною хворобою і посттромбофлебітическим синдромом нижніх кінцівок, свідечують про те, що Нормовен є ефективним патогенетическим засобом лікування хворих з ХВН II–III стадії. Препарат високоєфективний при наявності парестезій, едему тканин, судорог, болю.

Список літератури

1. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. Флебология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
2. Яблоков Е.Г., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Хроническая венозная недостаточность. – М.: Берг, 1999. – 128 с.
3. Jain K.K. Pathophysiology and pharmacotherapy of chronic venous insufficiency: a critical review // J. Clinical. Research. – 1998. – Vol. 1. – P. 269–288.
4. Nicolaides A. Classification of chronic venous insufficiency and clinical symptoms // 12 Wld Congr. of phlebology, abstr. – Sydney, 1998. – P. 7–11.

Лікування хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок. Нові альтернативи

П.І. Нікульков, Г.Г. Влайков, А.А. Гуч

РЕЗЮМЕ. Проаналізовано результати лікування 30 хворих із хронічною венозною недостатністю (ХВН) нижніх кінцівок II–III стадії, обумовленою варикозною хворобою й посттромбофлебітическим синдромом. Альтернативними методами лікування ХВН нижніх кінцівок є видалення варикозно-розширених підшкірних вен з міні-доступів, ендоскопічне кліпсування й/або електрокоагуляція перфорантних вен, корекція клапанного апарату за Kistner і Tripathi, сафено-підколінне аутовенозне шунтування. Патогенетичним методом лікування ХВН у разі варикозної хвороби й посттромбофлебітического синдрому є оперативний у сполученні з лікуванням препаратом Нормовен. Таке сполучення дозволяє усунути парестезії в 76,7% хворих, біль – у 77,8%, набряк кінцівок – у 62% хворих. **Ключові слова:** хронічна венозна недостатність, варикозна хвороба, посттромбофлебітический синдром, хірургічне лікування, Нормовен.

Treatment of chronic venous insufficiency of lower extremities: New alternatives

P.I. Nikolnikov, G.G. Vlaikov, A.A. Huch

SUMMARY. The results of treatment of 30 patients suffering from stage II–III chronic venous insufficiency (ChVI) of lower extremities caused by varicose disease and post-thrombosis syndrome were analyzed. The alternative methods of ChVI treatment included: mini-phlebectomy, endoscopic vein surgery, vein valves correction according to Kistner and Tripathi, and saphenous-popliteal autovenous bypass. The pathogenetic method of ChVI treatment caused by varicose disease and post-thrombosis syndrome was an operation combined with drug Normoven administration. This combination allowed remove paresthesias in 76.7% of cases, pain in 77.8%, and lymph edema in 62% of the patients.

Key words: chronic venous insufficiency, varicose disease, postthrombotic disease, surgical treatment, Normoven.

Адрес для переписки:

Г.Г. Влайков

03680, Киев, ул. Героев Севастополя, 30

Национальный институт хирургии и трансплантологии АМН Украины

УДК 616.12-008.331.1-08:615.22

Антигипертензивная эффективность Квинарда (квинаприла)

В.Б. Шатило, В.А. Ищук

Государственное учреждение «Институт геронтологии АМН Украины», Киев

РЕЗЮМЕ

Среди ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы надежное место занимает квинаприл. Кроме выраженной гипотензивной эффективности препарат обладает сосудодилататорными и органопротекторными свойствами. При этом редко оказывает побочные эффекты. Группа компаний Actavis является одним из производителей Квинарда (квинаприла). Квинард биоэквивалентен оригинальному квинаприлу, что позволяет широко использовать его в кардиологии.

Ключевые слова:

Квинард, артериальная гипертензия, эффективность.

Современная стратегия лечения больных с артериальной гипертензией (АГ) предполагает не только снижение артериального давления (АД) до целевого уровня ($<140/90$ мм рт. ст. у больных без сахарного диабета (СД) и $<130/80$ мм рт. ст. у больных с СД), но и уменьшение влияния факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, а также неблагоприятного влияния повышенного уровня АД на сердце, сосуды, почки [1, 2, 43, 52].

Арсенал антигипертензивных препаратов включает в настоящее время ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторы, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы рецепторов ангиотензина II, альфа-адреноблокаторы и др. При этом ингибиторы АПФ проявляют себя как наиболее удачный класс антигипертензивных средств первого выбора, которые в последние годы прочно удерживают лидирующие позиции по частоте применения у больных АГ [43, 45, 52]. Это объясняется тем, что, помимо снижения АД, ингибиторы АПФ оказывают благоприятное влияние на целый комплекс нарушений, сопутствующих АГ. К преимуществам ингибиторов АПФ следует отнести отсутствие негативных метаболических эффектов, мощные сосудодилататорные (уменьшение дисфункции эндотелия) и органопротекторные свойства (предупреждение и уменьшение гипертрофии миокарда, его диастолической и систолической дисфункции, нефропротекция) [1, 34, 45, 52]. Ингибиторы АПФ, кроме того, улучшают качество жизни больных за счет меньшей частоты и выраженности побочных эффектов по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [38].

Группа ингибиторов АПФ представлена целым рядом препаратов, которые различаются химическим строением, фармакодинамическими и фармакокинетическими

свойствами, выраженностью и продолжительностью гипотензивного эффекта, влиянием на органы-мишени, частотой и выраженностью побочных эффектов. Одним из них является квинаприл. Среди других представителей группы его выгодно отличают лучшая переносимость, более выраженная активация системы синтеза оксида азота и положительное влияние на углеводный и жировой обмен. С учетом фармакоэкономических характеристик применение квинаприла компании Actavis (Квинарда) у больных с патологией сердечно-сосудистой системы является наиболее выгодным (его стоимость на 30% ниже квинаприла других производителей).

Сравнительное исследование относительной биодоступности и биоэквивалентности Квинарда и оригинального квинаприла

Изучение биоэквивалентности молекулы квинаприла гидрохлорида, который производится Группой компаний Actavis (Исландия), и оригинальной молекулы было проведено в 2002 г. фирмой MDS Pharma Services (Канада) [9, 10].

Исследование проводилось в соответствии с принципами GCP (Good Clinical Practice) с использованием перекрестного рандомизированного метода. В клиническую часть исследования биоэквивалентности 10 мг квинаприла были включены 30 здоровых добровольцев (средний возраст – 36 лет), из них 6 женщин и 24 мужчины. Изучение биоэквивалентности 40 мг квинаприла проведено у 29 здоровых добровольцев (средний возраст – 35 лет), в том числе у 6 женщин и 23 мужчин.

Рассчитывались следующие фармакокинетические параметры: максимальная концентрация (C_{max}); время достижения максимальной концентрации от момента

приема препарата ($T_{\max}$); площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдения (AUC_{0-t}) и от времени 0 до infinite – неопределенного (AUC_{inf}); время полувыведения препарата (half-life).

Проведенные исследования показали отсутствие существенных различий фармакокинетических параметров различных доз препарата. Отношение 90% доверительного интервала AUC_{0-t} и $C_{\max}$ находились в стандартных пределах 80–125%, что подтверждает биоэквивалентность Квинарда и оригинального квинаприла. Результаты измерения концентрации в плазме крови квинаприлата при приеме 10 мг квинаприла представлены на рис. 1. Параметры биодоступности указаны в табл. 1.

Таблица 1
Фармакинетические результаты исследования квинаприла в плазме (доза 10 мг)

Параметр	Критерий	Квинард	Оригинальный квинаприл (10 мг)	p
AUC_{0-t} , нг·ч/мл	Mean	61,6	60,3	>0,05
	CV	43,0	44,2	
AUC_{inf} , нг·ч/мл	Mean	65,3	63,7	>0,05
	CV	41,7	42,4	
$C_{\max}$, нг/мл	Mean	60,4	55,9	>0,05
	CV	51,3	44,1	
$t_{\max}$, ч	Mean	0,71	0,71	>0,05
	CV	43,5	38,5	
Half-life, ч	Mean	0,80	0,78	>0,05
	CV	29,7	25,1	

Примечание: Mean – среднее арифметическое значение, CV – коэффициент вариации, p – достоверность отличий между группами.

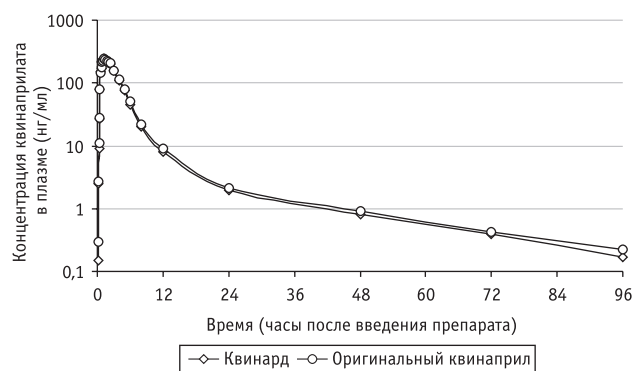


Рис. 1. Концентрация квинаприлата в плазме крови после приема 10 мг генерического (Квинарда) и оригинального (Аккупро) квинаприла

Таким образом, генерический квинаприла гидрохлорид, производимый Группой Actavis (Квинард), соответствует регистрационным критериям (включая исследования биоэквивалентности препарата).

Особенности фармакокинетики квинаприла

Ингибитор АПФ квинаприл, как и эналаприл, является пролекарством, но отличается от него отсутствием

сульфгидрильной группы. Абсорбция квинаприла из пищеварительного тракта составляет 60%. Одновременный прием пищи не оказывает влияния на максимальный уровень квинаприла и его метаболита в плазме, однако может увеличить время достижения пиковых концентраций обоих на 30 мин. Около 97% квинаприла и его метаболита связаны с белками плазмы, это наиболее высокий показатель среди всех ингибиторов АПФ [43].

После абсорбции квинаприл деэстерифицируется, преимущественно в печени, в более активный метаболит квинаприлат [52]. Квинаприлат имеет короткий период полувыведения, однако прочно связывается с АПФ, причем в большей степени угнетает АПФ в различных тканях (сердце, стенка артерий, почки), нежели в плазме крови. Именно угнетением тканевых форм АПФ в значительной степени определяются антигипертензивный, кардиопротекторный, нефропротекторный и ангиопротекторный эффекты квинаприла у больных с АГ.

Пик концентрации в плазме квинаприла и квинаприлата наблюдается, соответственно, через 1 и 2 ч после приема терапевтических доз препарата. Стационарный уровень квинаприлата в плазме крови достигается через 3 сут приема квинаприла. Период полувыведения квинаприла приблизительно 1 ч, квинаприлата – 2 ч, что значительно меньше соответствующего показателя для эналаприла, лизиноприла или рамиприла. Выделяется почками в неизменном виде (3% квинаприла) или в форме квинаприлата (до 30%).

Возраст не оказывает существенного влияния на параметры фармакокинетики квинаприла – отмечено лишь некоторое увеличение периода достижения пиковой концентрации препарата и его метаболита в крови (2 ч).

На фармакокинетику квинаприла и квинаприлата значительное влияние оказывает функциональное состояние печени и почек. Так, у больных с нарушением функции печени позже достигается пиковый уровень квинаприла, увеличивается период его полувыведения, выше пиковый уровень препарата в плазме. Однако вследствие замедления деэстерификации квинаприла максимальная концентрация квинаприлата в плазме крови снижается на 70%, и поэтому антигипертензивный эффект заметно уменьшается. Исходя из этого для достижения целевых значений АД больным с нарушением функционального состояния печени необходимо назначать более высокие дозы квинаприла [43, 52].

В то же время у больных с почечной недостаточностью, в связи с увеличением концентрация квинаприлата в плазме, а также увеличением периода его полувыведения, антигипертензивное действие препарата выражено сильнее, что требует снижения дозы квинаприла соответственно уровню клиренса креатинина.

По данным В. Fabris и соавторов [20], квинаприлат по тропности к тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (33%) превосходит действие других ингибиторов АПФ и их активных метаболитов – беназеприлата (27%), периндоприлата (17%), рамиприлата (11%), лизиноприла (6%), эналаприлата (2,3%), фозиноприлата (1,7%).

У больных с АГ после однократного приема квинаприла в дозе от 20 до 80 мг отмечено выраженное (на 96%) уменьшение активности АПФ в плазме в течение суток. Снижение активности АПФ происходит даже после приема квинаприла в очень низкой дозе (0,625 мг), которая еще не влияет на уровень АД [25].

Антигипертензивный эффект квинаприла и его благоприятное ангиопротекторное, кардиопротекторное и нефропротекторное действие обусловлены снижением уровней ангиотензина II. Как и другие ингибиторы АПФ, квинаприл нарушает процесс превращения брадикинина в неактивные пептиды. Накопление брадикинина является дополнительным фактором в механизме сосудорасширяющего, антигипертензивного и кардиопротекторного эффектов квинаприла.

