Red_kol.qxd 30.09.2008 8:35 Page 3

Редакційна колегія

Дзяк Георгий Викторович
Академик АМН Украины, д.м.н., профессор, ректор Днепропетровской государственной медицинской академии (г. Днепропетровск)

Долженко Марина Николаевна
Д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев)

Кобалава Жанна Давидовна
Д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов (г. Москва)

Кулик Любомир Владимирович
К.м.н., руководитель Львовского центра сердечной хирургии (г. Львов)

Маньковский Борис Никитович
Д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (г. Киев)

Митченко Елена Ивановна
Д.м.н., профессор, руководитель отдела дислипидемий Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

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

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

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

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

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

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

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

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

Учредитель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Генеральный директор
Игорь Иванченко

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Директор
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

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

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

Литературный редактор/корректор
Елена Коробка

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

Менеджеры по рекламе
Татьяна Рудич
Rudich@id-zu.com

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

Регистрационное свидетельство
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 30. 09. 2008
Печать – ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим»
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3
Подписной индекс – 94976

Тираж 10000 экз.

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

Адрес редакции:
03035, г. Киев,
ул. Урицкого, 45, офис 810
Тел.: (044) 587-50-43, 495-86-96

www.angio.health-ua.com

Red_kol.qxd 30.09.2008 8:35 Page 4

Новые данные исследования INTERHEART по липиднижающей терапии

Во всех современных руководствах как стратификация сердечно-сосудистого риска, так и цели липиднижающей терапии основаны на уровнях липидов и холестерина (ХС) липопротеидов различной плотности. При этом оценка аполипопротеинов в обычной клинической практике, как правило, не рекомендуется. Тем не менее, в ряде исследований уже показано большее, чем основанное на ХС, прогностическое значение уровней проатерогенного аполипопротеина В100 (апоВ), антиатерогенного аполипопротеина А1 (апоА1) и их соотношения (апоВ/апоА1) в прогнозировании основных атеросклеротических событий. Поэтому в 2008 г. Американская ассоциация диабета и Американский колледж кардиологов заявили, что определение апоВ является необходимым дополнительным тестом при оценке адекватности терапии статинами, который должен быть внедрен в клиническую практику.

Однако в крупных исследованиях значение аполипопротеинов как фактора риска клинических проявлений атеросклероза в сравнении с уровнями липидов до конца не установлено. Международный коллектив ученых провел большое исследование с дизайном случай-контроль INTERHEART, в котором сравнивали эффективность индекса апоВ/апоА1 и основных холестериновых индексов атерогенности как маркеров риска инфаркта миокарда (ИМ).

В исследовании приняли участие 12 461 пациент с первым острым ИМ («случаи») и 14 637 лиц без установленной сердечно-сосудистой патологии («контроли»), сопоставимых по возрасту и полу. Участников отбирали в 262 центрах 52 стран всех регионов мира.

Забор венозной крови проводили независимо от времени последнего приема пищи (хотя это время регистрировалось для последующего анализа), центрифугировали и замораживали при температуре от -20 до -80 °С. При этом у больных ИМ забор крови в 79% случаев был произведен в первые сутки заболевания. Аполипопротеины и липиды крови определяли стандартными методами с помощью реактивов и наборов Roche Diagnostics (Манхейм, Германия) на анализаторах Roche Hitachi 917 (в Канаде) или 911 (в Китае) с последующей коррекцией различий между лабораториями.

Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ), а также атрибутивный популяционный риск (population-attributable risk; PAR) ИМ для каждого лабораторного показателя и расчетного индекса были определены для популяции в целом и для каждой специфической группы при сравнении верхних 4 квинтилей параметра с нижним квинтилем.

Образцы крови, доступные для лабораторного исследования, были получены у 9 345 «случаев» и 12 120 «контролей». Индекс апоВ/апоА1 показал значительно больший PAR ИМ – 54,0% (95% ДИ 50,6-57,4) в сравнении с такими традиционно используемыми индексами атерогенности, как общий ХС/ХС липопротеидов высокой плотности – 31,9% (27,6-36,4) и ХС липопротеидов низкой плотности/ХС липопротеидов высокой плотности (37%; в обоих случаях $p < 0,001$), а также с уровнями общего ХС – 16,2% (11,8-21,8), ХС нелипопротеидов высокой плотности – 21,0% (16,6-26,2), ХС липопротеидов высокой плотности – 29,5% (25,0-34,3), апоА1 – 53,3% (49,8-56,8) и апоВ – 29,7% (25,4-34,3). При этом изменение (увеличение) на каждое одно стандартное отклонение (1 SD) для индекса апоВ/апоА1 сопровождалось большим риском ИМ (ОШ 1,59) в сравнении с таким же изменением отношения общий ХС/ХС липопротеидов высокой плотности (ОШ 1,17; $p < 0,0001$), общего ХС (ОШ 1,16), ХС липопротеидов высокой плотности (ОШ 0,85), ХС нелипопротеидов высокой плотности (ОШ 1,21), апоА1 (ОШ 0,67) и апоВ (ОШ 1,32).

Анализ в подгруппах в зависимости от этнической принадлежности, пола и возраста принципиально не изменил полученных результатов. Более того, анализ характеристической операторской кривой (ROC) подтвердил большую диагностическую ценность апоВ/апоА1 в сравнении с отношением общий ХС/ХС липопротеидов высокой плотности ($p < 0,0001$).

Таким образом, по данным крупнейшего на сегодняшний день исследования типа случай-контроль INTERHEART, отношение апоВ/апоА1 было значительно эффективнее в оценке риска развития ИМ, чем любые традиционные показатели холестерина и индексы, рассчитанные на определении липопротеидов.

Важно, что полученные в общей популяции данные подтвердили свое значение в различных этнических, половых и возрастных группах пациентов в различных странах разных регионов мира.

Поскольку измерение аполипопротеинов стандартизированное, простое, недорогое и может быть сделано с образцами крови, полученными независимо от последнего приема пищи, апоВ и апоА1 должны быть повсеместно внедрены в клиническую практику для оценки риска атеросклеротической болезни, заключают авторы публикации.

Обзор статьи подготовлен интернет-журналом Medmir.com «Обзоры мировых медицинских изданий на русском языке» http://www.medmir.com

VSR.qxd 29.09.2008 12:57 Page 5

А.В. Фонякин, Е.В. Самохвалова, Л.А. Гераскина, Научный центр неврологии РАМН, г. Москва

Вегетативная регуляция сердца и риск кардиальных осложнений при ишемическом инсульте

Нарушения мозгового кровообращения остаются важнейшей медико-социальной проблемой во всем мире и занимают одно из первых мест среди причин смерти и инвалидизации [1, 2]. В России смертность при инсульте составляет около 1 случая на 1 тыс. населения в год [1]. Летальность больных с инсультом в ранние сроки (30-дневная) достигает 32-42%, а в течение первого года от начала заболевания увеличивается до 48-63% [3].

Согласно аналитическим данным, причиной смерти в течение первой недели заболевания чаще является непосредственно церебральное поражение. Начиная со второй недели, снижение двигательной активности пациента может приводить к смерти от вторичных осложнений: пневмонии, легочной эмболии или сепсиса. В то же время сердечно-сосудистые осложнения отмечаются в течение всего первого месяца и занимают доминирующее положение в структуре смертности у больных с умеренным неврологическим дефицитом [4]. В целом, в первый месяц после инсульта причиной 51% летальных исходов становятся осложнения непосредственно поражения мозга, 22% – респираторные инфекции, 12% – осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые, однако, в течение года увеличиваются до 28% [5]. В конечном итоге, у пациентов с ишемическим поражением головного мозга смертность от кардиальных причин превалирует над таковой непосредственно от инсульта [6, 7].

С одной стороны, это обусловлено широким распространением заболеваний сердца в популяции больных. Так, у большинства пациентов с ишемическим инсультом (до 75%) выявляется сопутствующая кардиальная патология: ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфекционно-воспалительные заболевания сердца, пороки сердца различной этиологии и нарушения ритма сердца [8, 9, 10]. Кроме того, более 80% больных с инсультом страдают артериальной гипертензией [2], сопровождающейся формированием гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). На этом неблагоприятном фоне стрессовое воздействие острого сосудистого поражения мозга провоцирует развитие фатальных аритмий, которые становятся причиной смерти больного.

С другой стороны, нарушения работы сердца могут быть обусловлены непосредственно повреждением головного мозга. Так, показано появление различных электрокардиографических феноменов в острейшей фазе инсульта: изменения сегмента ST или инверсия зубца T, периодическое появление волн Q, напоминающих изменения при инфаркте миокарда [11-13]. Продемонстрировано сочетанное поражение гипоталамуса и развитие некротических изменений миокарда у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием. Причем при последующей терапии фентоламином и пропранололом в одной группе больных и плацебо – в другой, некротические изменения миокарда нивелировали в первой группе [14]. Полученные данные указывают на активацию связей между сердцем и головным мозгом при поражении центральной нервной системы (ЦНС). Это позволяет обсуждать сложное и многостороннее влияние мозгового поражения на функцию органов и систем, нарушение деятельности которых, в свою очередь, способно привести к срыву витальных функций и внезапной смерти [15, 16]. Внезапная смерть может наступить вследствие ряда причин, некоторые из которых определяются при аутопсии (разрыв аневризмы, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда), другие – остаются неизвестными. Большинство исследователей полагают, что в последнем случае наиболее вероятно развитие фатальных сердечных аритмий [17, 18].

Одними из первых работ, доказавшими взаимосвязь между поражениями головного мозга и нарушениями ритма сердца, а также смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая внезапную сердечную смерть, стали исследования L. Reinstein, S. Lavy и J.R. Mikolich [12, 19, 21]. Обнаружено, что стимуляция отдельных зон гипоталамуса, преимущественно задней группы ядер, вызывала появление желудочковых аритмий, а стимуляция передней группы ядер у кошек на фоне приема дигиталиса оказывала протекторное действие [20].

Результаты исследований нарушений иннервации миокарда при внезапной смерти и сопоставление полученных данных с морфобиохимическими особенностями гипоталамуса, продолговатого мозга и состоянием экстракардиальных рецепторных зон подтвердили их связь с нервно-регуляторными метаболическими расстройствами. Установлено, что после значительного истощения содержания норадреналина во внутрисердечных сплетениях, то есть после нарастающей десимпатизации миокарда, возникает предрасположенность к развитию фибрилляции желудочков вследствие

VSR.qxd 29.09.2008 12:57 Page 6

развивающейся повышенной чувствительности кардиомиоцитов к медиатору, усиленный выброс которого, возможно, связан с повышением функциональной активности гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы [22].

При остром инсульте высокая активность симпатической нервной системы, сопровождающаяся повышением уровня катехоламинов, приводит к развитию аритмий, изменениям на электрокардиограмме и ишемическим поражениям миокарда, которые оказывают влияние на исход заболевания и ведут к увеличению риска внезапной смерти [12, 20, 21, 23-26].

Поскольку внезапная смерть представляет собой значительную медико-социальную проблему, выявление лиц с риском этого события имеет большое значение. У пациентов с наличием сердечно-сосудистого заболевания риск внезапной смерти повышается при уменьшении таких маркеров активности блуждающего нерва, как чувствительность барорефлекса [27], изменчивость частоты сердечных сокращений (ЧСС) [28], восстановление ЧСС после теста с физической нагрузкой [29]. Доказано, что реакции вегетативной нервной системы (ВНС) могут служить провоцирующим фактором развития аритмий у больных с патологическими изменениями в сердце, например при наличии дополнительных проводящих путей или при дилатации предсердий, ИБС и гипертрофии ЛЖ [17, 30]. Предполагается, что дисфункция вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы влияет на выживаемость после инсульта [31].

Вариабельность сердечного ритма как индикатор состояния ВНС

Изменение деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе сердечного ритма, является наиболее ярким индикатором отклонений, возникающих в регулирующих системах. Они предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и могут быть наиболее ранними прогностическими признаками неблагополучия у пациента. Так, в эпидемиологических исследованиях установлена взаимосвязь между профилем ЧСС до и после физической нагрузки и показателями ЧСС в покое и смертностью от сердечно-сосудистых причин [29, 30]. В последнее время для оценки риска развития неблагоприятных сердечных событий широко используется анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), которая представляет собой временные колебания интервалов между последовательными ударами сердца (интервалов RR) и рассматривается как маркер активности ВНС [28, 33-36].

Ранее для оценки состояния автономной нервной системы использовались такие показатели, как ЧСС, величина артериального давления (АД), частота дыхания, вегетативный индекс Кердо, коэффициент Хильдебранта, а также клинические показатели, отражающие суммарную активность ВНС [37]. Однако эти методы не позволяют оценить значение симпатического и парасимпатического звеньев ВНС в зависимости от особенностей адаптационной реакции организма на стрессовое воздействие [38], тогда как анализ ВСР предоставляет возможность оценки всех составляющих нейрогуморальной регуляции сердца [39, 40].

В зависимости от научных или практических задач динамический ряд кардиоинтервалов можно анализировать на основе использования различных теоретических концепций [41]. Наиболее близкая клинической практике концепция рассматривает изменения сердечного ритма как результат активности различных звеньев ВНС, модулирующих сердечную деятельность. С этой точки зрения спектральный анализ ВСР с выделением мощности основных периодов колебаний (высокочастотного, низкочастотного, очень низкочастотного) позволяет изучать активность составляющих автономной нервной системы (парасимпатическое и симпатическое звено) и влияние определенных мозговых структур на деятельность ВНС.

Нейрогенная природа колебаний ВСР подтверждается тем, что компоненты спектра исчезают после денервации сердца. Например, они отсутствуют у пациентов с трансплантированным сердцем [42] и у собак при фармакологической блокаде вегетативных влияний [43].

По мнению многих авторов, высокочастотная составляющая спектра ВСР связана с активностью ядра блуждающего нерва и оказываемыми влияниями на синусовый узел [39, 40, 43-45]. Кроме того, рассматривают возможный центральный механизм формирования высокочастотных колебаний в результате прямого взаимодействия дыхательного и сосудистого центров, а также барорефлекторный механизм за счет колебаний АД [46]. В целом, по значениям спектральной мощности в высокочастотном диапазоне судят о состоянии парасимпатической нервной системы, что подтверждается клиническими наблюдениями у пациентов с автономными нейропатиями [20].

Природу низкочастотной составляющей ВСР ранее объясняли изменением тонуса симпатической нервной системы. В дальнейшем большинство авторов подтвердили связь низкочастотных колебаний с барорецепторной функцией регуляции АД [43, 45, 47], которая осуществляется с участием как парасимпатической (афферентное звено барорефлекса, эфферентные волокна блуждающего нерва), так и симпатической (кардиоакселераторные постганглионарные волокна) вегетативной иннервации [48]. Таким образом, этот параметр отражает суммарный эффект вегетативной регуляции на ритм сердца.

Формирование очень низкочастотных волн в спектре ВСР, по-видимому, обусловлено влиянием надсегментарных отделов ВНС, эндокринных или гуморальных факторов на синусовый узел. Показано, что в ВСР имеются очень низкочастотные ритмы, обусловленные секрецией ренина [43], а также связанные с колебаниями в крови уровня адреналина, норадреналина и 17-оксикортикостероидов [49]. Полагают, что основной (околонулевой) пик данного диапазона связан с активностью надсегментарных (гипоталамических) эрготропных центров вегетативной регуляции [39]. Причем очень низкочастотная составляющая минимальна в спектре у здоровых лиц и грубо нарушается при органических поражениях (опухоли, инсульты, паркинсонизм) правого полушария, ответственного за вегетативную регуляцию [37, 50]. Таким образом, ВСР представляет собой маркер деятельности ВНС,

VSR.qxd 29.09.2008 12:57 Page 7

а высокочастотная, низкочастотная и очень низкочастотная составляющие ВСР имеют вегетативные корреляты и могут использоваться для количественной неинвазивной оценки разных уровней автономной регуляции у пациентов и здоровых лиц.

Структурно-функциональные уровни вегетативной регуляции сердечного ритма

Изменение ритма сердца – универсальная реакция целостного организма в ответ на воздействие внешней и внутренней среды, отражающая результат многочисленных регуляторных влияний на сердечно-сосудистую систему. Иерархическая структура уровней регуляции включает нервный аппарат самого сердца, спинной мозг, ствол мозга, область гипоталамуса и кору головного мозга [20, 37].