Терапевтическая эффективность квинаприла у больных с АГ

В многочисленных клинических исследованиях антигипертензивный эффект квинаприла у больных с АГ сравнивали с эффектом плацебо, других ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов.

В табл. 2 приведены результаты некоторых исследований, которые свидетельствуют об эффективности монотерапии квинаприлом.

Монотерапия

(сравнительное изучение с применением плацебо)

Пилотные исследования показали, что прием квинаприла 1 раз в сутки в дозе 5 мг оказывает незначительное влияние на уровень АД у больных с АГ 1–2-й ст. При при-

менении препарата в дозах 10 мг и 20 мг отмечено существенное по сравнению с плацебо снижение диастолического АД [25].

В ряде контролируемых исследований прием квинаприла в течение 3 мес в дозах от 10 до 80 мг/сут (в один или два приема) приводил к достоверному снижению систолического и диастолического АД по сравнению с плацебо [53]. Нормализация АД отмечена у 58–72% больных, получавших квинаприл, и у 11–33% пациентов, получавших плацебо.

В наиболее крупном многоцентровом исследовании по оценке влияния квинаприла на АД и метаболические сердечно-сосудистые факторы риска принимали участие 6003 больных с АГ 1–3-й ст. Квинаприл применялся в дозах от 10 до 40 мг один раз в сутки в течение 3–6 мес. В процессе лечения показатели систолического и диастолического АД снизились соответственно на 23 и 15,5 мм рт. ст. При этом у 62% больных отмечена нормализация диастолического АД (ниже 90 мм рт. ст.). У 88% пациентов снижение диастолического АД составляло 10 мм рт. ст. и более от исходного уровня. Кроме того, наблюдались благоприятные изменения липидного состава крови – существенное снижение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов, повышение уровня холестерина ЛПВП. Эффективность квинаприла у пожилых больных соответствовала эффективности препарата у более молодых пациентов, а частота побочных явлений существенно не изменялась с возрастом [35].

Аналогичные результаты применения квинаприла были получены в другом исследовании у 950 больных с АГ 1–2-й ст. Препарат использовался в дозах от 10 до

Таблица 2

Сводные литературные данные по оценке антигипертензивной эффективности квинаприла

Авторы	Препарат	Схема приема	Снижение систолического/диастолического АД, мм рт. ст.	Ответ на лечение (диастолическое АД < 90 мм рт. ст.), % больных
Maclean [36]	Квинаприл Квинаприл Плацебо	20–80 мг 1 р./сут 12 нед 10–40 мг 2 р./сут 12 нед	17,1/11,1 [#] 19,4/12,6 [#] 0,4/1,2	58 [#] 61 [#] 11
Godstein [26]	Квинаприл Квинаприл Плацебо	20–80 мг 1 р./сут 12 нед 10–40 мг 2 р./сут 12 нед	22,3/13,7 [#] 31,3/15,3 [#] 10,0/7,1	68 [#] 72 [#] 33
Durante et al. [18]	Квинаприл Эналаприл	10–40 мг 1 р./сут 12 нед 10–40 мг 1 р./сут 12 нед	24/19 21/17	78 67
Schnaper [47]	Квинаприл Каптоприл	5–40 мг 2 р./сут 6 нед 25–100 мг 2 р./сут 6 нед	20,9/18,6 19,0/15,3	78 75
Anastasio et al. [6]	Квинаприл Каптоприл	10–40 мг 1 р./сут 12 нед 12–50 мг 2 р./сут 12 нед	–/18* –/13	62 52
Papageorgiou et al. [42]	Квинаприл Лизиноприл	10 мг 1 р./сут 12 нед 10 мг 1 р./сут 12 нед	36/19* 19/9	– –
Bahena et al. [8]	Квинаприл Атенолол	20–40 мг 1 р./сут 8 нед 50–100 мг 1 р./сут 8 нед	20/14 20/14	– –
Doel et al. [16]	Квинаприл Нифедипин	5–20 мг 1 р./сут 16 нед 10–40 мг 2 р./сут 16 нед	22/14 20/14	75 73

Примечания:

1) [#] $p < 0,05$ – достоверность различия эффективности квинаприла по сравнению с плацебо;

2) * $p < 0,05$ – достоверность различия эффективности квинаприла по сравнению с другими препаратами.

40 мг/сут в течение 12 нед. Клинически значимый антигипертензивный эффект (снижение диастолического АД более чем на 10 мм рт. ст. или уровень диастолического АД ниже 90 мм рт. ст.) наблюдался у 70% пациентов. Снижение систолического и диастолического АД в среднем составило 21 и 16 мм рт. ст. [46].

В итальянском многоцентровом исследовании (1267 больных) АД после 14 нед лечения квинаприлом (10–40 мг/сут) снижалось в среднем на 21/16 мм рт. ст., а клинический ответ на лечение наблюдался у 78,6% пациентов [5].

Крупное многоцентровое клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности квинаприла у 2979 больных с АГ проводилось в Канаде (The Accupril Canadian Clinical Evaluation and Patient Teaching study, АССЕРТ). Доза препарата титровалась индивидуально с 2-недельными интервалами, лечение продолжалось до 6 мес. В большинстве случаев достаточная для снижения АД доза квинаприла варьировала от 10 до 20 мг (у 86% больных) и не превышала 40 мг (1 раз в сутки). Через 3 мес применения квинаприла уровень АД стабилизировался у 77% больных, через 6 мес – у 84% [31].

По результатам трех клинических исследований, выполненных в Мехико, проведен метаанализ терапевтической эффективности квинаприла у 426 больных с АГ 1–2-й ст. Отмечено, что у 94% пациентов прием квинаприла в дозе 10 мг снизил диастолическое АД на 10 мм рт. ст., или диастолическое АД достигло уровня ниже 90 мм рт. ст. В среднем по группе квинаприл уменьшил диастолическое АД на 14,8–24,8 мм рт. ст. в зависимости от его исходного уровня. Систолическое АД снизилось на 16–35,7 мм рт. ст. [4].

Значительный интерес представляют результаты Российского многоцентрового исследования по оценке эффективности квинаприла у больных с АГ 1–2-й ст. [2]. Препарат назначался в течение 12 нед в возрастающей дозе (2 нед – 10 мг/сут, 2 нед – 20 мг/сут, 4 нед – 40 г/сут, 4 нед – 40 мг/сут в сочетании гидрохлоротиазидом 12,5 мг/сут).

В этом исследовании наблюдалось дозозависимое снижение систолического и диастолического АД в процессе наращивания суточной дозы квинаприла от 10 до 40 мг/сут (рис. 2). Следует отметить, что достоверное снижение АД происходило уже через 2 нед лечения при

начальной дозе препарата 10 мг. По результатам исследования снижение систолического АД в среднем составило 25,4 мм рт. ст., диастолического – 14,7 мм рт. ст.

Количество больных, у которых произошла нормализация АД (ниже 140/90 мм рт. ст.), к концу лечения составило 64%, а положительный антигипертензивный эффект был достигнут у 88% пациентов (нормализация АД и снижение диастолического АД более чем на 10% от исходного уровня) (рис. 3). По результатам 24-часового мониторингирования АД было отмечено достоверное снижение суточного, дневного и ночного уровней АД.

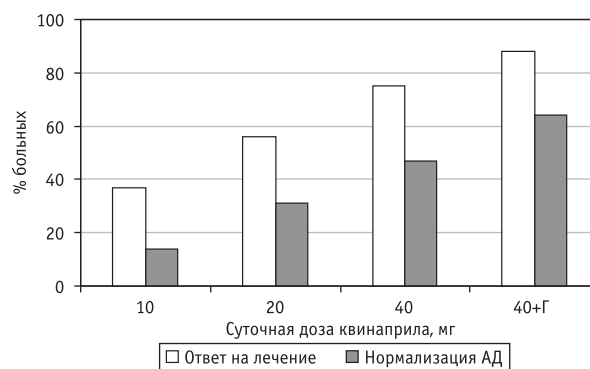


Рис. 3. Процент больных, у которых под влиянием квинаприла диастолическое АД достигло целевого уровня (≤ 90 мм рт. ст.) или снизилось более чем на 10% (ответ на лечение) и процент больных с нормализацией АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) под влиянием квинаприла (Карпов Ю.А., Деев А.Д., 2003); Г – гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг/сут

Оптимальный период наращивания дозы квинаприла. В одном из проведенных клинических исследований, в котором участвовали 2935 больных с АГ 1–2-й ст., была поставлена цель установить оптимальный интервал для наращивания суточной дозы квинаприла (2 нед или 6 нед). Суточная доза препарата постепенно титровалась начиная от 20 мг до достижения АД ниже 140/90 мм рт.ст. Полученные результаты подтвердили высокую антигипертензивную эффективность квинаприла, и было отмечено, что предпочтительным является более медленный темп наращивания дозы препарата, так как при этом достигается лучший контроль АД при меньшей частоте развития побочных явлений [53].

Несмотря на короткий период полувыведения квинаприлата (активного метаболита квинаприла), однократный прием всей суточной дозы квинаприла оказывает такое же гипотензивное действие, как и при разделении суточной дозы препарата на два приема [52]. Это связано с продолжительным угнетением плазменной и тканевой форм АПФ.

Оптимальное время приема квинаприла. Впоследствии было проведено исследование с 24-часовым амбулаторным мониторингом АД, в котором сравнивали антигипертензивный эффект квинаприла в зависимости от времени приема препарата – утром (8 ч) или вечером (22 ч). Результаты показали, что однократный прием квинаприла в дозе

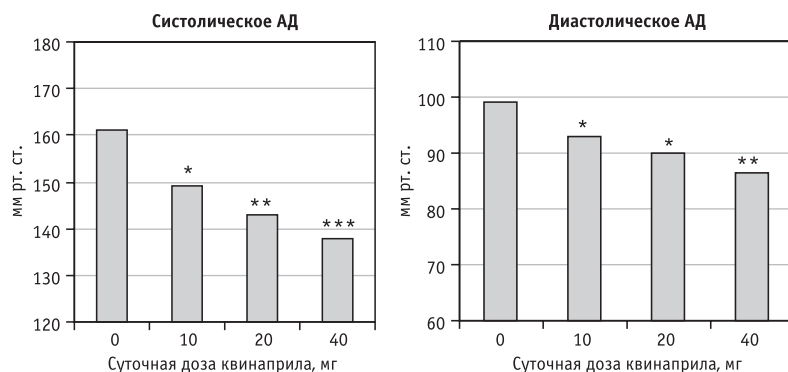


Рис. 2. Влияние монотерапии квинаприлом на АД у больных с АГ (Карпов Ю.А., Деев А.Д., 2003): * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – достоверность изменения АД

20 мг (независимо от времени его приема) достаточен для снижения АД в течение суток. В то же время отмечено, что при вечернем приеме квинаприла достигается более постоянный гипотензивный эффект, нежели при утреннем приеме. В последнем случае в ночные часы происходило менее значительное снижение АД. Поэтому для лечения больных с АГ квинаприл предпочтительно назначать вечером – это способствует более надежному контролю АД в течение суток [40].

Эффективность квинаприла у пожилых больных. Проведено несколько исследований с целью выяснения возрастных особенностей эффективности применения квинаприла у пожилых больных с АГ (451 чел.) по сравнению с более молодыми пациентами (1887 чел.). Результаты этих работ показали, что квинаприл в дозах 10–40 мг/сут одинаково эффективен у молодых и пожилых больных (рис. 4) [3, 21, 35, 41, 48].

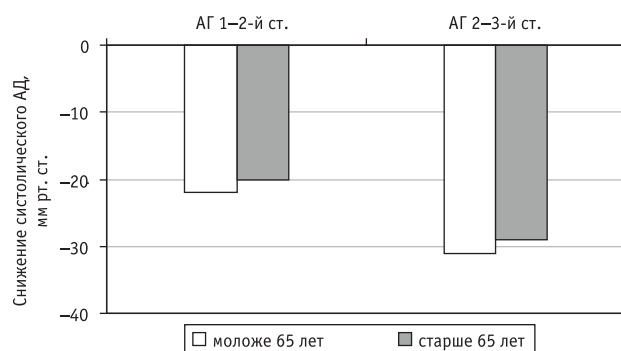


Рис. 4. Влияние квинаприла на систолическое АД у больных разного возраста в зависимости от тяжести АГ (Schnaper H.W., 1990)

При приеме квинаприла в дозах 20 или 40 мг у пожилых больных с АГ 1–2-й ст. (в сочетании гидрохлоротиазидом 25 мг/сут или без него) диастолическое АД уменьшилось в среднем на 20,4 мм рт. ст., а целевой уровень диастолического АД (90 мм рт. ст. и менее) достигнут у 98% пациентов [21].