Сердце представляет собой обильно иннервированный орган. Его основная функция – обеспечение системной гемодинамики и жизнедеятельности всех органов. Первым уровнем системы регуляции работы сердца можно считать механизм внутрисердечного регулирования [51]. Именно поэтому влияние на формирование картины ВСР оказывают не только тонус автономной нервной системы, но и состояние миокарда, проводящей системы сердца, что особенно значительно именно у больных с кардиальной патологией. Модулирующее воздействие ВНС изменяет порог спонтанной деполяризации пейсмекеров синусового узла. Можно выделить два уровня вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы: сегментарный (периферический) и надсегментарный (центральный) [20, 37].

Истинно вегетативные аппараты составляют сегментарную ВНС, которая в 1903 г. была разделена Лэнгли на симпатическую и парасимпатическую на основании различного положения клеточных групп в спинном мозге и стволе головного мозга, функционального антагонизма этих двух частей и их различной фармакологической реакции на адреналин, пилокарпин и атропин. Вегетативная иннервация различных отделов сердца неоднородна и несимметрична. В частности, в узловой ткани преобладают эффекты парасимпатической нервной системы, реализуемые через блуждающий нерв, а в миокарде желудочков – симпатического отдела. В норме регуляция ритма сердца находится под доминирующим влиянием парасимпатического отдела ВНС, увеличение тонуса которого значительно уменьшает склонность миокарда нормальных и ишемизированных желудочков к развитию фибрилляций [52].

На спинальном уровне регуляция сердечного ритма представлена симпатической составляющей. У пациентов с тетраплегией вследствие поражения шейного отдела спинного мозга симпатические нервные волокна, направляющиеся к синусовому узлу, интактны, а симпатические нейроны лишены влияния супраспинальных структур. При этом присутствие низкочастотного компонента в спектре ВСР объясняют его формированием за счет барорефлекторного механизма и влияний блуждающего нерва, не требующих активации симпатических нейронов спинного мозга вышележащими структурами [53].

Образования ствола мозга обеспечивают поддержание вегетативного тонуса в условиях обычной жизнедеятельности. В продолговатом мозге афферентные нервные волокна от хеморецепторов и рецепторов растяжения миокарда, идущие в составе блуждающих нервов или симпатических нервных волокон спинного мозга, заканчиваются в ядре одиночного пучка, дорсальном ядре блуждающего нерва и вставочных нейронах бульбарного сосудодвигательного центра (СДЦ). Согласно традиционному представлению о СДЦ, замыкание большинства кардиорефлекторных дуг происходит на этом уровне, однако в настоящее время установлено, что афферентные проекции достигают гипоталамуса, лимбической коры и коры полушарий головного мозга. Поэтому СДЦ можно охарактеризовать как диффузную сеть функционально связанных нейронов, расположенных на различных уровнях ЦНС. В целом, в стволе мозга выделяют два функциональных блока ядер: обеспечивающий парасимпатическую эфферентную импульсацию и катехоламинсодержащие клеточные группы [20].

В надсегментарном уровне вегетативной регуляции отсутствуют морфофункциональные особенности, характерные для ВНС, и невозможно выделить специфические вегетативные центры. Гипоталамус обеспечивает координацию вегетативных, поведенческих и эмоциональных реакций [37]. Активность ядер передней группы гипоталамуса вызывает реакции организма, направленные на восстановление и сохранение его резервов, так называемые трофотропные функции, реализуемые за счет преимущественной деятельности парасимпатической нервной системы, то есть системы ацетилхолина, а также гистамина и серотонина. Деятельность ядер задней группы обеспечивает эрготропные функции, которые определяются уровнем катехоламинов и их предшественников и реализуются симпатической частью ВНС. К эрготропным системам относят систему «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников».

Лимбическая система также участвует в обеспечении вегетативных, висцеральных и гормональных функций. Она включает в себя анатомические образования головного мозга, объединенные между собой функциональными связями и участвующие в организации эмоционально-мотивационного поведения [37]. Структуры, составляющие лимбическую систему, относятся к конечному, промежуточному, среднему мозгу и мосту. Миндалина – одно из полифункциональных образований лимбической системы. Ее функции непосредственно связаны с обеспечением вегетативных эффектов и регуляцией сердечной деятельности.

Кора головного мозга является высшим регуляторным центром интегративной деятельности, активируя как моторные, так и вегетативные центры. Обеспечение функций ВНС на этом уровне находится в тесной взаимосвязи с теорией функциональной межполушарной асимметрии [54, 55]. Подчеркивается преимущественно правополушарное обеспечение вегетативной регуляции ритма сердца [37, 50], хотя до сих пор этот вопрос остается недостаточно изученным.

Таким образом, ВСР отражает результат многоступенчатого регуляторного влияния ЦНС на работу сердца и патологические изменения на любом из уровней, как сегментарном, так и надсегментарном, могут приводить к неблагоприятным последствиям, в том числе к внезапной смерти.

VSR.qxd 29.09.2008 12:57 Page 8

Клиническое значение ВСР

Клиническое значение ВСР впервые оценили в 1965 г., когда Hon и Lee отметили, что дистрессу плода предшествовала альтернация интервалов между сокращениями до того, как произошли какие-либо различимые изменения сердечного ритма [40]. Двадцать лет спустя B.M. Sayers et al. обратили внимание на присутствие физиологических ритмов в сигнале сердцебиения [56].

В настоящее время анализ ВСР наиболее широко применяется при кардиоваскулярных патологиях, таких как острый инфаркт миокарда, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, а также при внезапной смерти [28, 34-36, 57]. В мультицентровом исследовании ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) отмечено, что изменение ВСР дополнительно оказывает влияние при стратификации риска у постинфарктных больных и лиц со снижением фракции выброса ЛЖ < 35% [58].

Использование анализа вегетативной регуляции в области физиологии труда и при оценке различных физиологических состояний также широко распространено. Обнаружено, что волновая структура ВСР в покое зависит от возраста, пола, времени суток, уровня физической тренированности [39].

Учитывая, что сердце находится под постоянным тоническим влиянием симпатической и парасимпатической нервной системы, которое, в свою очередь, модулируется надсегментарными структурами, можно предполагать изменение ВСР при органическом поражении ЦНС. В клинической неврологии накоплен большой материал, касающийся нарушений вегетативной регуляции при диабетической нейропатии, невротических расстройствах, опухолях головного мозга [37, 50, 59, 60]. Выявлена симпатоадреналовая активация по ЧСС, АД, частоте дыхания со снижением амплитуды всех составляющих спектра, зависимость этих изменений от локализации опухолевого процесса и уровня поражения. Причем поражение структур правого полушария приводило к грубой недостаточности низкочастотных компонентов ВСР, что косвенно подтверждает правостороннюю регуляцию сердечного ритма.

Особое место в исследованиях ВСР при неврологических заболеваниях как модель церебральной дофаминергической недостаточности занимает паркинсонизм. В своих работах В.Л. Голубев [61] показал, что при правостороннем и двустороннем паркинсонизме вегетативные нарушения более выражены и наблюдаются у большего числа больных, а поражение левого полушария ведет к недостаточности влияний блуждающего нерва. Сходные результаты получены у больных с латерализованным паркинсонизмом [50]. Участие дофаминергических систем правого полушария в регуляции сердечной деятельности подтверждается выявленным грубым снижением низкочастотного пика у пациентов с левосторонним двигательным дефектом и активацией этого диапазона у больных с правосторонним двигательным дефектом.

Следует упомянуть применение ВСР при дифференциации цереброгенного и кардиогенного генеза приступов утраты сознания при эпилепсии, при этом анализ сердечного ритма проводят в сочетании с синхронной регистрацией электроэнцефалограммы. Преждевременные сердечные сокращения у некоторых больных были отчетливо связаны с пароксизмальными разрядами на электроэнцефалограмме, за которыми они следовали с некоторой задержкой (2-3 секунды). Последняя, по мнению авторов, обусловлена временем, необходимым для распространения возбуждения под влиянием пароксизмальной активности полисинаптических надсегментарных вегетативных центров к сердцу [62].

Полагают, что дисфункция вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы влияет на выживаемость после инсульта, поэтому вопросы о состоянии вегетативного гомеостаза у больных с ишемическим инсультом также привлекают внимание исследователей [23, 26, 55, 63-65]. Вместе с тем исследования, отражающие динамику вегетативных изменений в течение острого периода церебрального инсульта, на сегодняшний день остаются единичными. В частности, было показано, что в динамике острого периода церебрального инсульта (как ишемического, так и геморрагического) наблюдается перераспределение роли вегетативных механизмов регуляции с надсегментарного уровня в сторону усиления активности сегментарного аппарата. При этом тяжелая степень патологического процесса в сочетании с низкой ВСР имеет неблагоприятное значение для жизни пациента [66]. Проспективное наблюдение в течение 6 месяцев за больными с локализацией ишемического поражения в полушариях головного мозга показало снижение всех показателей ВСР по сравнению с контролем в острой стадии процесса и сохранение этой разницы спустя месяц и шесть месяцев [63, 67]. При этом показатели ВСР коррелировали с тяжестью неврологического дефицита, и за весь период наблюдения не было выявлено аритмий или других кардиальных изменений. В ряде исследований изучали характер вегетативных изменений у больных с инсультом, их длительность, зависимость от локализации и уровня поражения головного мозга, вовлечения в область поражения коры островковой доли. Так, в проспективном 6-месячном наблюдении за пациентами с острым ишемическим инсультом было выявлено снижение показателей ВСР в ответ на парасимпатические стимулы по сравнению со здоровыми лицами в течение всего периода наблюдения, причем стволовая локализация поражения сопровождалась более выраженными изменениями [63]. Авторы предполагали повреждение кардиоингибиторных нейронов продолговатого мозга или нарушение связи с вышележащими модулирующими образованиями. Это соотносится с данными экспериментов на животных, где стимуляция кардиоингибиторных нейронов продолговатого мозга, гипоталамуса, коры островка провоцировала развитие брадикардии и гипотензии. У человека стимуляция коры правого островка связана с развитием тахикардии, а коры левого островка – с брадикардией [68].

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о функциональной межполушарной асимметрии мозга. Так, нарушения сердечного ритма наиболее часто встречаются при правополушарном поражении [25, 64, 69]. При этом основное влияние на сердечно-сосудистую автономную регуляцию оказывают кора островка, амигдалярная область, латеральные ядра гипоталамуса [64]. Оценка сердечно-сосудистой автономной регуляции и риска развития аритмий

VSR.qxd 29.09.2008 12:57 Page 9

при поражении правого полушария с вовлечением островка была проведена F. Colivicchi et al. (уровень патологического значения SDNN принят < 100 мс) [69]. Наблюдение проводилось в течение года после инсульта, и первичной конечной точкой была возможная смерть пациента за этот период. На основании полученных результатов авторы считают, что возраст, тяжесть инсульта на момент поступления, наличие поражения правого островка, а также низкие значения SDNN и наличие желудочковой тахикардии при холтеровском мониторировании можно считать независимыми предикторами смертельного исхода в течение первого года после инсульта. В другом исследовании, напротив, поражение левого островка было сопряжено с неблагоприятным кардиальным прогнозом [70].

Таким образом, изучение ВСР в клинической практике и неврологии широко распространено. Вегетативная дисфункция, проявляющаяся в изменениях ВСР, при ишемическом поражении головного мозга имеет большое значение в прогнозировании исхода заболевания и оказывает влияние на течение постинсультного периода. Однако стоит отметить некоторую противоречивость полученных данных, а также наличие жестких критериев отбора при включении в исследование, исключающих любые сопутствующие заболевания, оказывающие влияние на ВНС [63, 64, 69]. Это позволяет выявлять изменения ВСР, зависящие непосредственно от инсульта. Однако у большинства пациентов с ишемическим поражением головного мозга выявляется сопутствующая кардиальная патология, которая может влиять на течение постинсультного периода и выживаемость больных. Также необходимо отметить, что лишь в одном исследовании [63] изучали состояние очень низкочастотного компонента ВСР как показателя активности надсегментарных структур, тогда как в других – анализировали только параметры мощности в области высокочастотного и низкочастотного диапазонов [64, 69]. Следовательно, требуется дальнейшее изучение ВСР и роли поражения надсегментарных структур во взаимосвязи с особенностями церебрального и кардиального поражения.

Литература

1. Варакин Ю.Я. Эпидемиология сосудистых заболеваний головного мозга // Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. – М.: Атмосфера, 2005. – С. 66-81.
2. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации // Системные гипертензии (приложение к журналу Consilium medicum). – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 3-10.
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.
4. Silver F.L., Norris J.W., Lewis A.J. et al. Early mortality following stroke: a prospective review // Stroke. – 1984. – Vol. 15, № 3. – P. 492-496.
5. Vernino S., Brown R.D., James J.S. et al. Cause-specific mortality after first cerebral infarction (a population-based study) // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 1828.
6. European Stroke Prevention Study. ESPS Group // Stroke. – 1990. – Vol. 21, № 8. – P. 1122-1130.
7. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group // Lancet. – 1991. – Vol. 338, № 8779. – P. 1345-1349.
8. Фонякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. – СПб.: ИНКАРТ, 2005. – 224 с.
9. Rokey R., Rolak L.A., Harati Y. et al. Coronary artery disease in patients with cerebrovascular disease: a prospective study // Ann Neurol. – 1984. – Vol. 16, № 1. – P. 50-53.
10. Bartko D., Dukat A., Janco S. et al. The heart and the brain. Aspects of their interrelations // Vnitr Lek. – 1996. – Vol. 42, № 7. – P. 482-489.
11. Усман В.Б. Изменения миокарда в острой стадии мозгового инсульта (клинико-электрокардиографическое исследование). – М., 1973.
12. Lavy S., Yaar I., Melamed E. et al. The effect of acute stroke on cardiac functions as observed in an intensive stroke care unit // Stroke. – 1974. – Vol. 5. – P. 775-780.
13. Bozluolcay M., Ince B., Celik Y. et al. Electrocardiographic findings and prognosis in ischemic stroke // Neurol India. – 2003. – Vol.51, №4. – P. 500-2.
14. Neil-Dwyer, G., Walter, P., Cruickshank, J.M. Effect of propranolol and phentolamine on myocardial necrosis after subarachnoid hemorrhage // Br Med J. – 1978. – Vol. 2. – P. 990-992.
15. Algra A., Tijssen J.G., Roelandt J.R. et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 180-185.
16. Algra A., Gates P.C., Fox A.J. et al. Side of brain infarction and long-term risk of sudden death in patients with symptomatic carotid disease // Stroke. – 2003. – Vol. 34, № 12. – P. 2871-2875.
17. Anderson K.P., DeCamilla J., Moss A.J. Clinical significance of ventricular tachycardia (3 beats or longer) detected during ambulatory monitoring after myocardial infarction // Circulation. – 1978. – Vol. 57, № 5. – P. 890-897.
18. Schwartz P.J., Zaza A., Locati E. et al. Stress and sudden death. The case of the long QT syndrome // Circulation. – 1991. – Vol. 83, № 4 (Suppl). – P. II71-80.
19. Reinstein L., Gracey J.G., Kline J.A. Cardiac monitoring of the acute stroke patient // Arch Phys Med Rehabil. – 1972. – Vol. 53. – P. 311-314.
20. Natelson B.H. Neurocardiology. An interdisciplinary area for the 80s // Arch Neurol. – 1985. – Vol. 42, № 2. – P. 178-184.
21. Mikolich J.R., Jacobs W.C., Fletcher G.F. Cardiac arrhythmias in patients with acute cerebrovascular accidents // JAMA. – 1981. – Vol. 246. – P. 1314-1317.
22. Швалев В.Н., Стропус Р.А., Абрайтис Р.И. и др. Нейрогуморальные нарушения в сердце и его интра- и экстраорганном нервном аппарате при внезапной сердечной смерти в сопоставлении с возрастным содержанием в этих отделах медиаторов нервной системы / Материалы 2-го советско-американского симпозиума по вопросам внезапной смерти. – Индианаполис, 1979.
23. Долгов А.М. Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте (часть 2) // Вестник интенсивной терапии. – 1995. – № 2. – С. 15-18.
24. Oppenheimer S.M., Cechetto D.F., Hachinski V.C. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death // Arch Neurol. – 1990. – Vol. 47, № 5. – P. 513-519.
25. Lane R.D., Wallace J.D., Petrosky P.P. et al. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes // Stroke. – 1992. – Vol. 23, № 3. – P. 362-366.
26. Barron S.A., Rogovski Z., Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction // Stroke. – 1994. – Vol. 25. – P. 113-116.
27. Schwartz P.J. The autonomic nervous system and sudden death // Eur Heart J. – 1998. – Vol.19 (Suppl F). – P. F72-80.
28. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. et al. Multicenter post-infarction research group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // Amer J Cardiol. – 1987. – Vol. 59. – P. 256-262.
29. Jouven X., Empana J.P., Schwartz P.J. et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352, № 19. – P. 1951-1958.
30. Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein P.K. et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction // Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 17. – P. 2024-2028.
31. Dutsch M., Burger M., Dorfler C. et al. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients // Neurology. – 2007. – Vol. 69, № 24. – P. 2249-2255.