Положительной стороной действия квинаприла является несколько меньшая частота побочных эффектов препарата у больных старше 65 лет (15%) по сравнению с более молодыми (19%). Следовательно, квинаприл у пожилых больных АГ по крайней мере так же эффективен и безопасен как и у молодых. Кроме того, при лечении квинаприлом наблюдалось более значительное улучшение качества жизни больных, нежели при использовании каптоприла. Это происходило благодаря улучшению настроения и уменьшению депрессии [38].

Эффективность длительной монотерапии. В нескольких исследованиях оценивалась эффективность более длительного применения квинаприла (12 мес). В целом, результаты соответствуют представленным выше данным, хотя следует отметить несколько меньшую степень снижения АД к концу лечения – систолического на 14 мм рт. ст., диастолического – на 9 мм рт. ст. [28, 29]. Длительное применение квинаприла в дозе 20 мг, наряду с уменьшением АД, способствовало достоверному снижению индекса массы левого желудочка, что свидетельствует

о кардиопротекторном эффекте квинаприла у больных с АГ.

Монотерапия (сопоставление с эффективностью других антигипертензивных препаратов)

В ряде исследований сравнивалась антигипертензивная эффективность разных доз квинаприла и других ингибиторов АПФ у больных с АГ. В целом, они показали, что квинаприл превышал эффективность эналаприла, каптоприла, лизиноприла (см. табл. 2). В частности, квинаприл (10–40 мг/сут в один или два приема) у больных с более тяжелой АГ 2–3-й ст. превосходил эффективность каптоприла (50–200 мг/сут в два приема). Диастолическое АД под влиянием квинаприла снижалось в среднем на 18,6 мм рт. ст., а при лечении каптоприлом – на 15,3 мм рт. ст. ($p < 0,05$) [23, 26]. В проведенном позже исследовании также отмечена более низкая антигипертензивная эффективность каптоприла (12,5–50 мг два раза в сутки) по сравнению с квинаприлом (10–40 мг один раз в сутки) [6].

По данным [42], у больных с АГ 1–2-й ст. квинаприл (10 мг один раз в сутки) оказывал более значительный антигипертензивный эффект по сравнению с лизиноприлом (10 мг один раз в сутки).

Снижение АД и частота достижения целевого уровня АД сопоставимы в группах больных АГ, получавших монотерапию квинаприлом (5–20 мг/сут) или ретардной формой нифедипина (10–40 мг два раза в сутки) [16].

Комбинированная терапия

Учитывая то, что монотерапия квинаприлом эффективна в плане достижения целевого уровня АД у 50–60% больных с АГ, в ряде исследований изучено влияние комбинированного применения препарата в сочетании с диуретиком (обычно гидрохлоротиазидом в дозе 12,5–25 мг/сут). При этом даже при АГ 2–3-й ст. отмечено снижение АД до 140/90 мм рт. ст. и ниже у 70–90% больных, получавших комбинированную терапию [52].

Переносимость квинаприла

Результаты лечения квинаприлом нескольких тысяч больных разного возраста с АГ свидетельствуют в целом о хорошей переносимости препарата в дозах от 10 до 80 мг/сут. Побочные эффекты, связанные с приемом квинаприла, как правило, переходящие и незначительно выражены [30]. Наиболее часто (менее чем у 3% больных) наблюдались головокружение, головная боль и утомляемость. Реже отмечены специфические для всего класса ингибиторов АПФ побочные эффекты – сухой кашель (1–2%), артериальная гипотензия (0,7%), боль в животе (0,5%) и периферические отеки (0,1%). В целом, побочные эффекты при применении квинаприла регистрировались реже (12% больных), чем при применении эналаприла (15%) или каптоприла (16%). Более того, у больных, получавших квинаприл, выраженность побочных явлений была меньше. Препарат был отменен в связи с развитием побочных эффектов только у 3,7% пациентов (сопоставимо с группой, получавшей плацебо, – 2,3%),

тогда как прием эналаприла вынуждены были прекратить 8%, а каптоприла – 6,4 % больных.

Сообщалось также, что побочные эффекты, связанные с приемом квинаприла (10–40 мг/сут), наблюдались значительно реже, чем при применении метопролола (50–200 мг/сут) или пролонгированной формы нифедипина (10–40 мг два раза в сутки) [16].

Развитие артериальной гипотензии в ответ на прием первой дозы квинаприла отмечено лишь у 0,4% больных (соответствует плацебо), в то время как после приема первой дозы каптоприла и эналаприла гипотензия развивалась соответственно у 1,5 и 2,2% пациентов [30]. Ортостатическая гипотензия также значительно реже наблюдалась при лечении квинаприлом (6,1%) по сравнению с эналаприлом или каптоприлом (9,4 и 8,6%).

Следует отметить, что переносимость и безопасность разных доз квинаприла существенно не изменяется с возрастом [5, 16, 35, 41]. Более того, частота развития побочных эффектов, связанных с приемом препарата, у больных старше 65 лет даже меньше, чем в более молодом возрасте (15 и 19% соответственно). Это, прежде всего, касается частоты возникновения головной боли и утомляемости [44].

По данным G. Raule и соавторов [46], общая частота побочных явлений при комбинированной терапии больных с АГ квинаприлом (10–40 мг/сут) и гидрохлоротиазидом (12,5–25 мг/сут) возрастает менее чем на 1% по сравнению с монотерапией квинаприлом (10–40 мг/сут). Более того, частота отмены квинаприла при комбинированной терапии (2,5%) лишь незначительно превышает частоту отмены препарата при его использовании в режиме монотерапии (2%). При совместном назначении квинаприла с гидрохлоротиазидом несколько повышается риск развития артериальной гипотензии в ответ на прием первой дозы: при монотерапии квинаприлом – у 1,6–2,5% больных, при комбинированной терапии – у 4,8% [37].

В отличие от антигипертензивных препаратов других классов (бета-адреноблокаторы, гидрохлоротиазид в высоких дозах), которые оказывают неблагоприятное влияние на липидный и углеводный обмен, применение квинаприла в течение года и более не вызывало негативных изменений липидов сыворотки крови, уровня глюкозы и калия [22]. Более того, в большом многоцентровом исследовании (6003 больных с АГ и другими факторами риска) установлено благоприятное влияние 3–6-месячного приема квинаприла в дозах 10–40 мг/сут на липидный профиль сыворотки крови (снижение уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и повышение уровня холестерина ЛПВП) [35].

Сосудопротекторные и органопротекторные эффекты квинаприла

Положительная характеристика квинаприла у больных с АГ не ограничивается такими его свойствами, как достаточный антигипертензивный эффект и хорошая переносимость. Не менее важными представляются сосудопротекторные и органопротекторные эффекты этого ингибитора АПФ, доказательства которых получены во

многих экспериментальных и клинических исследованиях.

Благоприятное влияние на стенку артериальных сосудов. Результаты как экспериментальных, так и клинических исследований указывают на эндотелийпротекторный эффект квинаприла. В эксперименте на животных квинаприл уменьшал жесткость стенки сосудов, оказывал нормализующее влияние на высокую констрикторную способность артерий и их нарушенную способность к расширению [13, 51].

В клиническом исследовании TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) оценивалось влияние квинаприла (40 мг/сут) на функцию эндотелия у пациентов с ИБС без АГ, сердечной недостаточности и выраженной дислипидемии. Показано, что квинаприл, в отличие от плацебо, уменьшает дисфункцию эндотелия, что связано с повышением способности эндотелия к синтезу оксида азота, ограничением вазоконстрикторного действия ангиотензина II [34]. В другом исследовании уже через 3 мес применения квинаприла у больных с АГ происходило снижение уровня эндотелина-1 [27], повышалась чувствительность сосудов к вазодилатирующему влиянию инсулина [19].

По данным К.А. Aznaouridis и соавторов [7], даже однократный прием квинаприла (20 мг) оказывает более значительное благоприятное влияние на функцию эндотелия артериальных сосудов по сравнению с каптоприлом (25 мг/сут) или телмисартаном (80 мг/сут).

Значительный интерес представляют данные о способности квинаприла через 12 мес существенно уменьшать толщину интима-медиа сонной артерии (на 10%) независимо от влияния препарата на уровень АД и другие факторы риска атеросклероза [50]. Это, безусловно, свидетельствует об антиатеросклеротической направленности эффекта длительного применения квинаприла у больных с АГ, следствием которого является уменьшение скорости распространения пульсовой волны на участке сонная-бедренная артерия [45]. Следует отметить, что эти исследователи оценивали влияние амлодипина (10 мг/сут), квинаприла (20 мг/сут) и лозартана (50 мг два раза в сут), которые в одинаковой степени снижали уровень АД. Однако только квинаприл достоверно снижал скорость распространения пульсовой волны и уровень в крови маркеров фиброза артериальной стенки.

Кардиопротекторные эффекты. В ряде исследований установлено, что длительный (от 6 до 12 мес) прием квинаприла не только приводит к снижению АД, но и способствует уменьшению гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), о чем свидетельствует снижение индекса массы ЛЖ по данным эхокардиографии [11, 12, 24, 49]. Уменьшение гипертрофии ЛЖ и жесткости миокарда, в свою очередь, приводит к улучшению диастолического расслабления миокарда [14, 49]. Полагают, что обратное развитие гипертрофии ЛЖ под влиянием ингибиторов АПФ связано не только с уменьшением постнагрузки (повышенного сосудистого сопротивления), но и с другими благоприятными эффектами – снижением содержания ангиотензина II и альдостерона [24], нормализацией уровня инсулиноподобного фактора роста [15].

Нефропротекторное действие. Микроальбуминурия (МА) в настоящее время рассматривается как значимый и независимый предиктор развития сердечно-сосудистой патологии и летальности.

В одном из многоцентровых исследований суточная доза квинаприла титровалась от 10 до 40 мг/сут на протяжении 12 нед с целью снижения АД. Параллельно с редукцией АД у больных с АГ (без СД) отмечено существенное снижение уровня суточной МА [32], причем эффект напрямую зависел от выраженности начальной альбуминурии.

Оценивалось также влияние 8-недельного приема квинаприла (10–40 мг/сут) на показатель МА у больных с АГ с СД 2-го типа и без СД 2-го типа [17]. Показатель МА существенно снижался как у больных АГ с сопутствующим СД, так и у больных АГ без СД. При этом степень снижения была тем больше, чем выше исходный уровень МА.

Наряду с уменьшением МА, терапия квинаприлом в течение 12–20 нед оказывала благоприятное влияние на другие функциональные показатели почек – почечный плазмоток и скорость клубочковой фильтрации, которые на фоне приема квинаприла возросли у большинства больных [11, 39]. А по данным M.S. MacGregor [33], квинаприл оказался более эффективным по сравнению с амлодипином в плане уменьшения количества сеансов гемодиализа у больных с прогрессирующей почечной недостаточностью.

Рекомендации

Таким образом, представленные результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что квинаприл в режиме монотерапии и, тем более, в сочетании с низкими дозами гидрохлоротиазида обеспечивает приемлемый контроль уровня АД в течение суток у большинства больных с разной степенью АГ. При этом препарат относительно редко вызывает выраженные побочные эффекты, требующие его отмены и назначения альтернативной терапии.

Начальная доза Квинарда (квинаприла) для лечения больных с АГ обычно составляет 10 мг/сут в один прием. У пациентов с отсутствием существенного снижения АД следует постепенно, через каждые 4 нед, повышать суточную дозу препарата (20 мг/сут, 40 мг/сут). Квинард обычно эффективен в диапазоне доз 10–40 мг/сут (в один прием), очень редко может потребоваться повышение дозы до 60–80 мг/сут (в два приема). Больные, у которых монотерапия Квинардом не позволяет снизить АД до целевого уровня (<140/90 мм рт. ст.), должны получать комбинированную терапию, например, Квинард 20–40 мг/сут и диуретик (гидрохлоротиазид 12,5–25 мг/сут) или сочетание Квинарда с блокатором кальциевых каналов (амлодипин, пролонгированные формы нифедипина и др.) и диуретиком.

Лечение Квинардом в более низкой начальной дозе (5 мг/сут) можно начинать у пожилых людей (с переходом через несколько дней на дозу 10 мг/сут), у пациентов, которые получают диуретик, а также у больных с сердечной недостаточностью (5 мг/сут, при тяжелой форме – 2,5 мг/сут).