Полный список литературы, включающий 70 пунктов, находится в редакции.

2_rek.qxd 30.09.2008 8:36 Page 10

Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008)

Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO

Продолжение. Начало в «Практичній ангіології» № 4 (15), 2008.

Диагностика

Диагностическая визуализация

Визуализация головного мозга и сосудов, питающих его, является решающим методом в диагностике инсульта и ТИА. Нейровизуализация позволяет исключить внутримозговое кровоизлияние и состояния, имитирующие инсульт, и зачастую определить тип инсульта, его причину, а также жизнеспособность вещества мозга, что влияет на выбор терапии. Сосудистая визуализация позволяет определить место и причину окклюзии и выявить пациентов с высоким риском повторного инсульта.

Рекомендации

Пациентам с подозрением на ТИА или инсульт рекомендуется проведение в экстренном порядке КТ (класс I) или МРТ (класс II) головного мозга (уровень А).

При проведении МРТ головного мозга рекомендуется использование диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) и градиентных Т2-взвешенных изображений (класс II, уровень А).

Пациентам с ТИА, малым инсультом и спонтанным регрессом симптоматики рекомендуется проведение в срочном порядке методов сосудистой визуализации (ультразвук, КТ-ангиография или МР-ангиография) (класс I, уровень А).

Общие положения. При проведении нейровизуализации приоритет должен отдаваться больным с инсультом, поскольку фактор времени для них является решающим. Пациентам с подозрением на инсульт и ТИА все общие и специфические исследования должны проводиться в экстренном порядке, сразу по прибытии в клинику, что позволит незамедлительно начать лечение. Обследование больных с ТИА также должно быть экстренным, так как более чем у 10% таких пациентов в течение последующих 48 часов может развиться инсульт. Быстрому проведению нейровизуализации может способствовать оповещение врача-радиолога догоспитальной бригадой; инсультная служба должна работать в тесном взаимодействии с сотрудниками отделения нейровизуализации.

В острой стадии должны применяться чувствительные и специфичные методы нейровизуализации. Для выбора правильного метода визуализации необходимо быстрое прицельное неврологическое обследование больного. При этом должно приниматься во внимание состояние пациента [122]. В частности, около 45% пациентам с тяжелым инсультом МРТ-исследование проводиться не может по тяжести состояния и наличию противопоказаний [123-125].

Визуализация у больных с острым инсультом. Пациенты, поступившие в первые 3 часа заболевания, могут быть кандидатами на проведение внутривенного тромболизиса [126]. КТ головного мозга обычно достаточно для проведения рутинного тромболизиса. Пациенты, поступившие позднее, могут обследоваться на предмет исследования возможностей расширения терапевтического окна для проведения тромболизиса и других методов реперфузии.

Рутинная КТ является доступным методом, позволяющим исключить состояния, имитирующие инсульт, и дифференцировать ишемический и геморрагический инсульт в течение первых 5-7 дней от развития заболевания [127-129].

Экстренная КТ головного мозга – наиболее предпочтительный метод исследования больных в остром периоде инсульта по соотношению цена-качество, но недостаточно чувствительный для исключения хронических внутримозговых гематом. Таким образом, КТ головного мозга – менее чувствительный метод исследования, чем МРТ, но для диагностики ранних ишемических изменений такой же специфичный [131]. У 2/3 пациентов со среднетяжелым и тяжелым ИИ возможна визуализация ишемических изменений на КТ в течение первых часов от развития заболевания [131-135], однако визуализация ишемического очага у пациентов с малым инсультом в первые часы заболевания возможна не более чем в 50% случаев [136]. Обучение распознаванию ранних КТ-признаков ишемических изменений [135, 137, 138] и использование системных шкал [134] позволит улучшить диагностику в остром периоде заболевания.

Ранние КТ-признаки ИИ включают снижение коэффициента поглощения, отек ткани мозга со сглаженностью борозд и извилин, гиперденсивность артерий, которая является высокоспецифичным признаком внутрисосудистого тромбоза [139]. КТ является высокоспецифичным методом ранней диагностики ишемического повреждения

2_rek.qxd 29.09.2008 12:57 Page 11

головного мозга [132, 140, 141]. Наличие ранних КТ-признаков ишемии не является противопоказанием для проведения тромболизиса в первые 3 часа от развития инсульта, однако при наличии гиподенсивного очага размером более 1/3 бассейна средней мозговой артерии эффект от тромболизиса может быть незначительным [126, 134, 135, 142, 143].

В некоторых центрах отдают предпочтение МРТ как рутинному методу исследования при остром инсульте. МРТ с диффузионно-взвешенным режимом (ДВИ) является более чувствительным методом для диагностики ранних ишемических изменений, чем КТ [131]. Высокая чувствительность этого метода особенно информативна в диагностике инсультов в вертебрально-базилярном бассейне, лакунарных и небольших корковых очагов. МРТ также позволяет диагностировать небольшие и старые геморрагические очаги в отдаленном периоде благодаря Т2-взвешенным изображениям (градиентное эхо) [144]. При этом ДВИ может быть неинформативным при уже сформировавшемся очаге [145].

Ограниченная диффузия на ДВИ, выявляемая при помощи измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), не имеет 100% специфичности в диагностике ишемического повреждения мозга. Несмотря на то что измененная ткань по данным ДВИ часто переходит в инфарктную зону, она может восстановиться. Это свидетельствует о том, что ДВИ позволяет визуализировать не только необратимо поврежденную ткань [146, 147]. Ткань с незначительным снижением ИКД может оказаться необратимо поврежденной. В настоящее время не определен порог ИКД, позволяющий отличить некротизированную ткань от жизнеспособной [148, 149]. Другие режимы МРТ (Т2, FLAIR, Т1) не обладают достаточной чувствительностью для определения ранних признаков ишемии головного мозга.

МРТ головного мозга особенно показана у пациентов с редкими типами ИИ или при других состояниях, имитирующих инсульт, когда по результатам КТ головного мозга картина неясна. При подозрении на артериальную диссекцию для подтверждения внутристеночной гематомы необходимо проведение МРТ шеи в Т1-взвешенном режиме с подавлением сигнала жировой ткани.

Метод МРТ менее пригоден для исследования пациентов в возбужденном состоянии или больных с рвотой и аспирацией. При необходимости следует продолжать реанимационные мероприятия во время проведения нейровизуализации, особенно больным с тяжелым ИИ, иначе во время проведения исследования у больного может развиться гипоксия [125]. Риск аспирации возрастает у пациентов с нарушенным самостоятельным дыханием.

У отдельных больных с ИИ может быть использована перфузионная КТ или МРТ и ангиография (например, при поздней госпитализации, неясном терапевтическом окне) для решения вопроса о возможности проведения тромболитической терапии; хотя нет ясных доказательств связи определенных перфузионных паттернов с большей или меньшей эффективностью тромболизиса [150-153]. Пациентам с окклюзией артерии на интракраниальном уровне может проводиться внутриартериальный тромболизис [154, 155]. Пациенты с тандемной окклюзией внутренней сонной (ВСА) и средней мозговой артерий (СМА) имеют меньше шансов для эффективного системного тромболизиса, чем пациенты с изолированной окклюзией СМА [156]. У пациентов с окклюзией ствола СМА наблюдается высокая частота тяжелых окклюзий экстракраниальных артерий в каротидной системе [157-158].