У больных с нарушением функционального состояния почек доза Квинарда снижается пропорционально клиренсу креатинина, а у пациентов с нарушением функциональных показателей печени, наоборот, может возникнуть необходимость в повышении дозы препарата для достижения клинически значимого антигипертензивного эффекта.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). – М., 2001. – 86 с.
2. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Российское исследование по оценке эффективности и безопасности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квинаприла у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 2003. – № 6. – С. 28–32.
3. Alcocer L., Novoa G., Sotres D. Quinapril in the treatment of hypertension in primary care centers // Clin. Ther. – 1993. – Nov-Dec; 15 (6): 1021-30.
4. Alcocer L., Novoa G., Sotres D. Meta-analysis of three trials with quinapril in the treatment of mild-to-moderate hypertension in the Mexican population // Clin. Ther. – 1995. – May-Jun; 17 (3): 552-60; discussion 516.
5. Ambrosioni E., Brusca A., Caponnetto S. The Study Group of Quinapril in Arterial Hypertension. The Steering Committee // Minerva Cardioangiol. – 1992. – Mar; 40 (3): 85-96.
6. Anastasio R.V., Mendoza C.M., Katigbak-Gancayco B. A parallel droup double-blind study of once daily quinapril versus twice-daily captopril in the treatment of mild to moderate essential hypertension. Philipp. J. Int. Med. 1993; 16: 607-12.
7. Aznaouridis K.A., Stamatelopoulos K.S., Karatzis E.N. et al. Acute effects of renin-angiotensin system blockade on arterial function in hypertensive patients // J. Hum. Hypertens. 2007. Aug; 21 (8): 654-63. Epub 2007 Apr 26.
8. Bahena J.H., Estrella M.E., Muñoz M. Quinapril versus atenolol in the treatment of mild to moderate essential hypertension // Clin. Ther. 1992. Jul-Aug; 14 (4): 527-36.
9. Comparative, randomized, single-dose, 2-way crossover bioavailability study of Delta and Goedecke AG (Accupro™) 10 mg Quinapril hydrochloride tablets in healthy adult volunteers under fasting condition. Report nr. AA00219. – 2002.
10. Comparative, randomized, single-dose, 2-way crossover bioavailability study of Delta and Goedecke AG (Accupro™) 40 mg Quinapril hydrochloride tablets in healthy adult volunteers under fasting condition. Report nr. AA00220. – 2002.
11. De Caprio L., De Rosa M.L., Di Palma A. et al. Regression of left ventricular hypertrophy and improvement of renal hemodynamics in hypertensive patients treated with quinapril. Cardiovasc Drugs Ther. 1994; 8 (5): 735-40.
12. De Castro S., Pelliccia F., Cartoni D. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular geometric patterns in patients with essential hypertension. J Clin Pharmacol. 1996; 36 (12): 1141-8.

13. De Gennaro Colonna V., Rossoni G. et al. Enalapril and quinapril improve endothelial vasodilator function and aortic eNOS gene expression in L-NAME-treated rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2002 Aug 16; 450 (1): 61-6.
14. Didangelos T.P., Arsos G.A., Karamitsos D.T. et al. Effect of quinapril or losartan alone and in combination on left ventricular systolic and diastolic functions in asymptomatic patients with diabetic autonomic neuropathy. *J. Diabetes Complications.* 2006; 20 (1): 1-7.
15. Diez J., Laviades C. Insulin-like growth factor-1 and cardiac mass in essential hypertension: comparative effects of captopril, lisinopril and quinapril. *J. Hypertens Suppl.* 1994 Jul; 12 (4): S31-6.
16. Doel S.R., Millar L.J., McEwan S. Quinapril and nifedipin in mild to moderate hypertension. A randomised, open, multicentre, parallel group comparison. *Clin. Trial. Meta Anal.* 1992; 28: 29-38.
17. Domingues L.J., Barbagallo M., Kattah W. et al. Quinapril reduces microalbuminuria in essential hypertensive and in diabetic hypertensive subjects. *Amer. J. Hypertension.* 1995; 8: 808-814.
18. Durante M., Yulde J., Crisostomo M. et al. A parallel droup double-blind study of once daily quinapril versus enalapril in the triatment of mild to moderate essential hypertension. *Philipp. J. Int. Med.* 199; 29: 173-84.
19. Feldman R.D., Schmidt N.D. Quinapril treatment enhances vascular sensitivity to insulin. *J. Hypertens.* 2001; 19 (1): 113-8.
20. Fabris B., Chen B.Z., Pupic V., Perich R., Johnston C.I. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 15 Suppl 2: S6-13.
21. Forette B., Koen R., Vicaut E. Efficacy and safety of quinapril in the elderly hypertensive patient. *Am. Heart J.* 1992; 123 (5): 1426-32.
22. Frank G.J., Knapp L.E., McLain R.W. Overall tolerance and safety of quinapril in clinical trials. *Angiology.* 1989; 40 (4 Pt 2): 405-15.
23. Frishman W.H. The efficacy and safety of quinapril in the treatment of moderate to severe and severe hypertension: comparison to captopril. *Clin Cardiol.* 1990; 13 (6 Suppl 7): VII26-31.
24. Gambini G., Pinchi G., Valori C. Mechanism of action of quinapril in the treatment of primary arterial hypertension. *Recenti Prog Med.* 1999; 90 (12): 654-7.
25. Gavras I., Vlahakos D., Melby J.C., Gavras H. Pilot study of the effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor CI-906 on patients with essential hypertension. *J. Clin. Pharmacol.* 1984; 24 (8-9): 343-50.
26. Goldstein R.J. The treatment of moderate to severe hypertension with ACE inhibitors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 15 Suppl 2: S29-35.
27. Hlubocká Z., Umnerová V., Heller S. et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16 (8): 557-62.
28. Koskinen P., Manninen V., Eisalo A. Quinapril and blood lipids. *Br. J. Clin Pharmacol.* 1988; 26 (4): 478-80.
29. Kuramoto K., Omae T., Ogihara T. et al. Efficacy and safety of quinapril in long-term treatment of essential hypertension [in Japanese]. *Rinsho Iyaku.* 1993; 9 Suppl. 7: 41-58.
30. Knapp L.E., Frank G.J., McLain R. et al. The safety and tolerability of quinapril. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 1990; 15 Suppl 2: S47-55.
31. Larochelle P., Haynes B., Maron N., Dugas S. A postmarketing surveillance evaluation of quinapril in 3742 Canadian hypertensive patients: the ACCEPT Study. *Accupril Canadian Clinical Evaluation and Patient Teaching.* Clin Ther. 1994; 16 (5): 838-53.
32. Larochelle P. Effect of quinapril on the albumin excretion rate in patients with mild to moderate essential hypertension. Multicenter Study Group. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9 (6): 551-9.
33. MacGregor M.S., Deighan C.J., Rodger R.S., Boulton-Jones J.M. A prospective open-label randomised trial of quinapril and/or amlodipine in progressive non-diabetic renal failure. *Nephron Clin Pract.* 2005; 101 (3): 139-49.
34. Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation.* 1996; 94 (3): 258-65.
35. Manzato E., Capurso A., Crepaldi G. Modification of cardiovascular risk factors during antihypertensive treatment: a multicentre trial with quinapril. *J. Int. Med. Res.* 1993; 21 (1): 15-25.
36. Maclean D. Quinapril: a double-blind, placebo-controlled trial in essential hypertension. *Angiology.* 1989; 40 (4 Pt 2): 370-81.
37. Materson B.J. Adverse Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in antihypertensive therapy with focus on Quinapril. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 46C-53C.
38. Michalsen A., Wenzel R.R., Mayer C. et al. Quality of life and psychosocial factors during treatment with antihypertensive drugs. A comparison of captopril and quinapril in geriatric patients. *Herz.* 2001; 26 (7): 468-76.
39. Owada A., Nonoguchi H., Terada Y. et al. Effects of quinapril hydrochloride in patients with essential hypertension and impaired renal function. *Clin. Exp. Hypertens.* 1997; 19 (4): 495-502.
40. Palatini P., Racioppa A., Raule G. et al. Effect of timing of administration on the plasma ACE inhibitory activity and the antihypertensive effect of quinapril. *Clin. Pharmacol Ther.* 1992; 52 (4): 378-83.
41. Paolisso G., Gambardella A., Verza M. et al. ACE inhibition improves insulin-sensitivity in aged insulin-resistant hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 1992; 6 (3): 175-9.
42. Papageorgiou A., Karayannis A., Athyros V. et al. A comporative study of the efficacy and safety of quinapril and lisinopril in patients with mild to moderate hypertension. *Drug Invest.* 1994; 7: 13-7.

43. Plosker G.L., Sorkin E.M. Quinapril. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs*. 1994; 48 (2): 227-52.
44. Posvar E.L., Sedman A.J. ACE inhibitors in the elderly. *Angiology*. 1991; 42 (5): 387-96.
45. Rajzer M., Klocek M., Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16 (6): 439-44.
46. Raule G., Giussani C., Rodegher P. Efficacy and safety profile of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril when combined with various doses of hydrochlorothiazide. *Curr. Ther. Res.* 1991; 49: 1025-33.
47. Schnaper H.W. Comparison of the efficacy and safety of quinapril vs. captopril in treatment of moderate to severe hypertension. *Angiology*. 1989; 40 (4 Pt 2): 389-95.
48. Schnaper H.W. Use of quinapril in the elderly patient. *Am. J. Hypertens.* 1990; 3 (11): 278S-282S.
49. Suwelack B., Gerhardt U., Hausberg M. et al. Comparison of quinapril versus atenolol: effects on blood pressure and cardiac mass after renal transplantation. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86 (5): 583-5, A10.
50. Uchiyama-Tanaka Y., Mori Y. et al. Comparison of the effects of quinapril and losartan on carotid artery intima-media thickness in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2005; 28 (2): 111-6.
51. Yang L., Gao Y.J., Lee R.M. Quinapril effects on resistance artery structure and function in hypertension. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2004; 370 (6): 444-51.
52. Wadworth A.N., Brogden R.N. Quinapril. A review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs*. 1991; 41 (3): 378-99.
53. Weir M.R. Speed and duration of dose titration with the angiotensin converting enzyme inhibitor quinapril: relationship with efficacy in patients with moderate hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1994; 8 (9): 725-30.

Антигіпертензивна ефективність Квінард (квінаприлу)

В.Б. Шатило, В.О. Іщук

РЕЗЮМЕ. Серед інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту в лікуванні захворювань серцево-судинної системи надійне місце посідає квінаприл. Крім вираженої гіпотензивної ефективності препарат виявляє судинно- і органопротекторні властивості. При цьому рідко виникають побічні ефекти. Група компаній Actavis є одним з виробників Квінард (квінаприлу). Квінард біоеквівалентний до оригінального квінаприлу, що дозволяє широко використовувати його в кардіології.

Ключові слова: Квінард, артеріальна гіпертензія, ефективність.

Antihypertensive efficiency of Quinard (quinapril)

V.B. Shatilo, V.A. Ishchuk

SUMMARY. As regards treatment of cardiovascular diseases, the drug Quinapril occupies the significant place among angiotensin-converting enzyme inhibitors. Apart from the high hypotensive efficacy, this drug has also vascular and organ-protective properties. It is noteworthy that adverse events are rarely seen. The group of Actavis companies represents one of the quinapril (Quinard) manufacturers. The drug Quinard is bio-equivalent for the original quinapril, allowing to widely use it in the cardiology.

Key words: Quinard, arterial hypertension, efficiency.

Адрес для переписки:

Валерий Брониславович Шатило

Государственное учреждение «Институт геронтологии АМН Украины»

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.12-008.331.1 + 616-08 + 615.254.1

Місце петльових діуретиків у лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію

І.Г. Купновицька, М.Ю. Купновицька-Сабадош

Івано-Франківський державний медичний університет

РЕЗЮМЕ

Оцінено клінічну ефективність й безпеку застосування петльового діуретика торасеміду для лікування хворих на артеріальну гіпертензію II стадії. Обстежено 62 хворих до і після лікування протягом 3 і 12 тиж із застосуванням торасеміду або гідрохлоротіазиду в поєднанні з еналаприлом і без нього. Визначено їхній вплив на центральну і периферійну гемодинаміку, структурно-функціональний стан серця. Встановлено, що торасемід у 38,7% хворих, гідрохлоротіазид – у 16,1% при монотерапії, в комбінації з еналаприлом – у 94,7 і 73% пацієнтів відповідно справляли антигіпертензивний вплив уже через 3 тиж, покращували показники центральної й периферійної гемодинаміки та структурно-функціональний стан серця, були безпечними під час застосування протягом 12 тиж лікування.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, лікування, петльові діуретики, торасемід.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим захворюванням у світі [1]. Підвищений артеріальний тиск (АТ) виявляють у кожного другого дорослого жителя України старше 50 років [9]. Тим не менше в Україні лікується кожен другий хворий на АГ, а ефективною терапія є лише у кожного п'ятого хворого [5]. Аналогічна ситуація з невисоким бажанням лікуватися спостерігається і у США (знають про АГ лише 30%, лікуються – 11% з діагностованою АГ, ефективним лікування є у 42% хворих) [14].