Несоответствие между объемом мозговой ткани с критической гипоперфузией, которая может восстановиться после реперфузионной терапии, и объемом инфарктной ткани, которую нельзя восстановить даже с помощью реперфузии, можно установить со средней степенью чувствительности с помощью МРТ в диффузионно-перфузионном режиме [159]. Однако этот метод еще не является доказанной стратегией для прогнозирования эффективности тромболитической терапии в течение первых 9 часов [160]. Существуют разные взгляды на то, как лучше идентифицировать необратимо поврежденную ткань мозга и определять критически сниженный мозговой кровоток [150, 153, 161]. Измерение уровня МР-перфузии является проблематичным [162]. Существует большое количество ассоциаций между параметрами перфузии ткани мозга и клиническим и рентгенологическим исходами инсульта [150]. Снижение мозгового кровотока на КТ связано с последующим повреждением ткани мозга [151, 152], однако значимость КТ-перфузии для терапевтических стратегий еще не установлена. Несмотря на то что разрастание зоны инфаркта мозга может выявляться у большой части пациентов с несоответствием, у 50% пациентов, не имевших несоответствия по данным нейровизуализации, распространение зоны инфаркта может быть не завершено, и терапевтические мероприятия у таких больных могут быть эффективными [153, 163]. Несоответствие клинических и томографических признаков, то есть несоответствие объема поражения ткани мозга по данным ДВИ или КТ и распространенности поражения, предполагаемой в соответствии с тяжестью состояния больного, может давать противоречивые заключения [164, 165]. Таким образом, ни перфузионная КТ, ни перфузионная МРТ не могут быть рекомендованы в качестве рутинных методов для определения тактики лечения.

Микрокровоизлияния, обнаруживаемые при помощи Т2-режима МРТ более чем у 60% пациентов с геморрагическим инсультом, ассоциированы с более старшим возрастом больного, наличием артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), лейкоареоза, лакунарного инсульта и амилоидной ангиопатии [166]. Риск развития симптоматической внутричерепной гематомы не был повышен после проведения тромболитической терапии у пациентов с ИИ с выявленными до начала лечения микрокровоизлияниями на Т2-взвешенном МРТ [167].

Сосудистая визуализация должна проводиться в сжатые сроки для выявления у больных ограниченного стеноза артерий с целью последующего проведения этим пациентам эндартерэктомии или ангиопластики. Широко доступными методами должны быть неинвазивное исследование экстра- и интракраниальных артерий с использованием цветного дуплексного сканирования, КТ-ангиографии или контрастной МР-ангиографии. Эти исследования относительно безопасны, в то время как риск возникновения инсульта у больных с симптоматическим стенозом каротидных артерий при проведении интраартериальной

2_rek.qxd 29.09.2008 12:57 Page 12

ангиографии составляет 1-3% [168, 169]. При недостаточной информативности перечисленных методов может быть использована дигитальная субтракционная ангиография.

Ультразвуковые методы, МР- и КТ-ангиография позволяют визуализировать каротидный стеноз. Систематические обзоры и метааналитические исследования данных, полученных у отдельных больных, свидетельствуют о том, что наиболее чувствительным и специфичным неинвазивным методом визуализации каротидной системы является контрастная МР-ангиография, затем следуют ультразвуковая доплерография и КТ-ангиография; неконтрастная МР-ангиография обладает минимальной достоверностью [170, 171].

По данным некоторых исследований, ТИА и малый инсульт в вертебрально-базилярной системе ассоциированы с высоким риском повторного инсульта [172]. Ультразвуковое исследование экстракраниального отдела позвоночных артерий информативно и полезно, однако ультразвуковое исследование интракраниального отдела вертебрально-базилярной системы может быть обманчивым в связи с его низкой специфичностью. Некоторые данные указывают на то, что МР-ангиография с контрастированием и КТ-ангиография являются лучшими неинвазивными методами визуализации интракраниального отдела позвоночных и основной артерий [173].

В отличие от других методик, ультразвуковое исследование является быстрой неинвазивной процедурой, которая может проводиться при помощи портативных приборов. Поэтому данная методика применима у больных, которым невозможно проведение МР- или КТ-ангиографии [158]. Тем не менее, при проведении одной только доплерографии результаты могут быть недостаточно информативными. Их качество часто зависит от врача, проводившего исследование, и привлечения квалифицированных специалистов, хотя возможно проведение исследования в динамике у постели больного.

Транскраниальная доплерография применима для диагностики патологии крупных сосудов на основании мозга. Однако 7-20% пациентов пожилого возраста с острым инсультом не имеют адекватных акустических окон [174, 175]. Эту проблему можно решить, используя контрастные вещества для ультразвуковой диагностики, которые позволяют оценить уровень перфузии в острой стадии [176-178] и проводить непрерывное мониторирование церебрального кровотока [179]. Комбинированное использование ультразвуковых методов и МР-ангиографии обеспечивает превосходные результаты, сопоставимые с дигитальной субтракционной ангиографией [180]. У больных с окклюзирующими процессами в экстрацеребральных артериях (выраженный стеноз и окклюзия сонных артерий) ухудшается церебральная реактивность и ауторегуляция, коллатеральный кровоток становится неадекватным, что повышает риск повторного инсульта [181, 182]. Транскраниальный доплер – единственная методика, позволяющая выявить циркуляцию эмболов в интракраниальных сосудах [183], что часто встречается у пациентов с атеросклерозом крупных артерий. У больных с симптомным стенозом сонных артерий эмболии являются независимым фактором риска развития ранних повторных инсультов и ТИА [184] и могут использоваться в качестве суррогатного маркера для оценки эффективности антитромботической терапии [185]. Транскраниальная доплерография с микроэмболодетекцией может применяться у больных с открытым овальным окном (ООО), при котором происходит шунтирование кровотока [186].

Методы визуализации при ТИА, малом инсульте и инсульте со спонтанным регрессом симптомов. У пациентов с ТИА имеется высокий риск развития повторных инсультов (более 10% в первые 48 часов) [187]. Поэтому больным с ТИА необходимо проведение экстренной диагностики для терапии сосудистой патологии, устранения активных факторов риска, гемодинамически значимых стенозов и других источников эмболии. Сосудистая визуализация является более приоритетной у больных с ТИА и малым инсультом, чем у больных с обширным инсультом, которым не требуется в срочном порядке проведение методов сосудистой хирургии. Превентивное лечение, проведенное в экстренном порядке, может снизить частоту развития ИИ, инвалидизации и смертности [86, 188]. Простые клинические системы шкал позволят выявить пациентов группы высокого риска [187]. Больные с малым инсультом и быстрым спонтанным восстановлением также находятся в группе риска по развитию повторных ИИ [58]. У больных с широким спектром заболеваний головного мозга может появляться преходящий неврологический дефицит, клиническая картина которого очень сходна с ТИА. КТ позволяет выявить некоторые из этих заболеваний (например, внутримозговое кровоизлияние, субдуральную гематому, опухоли) [130]. Однако некоторые заболевания лучше визуализируются при МРТ (рассеянный склероз, энцефалит, гипоксическая энцефалопатия), другие же состояния не визуализируются вовсе (острая метаболическая энцефалопатия). Редкая причина ТИА – внутричерепная гематома.

У 20-25% больных с ТИА обнаруживается острое ишемическое повреждение по данным ДВИ [145, 189, 190]. Эти пациенты находятся в группе высокого риска по развитию тяжелого повторного инсульта [190]. Тем не менее, в настоящее время нет убедительных данных о преимуществе ДВИ перед использованием клинических шкал в диагностике развития ИИ [191]. Риск развития повторного тяжелого инсульта также высок у больных с ТИА и наличием инфаркта на КТ [192].

Возможность визуализации даже очень маленького ишемического очага на ДВИ особенно актуальна у больных, поступивших в стационар поздно, и у больных с легким неинвалидизирующим инсультом, когда клинически затруднительно поставить диагноз [131]. Геморрагический очаг вне острой стадии можно визуализировать только с использованием Т2-взвешенных изображений МРТ, поскольку на КТ он не визуализируется [144].

Другие диагностические тесты

Исследование сердца. Патология сердца и изменения на ЭКГ часто встречаются у больных с инсультом [193]. При остром ИИ с поражением коры островка часто выявляются удлинение интервала Q-T, депрессия сегмента ST и инверсия зубца Т [194, 195]. Следовательно, всем больным с инсультом и ТИА необходимо проведение ЭКГ в 12 отведениях.

2_rek.qxd 29.09.2008 12:57 Page 13

Рекомендации

Больным с острым ИИ и ТИА рекомендуется проведение раннего клинического обследования, включающего оценку физиологических параметров, а также рутинных анализов крови (класс I, уровень A).

Всем пациентам с ТИА и инсультом рекомендовано проведение ряда лабораторных исследований крови (табл. 3).

Рекомендуется проведение ЭКГ в 12 отведениях всем больным с ТИА и острым ИИ. Дополнительно рекомендуется проведение мониторинга ЭКГ у больных с ИИ и ТИА (класс I, уровень A).

Больным с ИИ и ТИА рекомендуется проведение холтеровского мониторирования ЭКГ после острейшего периода заболевания при наличии аритмий и неустановленном варианте инсульта (класс I, уровень A).

Проведение ЭхоКГ рекомендуется только ряду пациентов (класс III, уровень B).

После острого нарушения мозгового кровообращения необходимо рутинное проведение мониторинга сердечной деятельности для выявления серьезных аритмий. Пока еще не установлено, может ли постоянный мониторинг ЭКГ у постели больного заменить холтеровское мониторирование для выявления мерцательной аритмии (МА) при остром инсульте. Холтеровское мониторирование предпочтительнее рутинной ЭКГ для выявления МА с подозрением на эмболический вариант ИИ у больного с синусовым ритмом [196]. Тем не менее, проведения ЭКГ в 12-канальном режиме может быть достаточно для выявления МА [197]. Согласно данным недавних систематических обзоров, МА, по результатам холтеровского мониторирования, была впервые зарегистрирована у 4,6% больных с недавно перенесенными ИИ и ТИА независимо от данных первоначальной ЭКГ и клинического осмотра [198]. Продленный мониторинг, увеличенное время записи событий и сокращенное холтеровское мониторирование у больных с нелакунарным типом ИИ могут увеличить диагностическую ценность [199].

С помощью ЭхоКГ можно выявить множество потенциальных причин инсульта [200], однако существуют противоречия в отношении того, каковы показания и какие разновидности исследования должны применяться у больных с ИИ и ТИА. Трансэзофагальная кардиография является более предпочтительным методом, чем трансторакальное исследование в выявлении кардиальных источников эмболии [201] независимо от возраста [202].

ЭхоКГ особенно показана следующим категориям больных:

- с наличием кардиальной патологии в анамнезе, выявленной при объективном исследовании или по данным ЭКГ;
- с подозрением на кардиальный источник эмболии (при церебральных инфарктах в разных сосудистых бассейнах);
- с подозрением на патологию аорты;
- с подозрением на парадоксальную эмболию;
- при неустановленной причине инсульта.

Трансторакальная ЭхоКГ может быть использована для выявления пристеночных тромбов, особенно в верхушке левого желудочка (ЛЖ). Это исследование обладает чувствительностью и специфичностью > 90% для выявления пристеночных тромбов ЛЖ после инфаркта миокарда [203]. Трансэзофагальная ЭхоКГ предпочтительнее при исследовании дуги аорты, левого предсердия и межпредсердной перегородки [200]. Этот метод позволяет также стратифицировать риск развития тромбоэмболических осложнений у больных с МА [204].

Роль КТ и МРТ сердца в выявлении источников эмболии у больных с ИИ не была систематически исследована.

Анализы крови. Анализы крови, выполнение которых необходимо при экстренном поступлении больного, представлены в таблице 2. Последовательность проведения анализов зависит от типа инсульта и его вероятной этиологии (табл. 4).

Таблица 4. Необходимые лабораторные тесты при различных типах инсульта

Всем пациентам	Развернутый общий анализ крови, электролиты, глюкоза, липиды, креатинин, креатинфосфокиназа
Тромбоз церебральных вен, гиперкоагулопатия	Скрининг на тромбофилию, антитромбин III, факторы II, V, VIII, мутации этих факторов, протеины С и S, антифосфолипидные антитела, D-димер, гомоцистеин
Геморрагические проявления	МНО, АЧТВ, фибриноген и т. д.
Васкулиты или системные заболевания	Анализ спинномозговой жидкости, анализ аутоантител, тесты на ВИЧ, сифилис, боррелиоз, туберкулез и т. д. Посев крови
Подозрение на генетическую патологию: митохондриальные нарушения (MELAS), CADASIL, серповидно-клеточная анемия, болезнь Фабри, множественная кавернома и т. д.	Генетические тесты

Первичная профилактика

Целью первичной профилактики является снижение риска развития инсульта среди здорового населения (табл. 5, 6).

Контроль сосудистых факторов риска

Высокое АД. Высокое АД (> 120/80 мм рт. ст.) непосредственно связано со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и общей летальностью без доказательства каких-либо пороговых величин [206]. Понижение АД существенно уменьшает риск развития ИИ и сердечных заболеваний в зависимости от степени снижения [207-209]. Уровень АД должен быть снижен

Таблица 5. Режимы антитромботической терапии для профилактики сосудистых событий

Заболевание	Лечение	ОСР, %	АСР, % за год	NNT
Некардиоэмболический ИИ или ТИА	Аспирин/плацебо	13	1,0	100
	Аспирин + дипиридамол/плацебо	28	1,9	53
	Аспирин + дипиридамол/аспирин	18	1,0	104
	Клопидогрель/плацебо	23	1,6	62
	Клопидогрель/аспирин	10	0,6	166
МА (первичная профилактика)	Варфарин/плацебо	62	2,7	37
	Аспирин/плацебо	22	1,5	67
МА (вторичная профилактика)	Варфарин/плацебо	67	8	13
	Аспирин/плацебо	21	2,5	40

Примечание: относительное снижение риска (ОСР), абсолютное снижение риска (АСР) и количество нуждающихся в лечении (NNT) для того, чтобы предотвратить одно крупное сосудистое событие в год у пациентов при антитромботической терапии [319, 322, 583].

2_rek.qxd 29.09.2008 12:57 Page 14

Рекомендации

Необходимо регулярно контролировать уровень АД. Снижения АД рекомендуется достигать путем изменения образа жизни и назначения индивидуальной фармакотерапии (класс I, уровень А) с целью достижения целевого значения 120/80 мм рт. ст. (класс IV, GCP).

Для лиц с пороговой АГ (120-139/80-90 мм рт. ст.), застойной сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, диабетом или хронической почечной недостаточностью показано назначение антигипертензивной терапии (класс I, уровень А).

Необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы крови. Коррекцию уровня глюкозы крови рекомендовано осуществлять изменением образа жизни и назначением индивидуальной фармакотерапии (класс IV, уровень С).

Пациентам с СД следует интенсивно снижать АД (класс I, уровень А) с целью достижения целевых значений ниже 130/80 мм рт. ст. (класс IV, уровень С).

По возможности необходимо назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов к ангиотензину (класс I, уровень А).

Необходимо регулярно контролировать уровень холестерина крови. Его коррекцию (нижние границы 150 мг/дл; 3,9 ммоль/л) рекомендуется осуществлять изменением образа жизни (класс IV, уровень С) и назначением статинов (класс I, уровень А).

Рекомендуется отказ от курения (класс III, уровень В).

Рекомендуется отказ от злоупотребления алкоголем (класс III, уровень В).

Рекомендуется регулярная физическая активность (класс III, уровень В).

Рекомендуется соблюдение диеты с ограничением употребления поваренной соли и насыщенных жиров, обогащенной богатыми клетчаткой фруктами и овощами (класс III, уровень В).

Лицам с повышенным индексом массы тела рекомендуется придерживаться диеты (класс III, уровень В).

Не рекомендуется дополнительное употребление витаминов с антиоксидантными свойствами (класс I, уровень А).

Не рекомендуется назначение гормональной заместительной терапии в качестве первичной профилактики ИИ (класс I, уровень А).

до ≥ 140/85 мм рт. ст. [210]; антигипертензивная терапия должна быть более агрессивной у пациентов с СД [211]. Для достижения вышеуказанных целевых значений АД часто требуется комбинация двух гипотензивных препаратов или более.

Большинство исследований по сравнению эффективности гипотензивных средств разных групп не выявили преимущества какого-либо класса препаратов [207, 208, 212]. Однако в исследовании LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) было показано, что лозартан предпочтительнее атенолола у пациентов с гипертрофией ЛЖ (NNT в профилактике инсульта 270) [213, 214]. Исследование ALLHAT показало, что хлорталидон был более эффективным по сравнению с амлодипином и лизиноприлом [215]. Назначение β-блокаторов может быть обоснованным в качестве альтернативы на начальном и последующем этапах антигипертензивной терапии [210]. У лиц пожилого возраста необходимо контролировать изолированную систолическую гипертензию (систолическое АД > 140 мм рт. ст. и диастолическое АД < 90 мм рт. ст.) [208, 216].