Низьке виявлення АГ і неадекватна її терапія спричинили високі показники смертності й інвалідизації хворих молодого і працездатного віку з АГ, що становить соціальну проблему для суспільства. Серед основних завдань лікаря при лікуванні хворих на АГ є не стільки зниження АТ до цільового значення, скільки профілактика ускладнень АГ. Але оскільки регрес гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), його систолічної та діастолічної дисфункції, мікроальбумінурії неможливий без нормалізації АТ, досягнення його цільового рівня на початку лікування і є основною метою фармакотерапії хворих на АГ [2, 4].

Для фармакотерапії хворих на АГ важливе місце з 60-х років минулого століття посідають діуретики, особливо у разі поєднання АГ із серцевою недостатністю (СН). Серед різноманітних за механізмом дії груп фармацевтичних препаратів для тривалого лікування АГ використовують тiazидні й тiazидоподібні діуретики [7, 10]. Петльові діуретики, справляючи швидкий, сильний і нетривалий сечогінний ефект, використовують у пацієнтів з гострою і хронічною СН та у разі загрози

виникнення гострої лівошлуночкової недостатності у хворих з кардіальним гіпертензивним кризом [9, 10]. З появою торасеміду – петльового діуретика тривалої дії з унікальними фармакодинамічними ефектами і відсутністю метаболічного впливу – сфера застосування петльових діуретиків значно розширилася [6, 11, 17].

Мета дослідження – оцінка клінічної ефективності й безпеки петльового діуретика торасеміду для лікування хворих на АГ II стадії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 62 хворих (30 чоловіків і 32 жінки) у віці 32–64 років (середній вік $48 \pm 9,1$ року) з АГ II стадії, які перебували на лікуванні у відділенні АГ Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру. За 3 дні до включення до дослідження хворим відміняли антигіпертензивну терапію. Діагноз АГ після обстеження і виключення симптоматичної АГ встановлювали згідно з рекомендаціями ВООЗ (1999). АГ II стадії діагностовано відповідно до класифікації залежно від уражень органів-мішеней, рекомендованої Українським науковим товариством кардіологів (1999) і ухвалені VI Конгресом кардіологів України (2000). Тривалість захворювання складала $9,0 \pm 2,7$ року.

Проводили загальноклінічне обстеження з вимірюванням систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), добове моніторування АТ (ДМАТ), доплерографію і транскраніальну доплерографію судин мозку.

Добове моніторування АТ виконували за допомогою апарата «Cardiotens-01» («Meditech», Угорщина). Протокол включав вимірювання АТ кожні 15 хв у денний (з

6.00 до 23.00) і кожні 30 хв – у нічний час (з 23.00 до 6.00). Результативним вважали дослідження з більш як 50 якісними вимірюваннями протягом доби. За допомогою комп'ютерної програми, що супроводжує даний прилад, для кожного дослідження обчислювали середньодобовий (АТс), середньоденний (АТд), середньонічний (АТн), індекс часу гіпертензії (Ніdx), відсоток результатів вимірів, що перевищують норму (при АГ>50%), величину ранкового підвищення АТ та добовий індекс (DІ). Хворі, в яких ступінь зниження АТс і АТд (DІ) протягом ночі порівняно з денним періодом становив 10–20%, вважалися диперами (dipper), менше 10% – нондиперами (non-dipper), більше 20% – овердиперами (over-dipper), а за його збільшення – найтпікерами (night-peaker).

За даними ехоКГ («Siemens», Німеччина) визначали кінцево-сistolічний і кінцево-діастолічний розмір ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) і задньої стінки (ЗС) ЛШ в систолу (с) і діастолу (д), швидкість розслаблення (V_p) ЗС, розмір лівого передсердя (ЛП), кінцево-сistolічний (КСО) і кінцево-діастолічний об'єм (КДО), масу міокарда ЛШ. Критерієм ГЛШ вважали 125 г/м^2 . Діастолічну функцію визначали за швидкістю раннього (Е) і пізнього (А) наповнення ЛШ та їх співвідношенням (Е/А), а також за часом ізовольюмічного розслаблення ЛШ (IVRT).

Проводили транскраніальну доплерографію з визначенням лінійної швидкості краніального кровотоку в судинах каротидного та вертебробазиллярного басейнів і дослідженням стану венозної системи мозку.

Залежно від лікування пацієнтів було поділено на дві однакові за кількістю і співставні за віком, статтю і перебігом захворювання групи. Хворим основної групи призначали по 2,5–5 мг торасеміду (середня доза $3,1 \pm 0,82 \text{ мг}$), контрольної – по 12,5–25 мг (середня доза $21 \pm 9,15 \text{ мг}$) гідрохлоротіазиду протягом 10 днів. Пацієнтам обох груп, у яких не було досягнуто цільового рівня САТ і ДАТ після 10-денної фармакотерапії салуретиками, подальшу корекцію АТ проводили в поєднанні з еналаприлом у дозі 2,5–20 мг на добу.

Дослідження виконували до та через 3 і 12 тиж після лікування.

Статистичну обробку проводили за допомогою програми Statistica 5.0 на персональному комп'ютері з визначенням середніх величин (М), їхніх середніх стандартних помилок (m) та критерію Стюдента при інтервалі достовірності $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Через 10 днів монотерапії торасемідом та гідрохлоротіазидом цільового рівня АТ (нижче $140/90 \text{ мм рт. ст.}$) було досягнуто у 12 (38,7%) хворих основної і у 5 (16,1%) – контрольної груп. Вони склали підгрупу І в основній і контрольній групах. Для корекції АТ доза торасеміду складала 2,5 мг у 5 хворих і 5 мг – у 7, для гідрохлоротіазиду – 12,5 мг у 2 хворих і 25 мг – у 3.

Решта 19 пацієнтів основної і 26 – контрольної груп склали підгрупу ІІ у кожній групі пацієнтів, для корекції АТ яким призначали еналаприл починаючи з 2,5 мг з

підвищенням дози на 2,5 мг кожні 3 дні. Цільового рівня АТ за використання цієї комбінації було досягнуто у 18 (94,7%) хворих основної групи з добовою дозою еналаприлу $15 \pm 2,3 \text{ мг}$ на $14 \pm 1,9$ день і у 19 (73%) – контрольної з дозою еналаприлу $20 \pm 8,7 \text{ мг}$ на $18 \pm 2,5$ день.

Протягом усього періоду лікування САТ і ДАТ коливався в межах $10 \pm 2,3\%$, самопочуття хворих було задовільним, зменшилась вираженість клінічних проявів АГ, задишки і нападів стенокардії. На головний біль пацієнти не скаржилися, зникли набряки на нижніх кінцівках, зменшились розміри печінки. Рівень середньодобового САТ і ДАТ при ДМАТ достовірно відповідно знизився зі $162 \pm 9,3$ і $90 \pm 4,6 \text{ мм рт. ст.}$ до $132 \pm 6,9$ і $80 \pm 7,1 \text{ мм рт. ст.}$ у хворих основної групи та зі $160 \pm 11,2$ і $91 \pm 6,5 \text{ мм рт. ст.}$ до $138 \pm 7,1$ і $83 \pm 8,9 \text{ мм рт. ст.}$ – контрольної (див. таблицю).

У хворих на АГ ІІ стадії середньодобовий САТ перевищував показники у здорових осіб на $36,3 \text{ мм рт. ст.}$, а ДАТ – на $25,06 \text{ мм рт. ст.}$ ($p < 0,05$). Середньоденний САТ у хворих на АГ ІІ стадії був на $47,2 \text{ мм рт. ст.}$, а ДАТ – на $28,19 \text{ мм рт. ст.}$ вищий, ніж у здорових ($p < 0,05$). У цілому у даної категорії хворих відзначено також підвищення рівня середньонічного САТ і ДАТ, відповідно на $28,44$ і $17,69 \text{ мм рт. ст.}$ Аналіз Ніdx у хворих на АГ ІІ стадії засвідчив кількісну перевагу пацієнтів з профілем АТ non-dipper, питома вага яких становила $56,4\%$ в основній групі і $53,5\%$ – у контрольній, і достатньо велику кількість (10 і $14,2\%$ відповідно) пацієнтів зі стійким підвищенням АТ у нічний час. За допомогою методу ДМАТ [3, 4, 8] встановлено, що у частини хворих на АГ ступінь зниження САТ і ДАТ у нічні години недостатній, а за типом добового профілю АТ 25% обстежених мали профіль dippers, $62,5\%$ – non-dippers, $12,5\%$ – night-peakers.

Під впливом лікування у І підгрупі хворих (монотерапія сечогінними препаратами) середньодобовий САТ значно знизився, причому ефективність торасеміду була відчутною – зі $162 \pm 9,3$ до $146 \pm 13,4 \text{ мм рт. ст.}$ на 10-й день і до $133 \pm 14,5 \text{ мм рт. ст.}$ через 3 тиж лікування. У хворих контрольної групи ця ефективність була нижчою – відповідно зі $160 \pm 11,1 \text{ мм рт. ст.}$ до $152 \pm 15,7$ і до $136 \pm 14,3 \text{ мм рт. ст.}$ Відповідно ДАТ у хворих основної групи теж знижувався – з $90 \pm 4,6 \text{ мм рт. ст.}$ до $88 \pm 7,2 \text{ мм рт. ст.}$ на 10-й день і до $80 \pm 5,3 \text{ мм рт. ст.}$ на 3-му і 12-му тижні лікування. У хворих контрольної групи відзначено аналогічне, але недостовірне, в порівнянні з показником у пацієнтів основної групи, зниження ДАТ.

У хворих ІІ підгрупи, у котрих монотерапія сечогінними засобами не була ефективною, за даними ДМАТ протягом лікування відзначено зниження середньодобового АТ на 30 і 22 мм рт. ст. в основній і контрольній групах, денного АТ на 20 і 17 мм рт. ст. і нічного АТ (див. таблицю) відповідно в основній і контрольній групі на 29 і 21 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Отже, торасемід у комбінації з еналаприлом справляє кращий ефект (повна клінічна ефективність щодо зниження АТ за даними ДМАТ була досягнута у $94,7\%$ хворих), ніж поєднання еналаприлу з гідрохлоротіазидом (повна клінічна ефективність була досягнута у 73% хворих, яким призначали еналаприл у вищій добовій дозі).

Таблиця

Показники ДМАТ у хворих на АГ II стадії обох груп до і після лікування (через 12 тиж) ($M \pm m$)

Показник	До лікування		Після лікування	
	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група
Середньодобовий АТ (мм рт. ст.) САТ ДАТ	162 $\pm$ 9,3 90 $\pm$ 4,6	160 $\pm$ 11,2 91 $\pm$ 6,5	132 $\pm$ 6,9* 80 $\pm$ 7,1*	138 $\pm$ 7,1* 83 $\pm$ 8,9
Середньоденний АТ (мм рт. ст.) САТ ДАТ	163 $\pm$ 2,5 91 $\pm$ 4,0	161 $\pm$ 2,3 92 $\pm$ 2,1	143 $\pm$ 3,0* 88 $\pm$ 1,3*	144 $\pm$ 2,4* 90 $\pm$ 1,3*
Середньонічний АТ (мм рт. ст.) САТ ДАТ	147 $\pm$ 3,0 89 $\pm$ 3,5	149 $\pm$ 3,2 88 $\pm$ 2,4	118 $\pm$ 2,7* 78 $\pm$ 1,6*	128 $\pm$ 1,2* 79 $\pm$ 0,9*
Hidx, %	71,2 $\pm$ 2,85	74,9 $\pm$ 1,39	15,1 $\pm$ 2,61*	16,9 $\pm$ 1,32*
DI (%) -dipper non-dipper over-dipper night-peaker	15,4 56,4 18,2 10,0	14,5 53,5 17,8 14,2	61,2 22,2 12,2 4,4	54,9 28,7 9,7 6,7
Величина ранкового підвищення АТ (мм рт. ст.) САТ ДАТ	54 $\pm$ 0,5 37 $\pm$ 0,7	58 $\pm$ 0,3 37 $\pm$ 0,3	36 $\pm$ 0,8* 25 $\pm$ 1,2*	38 $\pm$ 1,5* 26 $\pm$ 1,4*

Примітка: * – дані достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні з аналогічними показниками до і після лікування.

При цьому частота серцевих скорочень не змінювалась, що свідчить про відсутність змін щодо рівня калію в міокарді та впливу на вегетативну нервову систему. Під впливом торасеміду суттєво зменшився час гіпертензії протягом доби: в основній групі у 4,7 разу, в контрольній – у 4,4 разу ($p < 0,05$).

За даними дослідження мозкового кровообігу в обох групах виявлено підвищення лінійної швидкості кровотоку в судинах вертебробазиллярного і каротидного басейнів на 28% ($p < 0,05$) у 20% хворих, тільки у середній мозковій артерії – на 40% ($p < 0,01$) у 36%, що свідчить про супутній артеріоспазм у судинах головного мозку. Венозну гіперемію діагностовано у переважної більшості хворих (у 80%). У 47% з них вона поєднувалась з артеріоспазмом, що найчастіше реєстрували у періоди вегетативних кризів.

Терапія торасемідом у поєднанні з еналаприлом через 3 тиж лікування сприяла нормалізації підвищеної швидкості кровотоку, особливо по середній мозковій артерії (на 38%; $p < 0,05$), зменшенню венозної гіперемії, що свідчить про здатність препарату попереджати розвиток гіперфузії головного мозку, що можливо у разі АГ. У хворих контрольної групи швидкість кровотоку по середній мозковій артерії зменшувалась на 24% ($p < 0,05$).

Через 12 тиж лікування спостерігався суттєвий вплив на структурно-функціональний стан міокарда у хворих обох груп. По-перше, змінилися розміри порожнини серця та особливо ЛП, що свідчить про покращання діастолічної функції серця, зменшилася ГЛШ – товщина його стінок (МШП і ЗС ЛШ на 4,5 і 6,1% відповідно; $p < 0,05$). Зменшився індекс маси міокарда ЛШ на 9,2% в основній групі і на 7,8% – у контрольній ($p < 0,05$).

Скоротлива функція ЛШ під впливом лікування не змінилася (за даними фракції вигнання), оскільки у до-

слідження не включали хворих з порушеною систолічною функцією ЛШ. Функція розслаблення міокарда під впливом лікування зазнала суттєвих змін: діастолічний розмір ЛП зменшився з $4,6 \pm 0,04$ см до $3,8 \pm 0,07$ см ($p < 0,05$) у хворих основної групи і з $4,5 \pm 0,05$ см до $4,1 \pm 0,08$ см – контрольної ($p < 0,05$), збільшилася величина співвідношення Е/А ЛШ на 24 і 20% відповідно в основній і контрольній групах ($p < 0,05$).

Зниження АТ у пацієнтів обох груп супроводжувалося покращанням їхнього самопочуття. Зменшувалась інтенсивність головного болю у 40 і 38% пацієнтів відповідно в основній і контрольній групах, запаморочення – на 51 і 47%, задишки – на 30 і 29%, втомлюваності – на 18 і 20% відповідно.

Ніхто з пацієнтів основної групи не повідомляв про побічні ефекти, зумовлені прийомом препарату. Переносимість препаратів у хворих обох груп була доброю. Біохімічні параметри – рівень калію, натрію, показники активності трансфераз, глюкози, лужної фосфатази, сечової кислоти крові – не були змінені у пацієнтів обох груп. Підвищилась якість життя хворих.

Отже, торасемід у монотерапії може ефективно знижувати САТ і ДАТ, змінювати профіль добового АТ. Цільові рівні АТ, досягнуті за використання торасеміду в дозі 2,5 чи 5 мг один раз на добу, співставні з такими у разі застосування дихлотіазиду в дозі 12,5 чи 25 мг. Рівень відповіді на препарат досягається до 10-ї доби і тримається стабільно протягом 12 тиж лікування. Абсолютну нормалізацію АТ відзначено у 38,7% хворих під впливом прийому торасеміду і у 16,1% – гідрохлоротіазиду.

Отже, торасемід ефективніше, ніж гідрохлоротіазид, у частини хворих (з м'якою АГ) знижує АТ, нормалізує

профіль добового АТ, не впливаючи на метаболізм глюкози і холестерину.

Аналогічні результати щодо ефективності монотерапії АГ торасемідом спостерігали Р. Baumgart та співавтори [13]. Про порівняльну ефективність торасеміду в 12-тижневому курсі лікування з калійзберігаючими діуретиками повідомляли Ю.М. Сіренко та співавтори [11], Spannbrucker N. та співавтори [16], з гідрохлоротіазидом – L. Achhammer та співавтори [12].

За даними нашого дослідження, у випадках рефрактерної АГ до монотерапії сечогінними засобами ефективною є комбінація їх з еналаприлом, яка справляє рівномірну і тривалу антигіпертензивну дію, сприяє зворотному розвитку ГЛШ, покращує структурно-функціональні показники серця і мозковий кровообіг. Комбінована антигіпертензивна терапія торасемідом з еналаприлом, як і монотерапія торасемідом, є ефективною і безпечною для лікування хворих на АГ II стадії.

Завдяки фармакокінетичним і фармакодинамічним властивостям торасемід у низьких дозах був дозволений у США як монотерапія і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами. У 6-й і 7-й доповідях Комітету експертів Національного інституту серця, легень і крові США і Американської Асоціації кардіологів його включено до списку антигіпертензивних засобів для тривалої терапії АГ [14, 15].

Висновки

1. Торасемід у монотерапії може ефективно знижувати САТ і ДАТ, змінювати профіль добового АТ, контролюючи величину і швидкість його підвищення у ранкові години. Рівень відповіді на препарат досягається до 10-ї доби і зберігається стабільно протягом 12 тиж лікування. Абсолютну нормалізацію АТ відзначено у 38,7% пацієнтів під впливом торасеміду і у 16,1% – гідрохлоротіазиду.

2. Комбінована антигіпертензивна терапія торасемідом і еналаприлом є ефективною і безпечною при лікуванні хворих на АГ II стадії, сприяє нормалізації структурно-функціональних змін міокарда і покращує мозковий кровообіг.

3. Торасемід вираженіше, ніж гідрохлоротіазид, зменшує величину ранкового підвищення АТ у хворих з початково підвищеними його значеннями.

4. Терапія торасемідом у монотерапії та в комбінації з еналаприлом характеризується доброю переносимістю і не супроводжується розвитком побічних ефектів.

Список літератури

- Дзяк Г.В., Грінченко Т.М. Прогностичне значення динамічного амбулаторного добового моніторингу артеріального тиску для стану «гіпертензивного» серця // Мед. перспективи. – 2000. – Т. V, № 3. – С. 18–22.
- Дядик А.И., Багрий А.Э., Зборовский С.Р. Диуретики в современной клинической практике: Метод. рекомендации. – Донецк: Норд-Компьютер, 2006. – 41 с.
- Заславская Р.М., Щербань Э.А., Логвиненко С.И. Мониторирование ЭКГ и артериального давления под влиянием лечения моноприлом больных стабильной стенокардией и гипертонической болезнью // Клин. медицина. – 2005. – № 10. – С. 19–21.
- Зелвеян П.А., Буниatian М.С., Ощепкова Е.В. и др. Суточный ритм артериального давления: клиническое значение и прогностическая ценность // Кардиология. – 2002. – № 10. – С. 55–61.
- Коваль С.Н. Современные подходы к медикаментозной терапии артериальной гипертензии // Ліки України. – 2006. – № 102. – С. 36–40.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.С., Тарыкина Е.В. Торасемид – петлевой диуретик нового поколения: особенности клинической фармакологии и терапевтическое применение // Кардиология. – 2006. – № 10. – С. 75–86.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.С., Шатунова И.М. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии // Рос. кардиол. журн. – 2004. – № 4. – С. 5–13.
- Радченко Г.Д. Добовий профіль артеріального тиску та варіабельність серцевого ритму у хворих із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією // Лік. справа. – 2003. – № 8. – С. 12–16.
- Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия. – К.: Морион, 2001. – 528 с.
- Сидоренко Б.А., Борисова Е.О. Диуретики: В кн. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М., 2004. – С. 98–113.
- Сиренко Ю.Н., Павлуцкий Р.В. Эффективность торасемида при артериальной гипертензии // Мис-тецтво лікування. – 2006. – № 30. – С. 28–31.
- Achhammer I., Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide // Drugs. – 1991. – N 41. – Suppl. 3. – P. 80–91.
- Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1993. – N 7. – Suppl. 1. – P. 63–68.
- Chobanian A.N., Bakris G., Black H. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report // JAMA. – 2003. – N 289. – P. 2560–2571.
- Guidelines Committee / 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
- Spannbrucker N., Achhammer J., Metz P. Comparative study on the Antihypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension // Drug Res. – 1988. – V. 38, N 1. – P. 190–193.
- Yomato M., Sasaki T., Honda K. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure // Circulat. J. – 2003. – V. 67, N 5. – P. 384–390.

Место петлевых диуретиков в лечении больных с артериальной гипертензией

И.Г. Купновицкая, М.Ю. Купновицкая-Сабадош

РЕЗЮМЕ. Оценена клиническая эффективность и безопасность применения петлевого диуретика торасемида для лечения больных с артериальной гипертензией II стадии. Обследовано 62 больных до и после лечения в течение 3 и 12 нед торасемидом или гидрохлоротиазидом в сочетании с эналаприлом и без него. Определено их влияние на центральную и периферическую гемодинамику, структурно-функциональное состояние сердца. Установлено, что торасемид у 38,7% больных, гидрохлоротиазид – у 16,1% при монотерапии, а в комбинации с эналаприлом у 94,7 и 73% пациентов соответственно проявляли антигипертензивное влияние уже через 3 нед, улучшали показатели центральной и периферической гемодинамики и структурно-функциональное состояние сердца, были безопасными в применении в течение 12 нед лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, петлевые диуретики, торасемид.

Loop diuretics in treatment of patients with arterial hypertension

I.G. Kupnovytska, M.Yu. Kupnovytska-Sabadosch

SUMMARY. In this work, clinical efficacy and safety of the loop diuretic Torasemid while treating patients with 2nd degree arterial hypertension have been determined. Sixty-two patients, receiving Torasemid or Hydrochlorothiazidum with/without Enalapril during 3 and 12 weeks, were examined before and after treatment, relative these drug influences on the central/peripheral blood circulation and on the heart. An antihypertensive effect of Torasemid was already registered after three weeks in 38.7% and that of Hydrochlorothiazidum was registered in 16.1% of patients at monotherapy. In combination with Enalapril, such effect was registered in 94.7% and 73% of patients, respectively. As a result, improvements were observed in the central and peripheral blood circulation and structural-functional state of the heart. The drugs were safe throughout 12 weeks of treatment.

Key words: arterial hypertension, loop diuretics, Torasemid, treatment.

Адреса для листування:

Марта Юрїївна Купновицька-Сабадош
76018, Івано-Франківськ, вул. Шпитальна, 7, кв. 4

НОВИНИ

Окисление тиоционата, уровни которого в плазме курильщиков повышены, может привести к карбомоилированию ЛПНП и стимулированию прогрессирования атеросклероза

Анион тиоционат, уровни которого у курильщиков повышены, является субстратом воздействия фермента миелопероксидазы, которая участвует во многих воспалительных процессах, включая атеросклероз. В данном исследовании Stanley Hazen (Клиника Кливленда, Огайо, США) с коллегами показали, что миелопероксидаза катализирует окисление тиоционата гидропероксидазой, что ведет к

выработке цианата. Индуцирование острого воспаления повышает уровень карбомоилирования ЛПНП. Карбомоилирование ЛПНП усиливает их проатрогенные свойства. Так, карбомоилированные ЛПНП хуже распознаются ЛПНП-рецепторами, что свидетельствует о том, карбомоилирование ЛПНП может способствовать их отложению на стенке артерий. Карбомоилирование ЛПНП также приводит к распознаванию этих ЛПНП скавенжер рецепторами макрофагов класса А, тип 1, что ведет к аккумуляции холестерина и формированию пенных клеток. Карбомоилированные ЛПНП провоцируют пролиферацию гладкомышечных

клеток и апоптоз эндотелиальных клеток аорты. В двух исследованиях случай-контроль, включавших в целом 1000 человек, у людей с наивысшей квартилью уровней карбомоилированных ЛПНП вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний была в 7 раз выше по сравнению с участниками исследования с наименьшей квартилью данного показателя. Высокие уровни карбомоилированных ЛПНП также коррелировали с вероятностью развития в течение трех лет инфаркта миокарда, инсульта, смерти или потребности в реваскуляризации.

*Nat Med 2007;
Advanced online publication*

УДК 616.895.4-08: 615.214.32

Коррекция депрессивных расстройств у соматоневрологических больных

Е.А. Статинова, С.В. Селезнева

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

РЕЗЮМЕ

Актуальность данной работы обусловлена большой распространенностью депрессии в популяции. В статье представлены результаты использования ингибитора монооксидазы А обратного действия Нормазидола. Препарат обладает тимоаналептическим (антидепрессивным), анксиолитическим, психоэнергизирующим, ноотропным, нейропротекторным и вегетостабилизирующим эффектами. При его применении у соматоневрологических больных наблюдалось обратное развитие тревоги, которое опережало положительную динамику собственно депрессии. Нормазидол улучшает когнитивные функции и является препаратом выбора в лечении депрессивных и тревожных расстройств у соматоневрологических больных.

Ключевые слова:

соматоневрологические больные, депрессия, Нормазидол.

По данным ВОЗ, до 5% населения земного шара страдают депрессиями, при этом риск развития большого депрессивного эпизода составляет 15–20%. По данным ВОЗ и Национального Института психологического здоровья США, 25% женщин и 7–12% мужчин хотя бы раз в жизни перенесли клинически очерченный депрессивный эпизод. Повторные эпизоды депрессии возникают у 60% больных. По прогнозам американских исследователей, к 2020 г. депрессии выйдут на 1-е место в мире по распространенности, обогнав сердечно-сосудистые заболевания (рис. 1). По данным ВОЗ, почти две трети больных с депрессивными расстройствами не получают адекватной терапии.

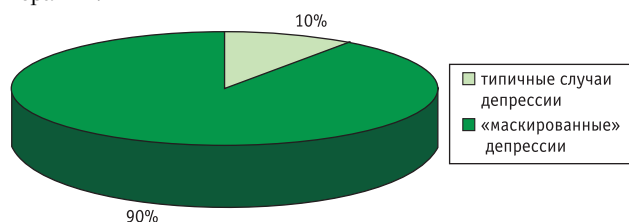


Рис. 1. Соотношение типичных и «маскированных» депрессий в клинической практике

Важнейшей отличительной чертой депрессивных состояний на современном этапе является их выход за пределы психиатрической патологии, неуклонное повышение удельного веса невротических и соматогенных форм по сравнению с классическими депрессиями. Начало этой концепции было положено возникновением представлений о так называемой скрытой, маскированной, латентной депрессии (Р. Kielholz, 1973). Врач-невролог в своей практике сталкивается как с явными, так и со скры-

тыми проявлениями депрессии, такими, как нарушение сна, вегетативные расстройства, хронические боли и др.

«Маскированные» депрессии

- «маски» в форме психопатологических расстройств (тревога, ипохондрия, неврастения);
- «маски» в форме нарушения биологического ритма (бессонница, гиперсомния);
- «маски» в форме вегетативных, соматизированных и эндокринных расстройств (нейроциркуляторная дистония, нейродермит, анорексия, булимия и др.);
- «маски» в форме алгий (цефалгии, кардиалгии, абдоминалгии, псевдоревматические артралгии);
- «маски» в форме патохарактерологических расстройств (токсикомания, антисоциальное поведение, истерические реакции).

Депрессию относят к аффективным (эмоциональным) синдромам, при которых психопатологическое состояние проявляется в форме стойкого снижения настроения (Г.В. Морозов, 1988). Депрессия характеризуется сниженным фоном настроения, подавленностью, угнетенностью, пессимистичным взглядом на будущее, низкой самооценкой, повышенной самокритичностью, нерешительностью, идеями самообвинения, снижением психической и физической активности. При депрессии в патологический процесс вовлекаются эмоциональная, интеллектуальная, волевая и телесная сферы.

Механизмы развития депрессии связывают со снижением в ЦНС синтеза и обмена моноаминов – норадреналина, серотонина, допамина (С.Н. Мосолов, 1995; R.W. Fuller, 1995; и др.). В настоящее время особое значение придается серотонинергической теории депрессии. При этом

считается, что основной причиной развития депрессии является дефицит серотонина в синаптическом пространстве.

Депрессия связана с изменениями в тех областях головного мозга, которые вовлечены в контроль над настроением и эмоциями. Это: гиппокамп; миндалевидное тело; кора.

Виды депрессии у больных неврологического профиля весьма многообразны. Врач-невролог должен не только распознать депрессию, но и уметь выявить причинно-следственные связи между депрессией и неврологическим заболеванием. Особенности, характеризующими современные депрессии, являются:

1) преобладание тревожного компонента (от 77 до 83%);

2) коморбидность, т.е. сочетание депрессивных и соматических проявлений (55%);

3) доминирование соматовегетативной симптоматики (от 65 до 78%).

Возможные проявления депрессии у пациента неврологического профиля:

- Ипохондрические расстройства.
- Кардиалгии.
- Приступы головной боли:
 - нервно-мышечного характера;
 - сосудистого характера.
- Вегетативные кризы.
- Панические атаки.
- Липотимические состояния.
- Абдоминальные проявления (тошнота, рвота, отрыжка воздухом).
- Инсомнии.
- Астении.

Итак, при наличии жалоб больных на хроническую боль, нарушение сна и аппетита, повышенную утомляемость и раздражительность, трудности сосредоточения внимания, сниженную работоспособность, несмотря на отсутствие собственно депрессивных жалоб, следует предполагать наличие депрессии. Депрессию легкой и средней степени тяжести может выявить и лечить врач общей практики, в отличие от тяжелых депрессий, которые подлежат компетенции психиатра.

В настоящее время в терапии психовегетативных синдромов, как пароксизмального, так и перманентного характера, используют следующие группы препаратов: антидепрессанты; транквилизаторы; малые нейролептики; вегетотропные средства.

На современном этапе доказано, что базовыми препаратами в лечении психовегетативных расстройств являются антидепрессанты, которые применяются как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами (А.М. Вейн, 1997). Необходимо подчеркнуть, что терапия антидепрессантами показана не только в ситуациях, когда вегетативные расстройства являются проявлением депрессии, в том числе и скрытой, но и тогда, когда вегетативные расстройства протекают в рамках тревожных и тревожно-депрессивных нарушений. Антидепрессанты способны ликвидировать болезненно сниженное настроение и заторможенность психической деятельности.

Выделяют основные классы антидепрессантов:

- ингибиторы МАО-А (обратимые);
- трициклические антидепрессанты;
- тетрациклические антидепрессанты;
- агонисты серотонина;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в пресинаптической мембране (СИОЗС);
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Ингибирование монооксидазы (МАО) – специфического фермента, катализирующего окислительное дезаминирование моноаминов, которые участвуют в регуляции функций ЦНС, является одним из важных путей воздействия на нейромедиаторные процессы, детерминирующие базисные механизмы депрессий. Развитие научных исследований в данном направлении привело к синтезу ингибиторов МАО-А избирательного действия, угнетающих фермент на короткое время и соответственно заведомо обладающих минимальными побочными эффектами. К числу антидепрессантов с такими свойствами относится Нормазидол (АО «Олайнфарм», Латвия).

Под нашим наблюдением находились 85 пациентов в возрасте от 42 до 70 лет (средний возраст – $59 \pm 2,5$ года) с тревожно-депрессивными расстройствами на фоне соматоневрологической патологии (в том числе у больных с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на программном гемодиализе). Женщин было 58%, мужчин – 42%. Всем больным проводили клинко-инструментальное обследование. Характер и тяжесть неврологических жалоб и объективной неврологической симптоматики оценивали в баллах (от 0 до 4), с подсчетом тяжести субъективных расстройств (ТСР) и тяжести объективных расстройств (ТОР).

Выраженность депрессии и тревоги оценивали с помощью психологического тестирования: опросник Тейлора и госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Опросник Тейлора (табл. 1) – это личностная шкала проявлений тревоги, предложенная J. Teylor в 1955 г. и адаптированная Т.А. Немчиным в 1966 г., которая состоит из 50 утверждений. Шкала HADS разработана A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 г. и предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара.

ТСР составила $4,3 \pm 0,5$ балла и была выше у женщин, чем у мужчин на 25%. Проведение психологического тестирования позволило обнаружить аффективные расстройства тревожно-депрессивного характера.

С учетом выявленных нарушений мы применяли следующее лечение. Больные были рандомизированы на две группы. В 1-й группе назначали Нормазидол в дозе 150 мг/сут (начальная доза составляла 50 мг в течение 3 дней). Больным 2-й группы назначали вегетотропные средства. Уже на 10–12-й день приема препарата у больных 1-й группы было отмечено достоверное уменьшение личностной тревоги, депрессии, интенсивности фобических расстройств и улучшение сна (табл. 2).

У Нормазидола прослеживаются следующие клинко-фармакологические эффекты: тимоаналептический (ан-

Таблиця 1

Распределение больных по нозологическим единицам (по тесту Тейлора) до лечения Нормазидолом

Нозологическая единица	Баллы				
	40–50	25–40	15–25	5–15	0–5
Дисциркуляторная энцефалопатия разных стадий					
Токсикодисциркуляторная энцефалопатия					
Резидуальная энцефалопатия					
Соматогенная вегетативная дисфункция					

Примечание. Здесь и в табл. 2: 40–50 баллов – показатель очень высокого уровня тревоги; 20–40 баллов – высокий уровень тревоги; 15–25 баллов – средний (с тенденцией к высокому уровню) тревоги; 5–15 баллов – средний (с тенденцией к низкому уровню) тревоги; 0–5 баллов – низкий уровень тревоги.

Таблиця 2

Распределение больных по нозологическим единицам (по тесту Тейлора) после лечения Нормазидолом

Нозологическая единица	Баллы				
	40–50	25–40	15–25	5–15	0–5
Дисциркуляторная энцефалопатия разных стадий					
Токсикодисциркуляторная энцефалопатия					
Резидуальная энцефалопатия					
Соматогенная вегетативная дисфункция					

тидепрессивный), анксиолитический, психоэнергезирующий, ноотропный, нейропротекторный, вегетостабилизирующий. При применении Нормазидола наблюдалось обратное развитие тревоги, которое даже опережало положительную динамику собственно депрессии.

Длительность лечения составила 30–40 дней в зависимости от тяжести депрессивных расстройств. На фоне проводимой терапии уже через 3 нед были получены достоверные положительные результаты у 82% больных первой группы, получавших Нормазидол, по сравнению со 2-й (контрольной) группой. Нормазидол не вызывал изменений на электрокардиограмме, изменений массы тела, что позволяло его рекомендовать больным пожилого возраста. У Нормазидола не наблюдалось гепатотоксическое, кардиотоксическое, холинолитическое действие. При тяжелом течении депрессивных расстройств прием Нормазидола должен быть продолжен до 2–2,5 мес.

Нормазидол практически лишен нежелательного потенциала межлекарственных взаимодействий с соматотропными препаратами, что позволяет широко применять его у больных соматоневрологического профиля. Препарат отличает его специфический механизм действия. Полученные в ходе исследования данные указывали на то, что Нормазидол обладает тимоаналептическим действием и умеренным седативным с одновременным их проявлением. В процессе терапии наблюдалась редукция тревожных и тревожно-депрессивных расстройств.

Таким образом, на основании наших исследований можно сделать вывод о том, что Нормазидол является эффективным антидепрессантом с благоприятным профилем переносимости и безопасности, гармоничной

редукцией проявлений депрессии и тревоги (рис. 2, 3). Хорошая переносимость, отсутствие выраженных побочных эффектов являются несомненным преимуществом этого препарата.

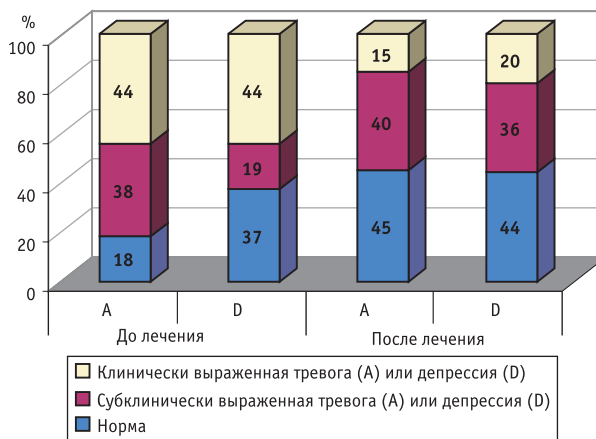


Рис. 2. Распределение больных (HADS) до и после лечения Нормазидолом

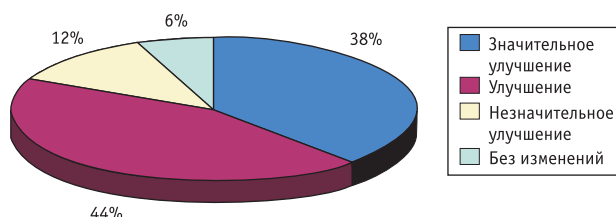


Рис. 3. Показатели улучшения депрессивного состояния после лечения Нормазидолом

Особенно важна эффективность Нормазидола в терапии депрессивных расстройств у больных соматоневрологического профиля, в частности при ишемической болезни сердца, хронической почечной недостаточности, гипертонической и атеросклеротической энцефалопатии. Нормазидол – классический антидепрессант, обладающий сбалансированностью трех основных эффектов: тимоаналептического, анксиолитического и психоэнергизирующего. Препарат улучшает когнитивные функции и является средством выбора в лечении депрессивных и тревожных расстройств у соматоневрологических больных.

В неврологической практике находят широкое применение антидепрессанты, но необходим индивидуальный подход к больному с учетом показаний, противопоказа-

ний к назначению антидепрессантов, а также степени выраженности депрессии.

Список литературы

1. Вейн А.М. и др. Панические атаки. – М., 1997. – 304 с.
2. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб, 1995. – 565 с.
3. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. – М.: Берг, 2000. – 160 с.
4. Adams R.D., Victor M., Ropper A.H. Principles of neurology. Sixth edition. 1997. Ch. 24–27, 57. P. 495–573, 1520–1543.
5. Kushner M.G., Beitman B.D. Panic attacks without fear: an overview // Behav. Res. Ther. – 1990. – V. 28, N 6. – P. 469–479.

Корекція депресивних розладів у соматоневрологічних хворих

О.О. Статинова, С.В. Селезньова

РЕЗЮМЕ. Актуальність даної роботи обумовлена великою поширеністю депресії в популяції. У статті представлено результати використання інгібітору монооксидаз А зворотної дії Нормазидолу. Препарат виявляє тимоаналептичний (антидепресивний), анксиолітичний, психоенергезуючий, ноотропний, нейропротекторний і вегетостабілізуючий ефект. При його застосуванні у соматоневрологічних хворих спостерігався зворотний розвиток тривоги, що випереджало позитивну динаміку власне депресії. Нормазидол поліпшує когнітивні функції і є препаратом вибору в лікуванні депресивних і тривожних розладів у соматоневрологічних хворих.

Ключові слова: соматоневрологічні хворі, депресія, Нормазидол.

Correction of depressive disorders in somatoneurologic patients

E.A. Statinova, S.V. Selezneva

SUMMARY. This work was undertaken in view of high depression prevalence in a society. The results of the use of monooxidase A inhibitor, Normazidol, producing a reverse action are presented. This drug has thymoanaleptic (antidepressive), anxiolytic, psycho-energizing, nootropic, neuroprotective and vegetostabilizing effects. When administered to somatoneurological patients, it promoted a reverse anxiety development outstripping positive dynamics of depression proper. Normazidol improves cognitive functions; it is the drug of choice in treatment of depression and anxiety in somatoneurological patients.

Key words: somatoneurological patients, depression, Normazidol.

Адрес для переписки:

Е.А. Статинова
Донецкий национальный
медицинский университет им. М. Горького
83003, Донецк, просп. Ильича, 16

Вимоги до авторів

(Складені з урахуванням «Єдиних вимог до рукописів, що представляються до біомедичних журналів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів)

Журнал «Кровообіг та гемостаз» є виданням Української асоціації «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення».

Видання присвячене актуальним питанням порушення кровообігу та дестабілізації внутрішньосудинного гомеостазу як загальної медичної проблеми, що поєднує інтереси кардіологів, терапевтів, судинних хірургів та лікарів інших спеціальностей, чия діяльність пов'язана з патологією серця та судин, розладами кровопостачання органів та тканин. Вивчення механізмів та визначення оптимальних шляхів лікування цих розладів, яке дозволить оптимізувати терапію хворих, покращити якість та збільшити тривалість їхнього життя, – є провідною темою журналу.

У виданні публікуються наукові досягнення з тематики видання як медичних, так і інших спеціальностей, діяльність яких спрямована на оптимізацію медичної допомоги (біології, біохімії, фармакології тощо).

Журнал публікує передові та оригінальні статті, стислі повідомлення, нотатки з практики, лекції, огляди, листи до редакції, рекламу нових лікувальних препаратів і медичного обладнання провідних світових фірм, матеріали конгресів та конференцій. Усі матеріали рецензуються і обговорюються редакційною колегією.

Усі статті повинні бути оригінальними, а рукописи узгоджені з усіма авторами. Не приймаються до друку вже опубліковані чи надіслані в інші видання статті. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Редакція не несе відповідальності за допущені авторами помилки і залишає за собою право на скорочення тексту і кількості ілюстрацій.

Вимоги до оформлення рукописів

Рукописи повинні бути представлені українською, російською або англійською мовою та супроводжуватися резюме на трьох мовах – українській, російській, англійській (для іноземних авторів на двох мовах – англійській та російській) і ключовими словами (4–6 слів чи словосполучень). Резюме повинно мати обсяг до 800 друкованих літер та складатися за наступною схемою: УДК, ініціали та прізвище авторів, назва статті, текст резюме.

Матеріал статті повинен бути викладений за наступною схемою:

а) індекс УДК; б) назва роботи; в) ініціали та прізвища авторів; г) назва установи, де виконано роботу; д) вступ, у якому наданий аналіз останніх досліджень та публікацій з даної проблеми, висвітлені невирішені питання, котрим присвячена стаття, сформульована мета роботи; е) обстежені та методи дослідження; є) виклад основного матеріалу з обґрунтуванням отриманих результатів; ж) висновки з даного дослідження і перспективи подальшого розвитку у даному напрямку; з) список цитованої літератури, який містить перелік праць переважно за останні 5 років. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, в оглядах

не більше 30. Розмір оригінальних статей не перевищує 10 аркушів, оглядів – 15.

Рукопис подається у двох примірниках та на дискеті 3'5 дюйма. Текст набирають в редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів, переноси в словах відсутні. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210×297 мм (формат А4), орієнтація книжкова. Інтервал між рядками – 1,5, вирівнювання по лівому краю, поля з усіх боків по 2 см.

Малюнки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним. Таблиці слід друкувати у редакторі Microsoft Word, графіки – MS Graph або Excel, формули – MS Equation.

Нумерувати усі сторінки рукопису необхідно послідовно, починаючи з першого аркуша.

До статті додаються відомості про авторів (посада, місце роботи, адреса для листування, контактні телефони, за можливості, номер факсу та електронної пошти), вказується автор, з яким бажано вести листування.

На першій сторінці статті повинна бути віза та підпис наукового керівника, засвідчений круглою печаткою установи. На останній сторінці статті повинні бути підписи усіх авторів.

Список використаної літератури друкується за ДСтУ «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Скорочення слів та словосполучень наводять за ДСтУ «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах у бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-93), а також за РСТ УРСР 1743-82 «Скорочення українських слів і словосполучень».

Усі джерела літератури, на які робляться посилання в тексті, повинні бути надані в списку літератури. Роботи потрібно перерахувати в алфавітному порядку відповідно прізвища першого автора, спочатку роботи, надруковані кирилицею, потім – латинським шрифтом. Якщо цитується кілька робіт одного автора, їх розташовують в хронологічному порядку. Для кожного джерела необхідно вказати авторів (прізвище та ініціали), рік видання, повну назву книги, статті або розділу, назву журналу або книги, видавництво (якщо це книга), номер тому, місце публікації (якщо це книга), першу і останню сторінки статей. Скорочення в назвах журналів повинні бути наведені у відповідності з Index Medicus.

Посилання на літературу в тексті повинні бути оформлені відповідно до списку використаної літератури із зазначенням у квадратних дужках.

За правильність наведених в літературних списках даних відповідальність несуть автори.

Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій.

Адреса редакції журналу «Кровообіг та гемостаз»:

Інститут геронтології АМН України

Київ, 04114, вул. Вишгородська, 67

Тел.: (044) 431-05-29, 432-86-77,

e-mail: vadishchuk@ukr.net

vshatilo@ukr.net

факс: (044) 432-86-77

Требования к авторам

(Составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Журнал «Кровообращение и гемостаз» является изданием Украинской ассоциации «Микроциркуляция, гемореология, тромбообразование».

Издание посвящено актуальным вопросам патологии кровообращения и дестабилизации внутрисосудистого гомеостаза как общей медицинской проблеме, которая объединяет интересы кардиологов, терапевтов, сосудистых хирургов и врачей других специальностей, чья деятельность связана с патологией сердца и сосудов, нарушением кровоснабжения органов и тканей. Изучение механизмов и определение оптимальных путей коррекции этих изменений, что позволит оптимизировать терапию больных, улучшить качество и увеличить продолжительность их жизни, – являются ведущими темами журнала.

В издании публикуются научные достижения соответственно тематике журнала как медицинских, так и других специальностей, деятельность которых направлена на оптимизацию медицинской помощи (биологии, биохимии, фармакологии).

Журнал публикует передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию, рекламу новых лекарственных препаратов и медицинского оборудования ведущих мировых фирм, материалы конгрессов и конференций. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Все статьи должны быть оригинальными, а рукописи согласованы со всеми авторами. Не принимаются в печать работы, опубликованные ранее, или статьи, предоставленные другим изданиям. Перепечатка статей возможна только при наличии письменного разрешения редакции и со ссылкой на журнал.

Редакция не несет ответственности за допущенные авторами ошибки и оставляет за собой право на сокращение текста и количества иллюстраций.

Требования к оформлению рукописей

Рукопись статьи должна быть представлена на украинском, русском или английском языках и сопровождаться резюме на трех языках – украинском, русском, английском (для зарубежных авторов – на двух языках – русском, английском) и ключевыми словами (4–6 слов или словосочетаний). Резюме должно состоять из не более чем 800 печатных знаков и соответствовать следующей схеме: УДК, инициалы и фамилия авторов, название статьи, текст резюме.

Материал статьи должен быть изложен согласно следующей схеме: а) индекс УДК; б) название работы; в) инициалы и фамилия авторов; г) название учреждения, в котором проведена работа; д) введение, в котором представлен анализ последних исследований и публикаций по данной проблеме, освещены нерешенные вопросы, которым посвящена статья, сформулирована цель работы; е) обследованные и методы исследования; ж) изложение основного материала с обоснованием полученных результатов; з) выводы из данной работы и перспективы дальнейшего развития в данном направлении; и) список цитируемой литературы, составленный преимущественно из работ последних 5 лет. В оригинальных работах цитируют не

более 15 работ, в обзорах – не более 30. Размер оригинальных статей не должен превышать 10 страниц, обзоров – 15.

Рукопись подается в 2 экземплярах и на дискете 3'5 дюйма. Текст набирают в редакторе Microsoft Word (какой-либо версии) гарнитурой Times New Roman, 14 шрифтом без табуляторов, переносы в словах – отсутствуют. Все специальные знаки набираются с помощью команд «вставка/символ». Размер страниц 210×295 мм (формат А4), ориентация – книжная. Интервал между строками – 1,5, выравнивание – по левому краю. Поля – 2,0 см со всех сторон текста.

Рисунки, таблицы, диаграммы и формулы должны быть включены в текст и, желательно, в одном файле с ним. Таблицы следует печатать в редакторе Microsoft Word, графики – MS Graph или Excel, формулы – MS Equation.

Нумеровать все страницы следует последовательно, начиная с первой страницы.

К статье прилагаются сведения об авторах (должность, место работы, адрес для переписки, контактные телефоны, по возможности – номер факса и адрес электронной почты), указывается автор, с которым желательно вести дальнейшую переписку.

На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, подтвержденные круглой печатью организации. На последней странице должны быть подписи всех авторов.

Список используемой литературы печатается соответственно ДСтУ «Библиографическое описание документа» (ГОСТ 7.1-84). Сокращения слов и словосочетаний приводят в соответствии с ДСтУ «Сокращения слов и словосочетаний на иностранных европейских языках в библиографическом описании печатных работ» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-93), а также согласно РСТ УССР 1743-82 «Сокращения украинских слов и словосочетаний». Все источники литературы, на которые есть ссылки в тексте, должны быть даны в списке литературы. Работы необходимо перечислять в алфавитном порядке согласно фамилии первого автора, сначала работы, напечатанные кириллицей, а затем – латинским шрифтом. Если цитируется несколько работ одного автора, их располагают в хронологическом порядке. Для каждого источника следует указать авторов (фамилию, инициалы), год издания, полное название книги, статьи или раздела, название журнала или книги, издательство (если это книга), номер тома, место публикации (если это книга), первую и последнюю страницы статей. Сокращения в названиях журналов должны быть приведены в соответствии с Index Medicus. Ссылки на литературу должны быть оформлены соответственно списку использованной литературы в квадратных скобках. За правильность приведенных в списках литературы данных ответственность несут авторы.

Редакция оставляет за собой право рецензирования, редакционной правки статей, а также отклонения работ, которые не соответствуют требованиям редакции к публикациям.

Адрес редакции журнала «Кровообращение и гемостаз»:

Институт геронтологии АМН Украины
Киев, 04114, ул. Вышгородская, 67
Тел.: (044) 431-05-29, 432-86-77,
e-mail: vadishchuk@ukr.net
vshatilo@ukr.net
факс: (044) 432-86-77