Сахарный диабет. В настоящее время нет доказательств того, что обеспечение контроля уровня глюкозы крови приводит к снижению риска развития ИИ [217]. АД у пациентов с СД следует поддерживать ниже 130/80 мм рт. ст. [211]. Терапия статинами снижает риск развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИИ [218-220].

Гиперлипидемия. По данным анализа 26 исследований статинов (всего 95 тыс. пациентов), риск развития ИИ при их назначении был снижен с 3,4 до 2,7% [221]. В основном это было обусловлено снижением риска нефатальных ИИ с 2,7 до 2,1%. Обзорный анализ включал данные Heart Protection Study, которое оценивало результаты эффективности статинов при вторичной профилактике [222]. Это исследование выявило миопатию у одного на 10 тыс. пролеченных пациентов в год [222]. В настоящее время нет данных, позволяющих предположить, что применение статинов у пациентов с уровнем липопротеидов низкой плотности ниже 150 мг/дл (3,9 ммоль/л) позволяет предотвратить ИИ.

Курение. Обсервационные исследования показали, что курение является независимым фактором риска развития ИИ [223] у мужчин и женщин [224-228]. Курение супругов может быть ассоциировано с увеличением риска инсульта [229]. Метаанализ 22 исследований показал, что курение удваивает риск развития ИИ [230]. У лиц, бросивших курить, риск снижается до 50% [225].

Употребление алкоголя. Злоупотребление алкоголем (> 60 г/день) увеличивает риск развития ишемического (ОР 1,69; 95% ДИ 1,34-2,15) и геморрагического (ОР 2,18; 95% ДИ 1,48-3,20) инсульта. Однако употребление небольшого количества алкоголя (< 12 г/день) ассоциировано со снижением риска обоих типов инсульта (ОР 0,83; 95% ДИ 0,75-0,91), ИИ (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67-0,96), а умеренное употребление (12-24 г/день) – со снижением риска ИИ (ОР 0,2; 95% ДИ 0,57-0,91) [232]. Употребление красного вина по сравнению с другими

Таблица 6. Профилактика сосудистых событий у пациентов различных групп риска

Клиническое состояние	Лечение	ОСР, %	АСР, % за год	NNT
Население в целом с повышенным АД	Антигипертензивные препараты	42	0,4	250
Население в целом с повышенным сосудистым риском	иАПФ	22	0,65	154
После ИИ/ТИА с повышенным АД	Антигипертензивные препараты	31	2,2	45
После ИИ/ТИА с нормальным АД	иАПФ ± диуретик	24	0,85	118
После ИИ/ТИА	Статины	16	0,44	230
	Прекращение курения	33	2,3	43

Примечание: относительное снижение риска (ОСР), абсолютное снижение риска (АСР) и количества нуждающихся в лечении (NNT) для того, чтобы предотвратить одно крупное сосудистое событие в год у пациентов при модификации факторов риска [288, 290, 294, 583].

2_rek.qxd 29.09.2008 12:57 Page 15

алкогольными напитками ассоциировано с наименьшим риском ИИ [233]. Злоупотребление алкоголем повышает риск ИИ посредством повышения уровня АД [234].

Физическая активность. Метаанализ когортных исследований и исследований случай-контроль показал, что у физически активных лиц риск ИИ или смерти ниже, чем у лиц с низкой физической активностью (ОР 0,73; 95% ДИ 0,67-0,79). Также у людей с умеренной физической активностью риск ИИ ниже, чем у физически неактивных лиц (ОР 0,80; 95% ДИ 0,74-0,86) [235]. Эта ассоциация связана с благоприятным влиянием физической активности на массу тела, АД, уровень холестерина сыворотки крови и толерантность к глюкозе. Физическая активность в свободное от работы время (2-5 часов в неделю) была независимо ассоциирована с более легкой степенью тяжести ИИ при поступлении и лучшим краткосрочным исходом события [236].

Употребление фруктов, овощей и рыбы. В обсервационных исследованиях было выявлено, что употребление в пищу большого количества фруктов и овощей ассоциировано со сниженным риском развития ИИ по сравнению с их употреблением в незначительном количестве (ОР 0,96 для каждого добавления 2 порций в день; 95% ДИ 0,93-1,00) [237]. Риск ИИ был ниже у лиц, употреблявших в пищу рыбу, по крайней мере, один раз в месяц (ОР 0,69; 95% ДИ 0,48-0,99) [238]. Употребление в пищу цельных злаков было ассоциировано со снижением сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,73-0,85), но не инсульта [239]. Употребление кальция в составе молочных продуктов было ассоциировано со снижением смертности от ИИ среди населения Японии [240]. Однако в последующих исследованиях не было выявлено взаимосвязи между употреблением жиров или холестерина и риском инсульта у мужчин [241]. В рандомизированном контролируемом исследовании среди женщин не отмечалось снижения частоты развития коронарных событий и инсульта, несмотря на увеличение в рационе питания доли фруктов, овощей и злаков и сокращение на 8,2% употребляемых в пищу жиров [242].

Масса тела. Повышенный индекс массы тела (≤ 25) связан с увеличением риска ИИ у мужчин [243] и женщин [244] в связи с увеличением частоты АГ и СД. Абдоминальное ожирение является риском ИИ у мужчин, но не у женщин [245]. Хотя уменьшение массы тела приводит к снижению АД [246], оно не влечет за собой уменьшения риска развития ИИ [247].

Витамины. Недостаток витамина D связан с увеличением риска инсульта [248], однако дополнительный прием кальция и витамина D не снижает этот риск [249], также как и прием токоферола и бетакаротина [250]. Метаанализ исследований, оценивающих эффективность дополнительного приема витамина E, выявил, что его назначение в высоких дозах может увеличивать летальность (400 МЕ/сут) [251]. Высокий уровень гомоцистеина ассоциирован с увеличенным риском развития инсульта (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,05-1,31) [252]. Введение в рацион населения зерновых продуктов, обогащенных фолиевой кислотой, Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (US Food and Drug Administration, FDA) привело к снижению уровня смертности от инсульта по сравнению с таковым в странах без соответствующей фортификации [253]. Метаанализ выявил, что дополнительное употребление в пищу фолиевой кислоты может снижать риск инсульта (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68-1,00) [254]. При этом более выраженное снижение риска наблюдалось в исследованиях с длительным периодом назначения фолиевой кислоты или с более выраженным эффектом уменьшения уровня гомоцистеина, а также в странах, где в рационе питания снижено употребление обогащенных зерновых продуктов.

Постменопаузальная эстроген-заместительная терапия. Частота инсульта у женщин в менопаузальный период возрастает. Однако в анализе, основанном на 16-летнем наблюдении за 59 337 женщинами в постменопаузе, участвующими в Nurses' Health Study, имелась лишь слабая ассоциация между ИИ и замещением эстрогенов [255]. Согласно исследованию HERS II, гормонозамещение у здоровых женщин ассоциируется с увеличенным риском ИИ [256]. Систематизированный кокрановский обзор [257] выявил, что заместительная гормональная терапия связана с увеличением риска инсульта (ОР 1,44; 95% ДИ 1,10-1,89). В последующем в результате анализа рандомизированного контролируемого исследования Women's Health Initiative выявлено, что риск ИИ возрастает только у женщин, длительно применяющих заместительную гормональную терапию (> 5 лет; ОР 1,32; 95% ДИ 1,12-1,56) [258, 259].

Антитромботическая терапия

Лица с низким риском. В шести крупных рандомизированных исследованиях была проведена оценка эффективности применения аспирина с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых (СС) заболеваний у мужчин и женщин (47 293 пациента принимали аспирин, 45 580 составили контрольную группу), средний возраст больных был 64,4 года [260-265]. Аспирин снижал частоту коронарных и СС эпизодов, но не уменьшал частоту инсульта, смертность в результате СС эпизодов или общую летальность [266]. У женщин аспирин снижал как частоту инсульта в целом (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,70-9,97), так и частоту ИИ (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,63-0,93) [267]. В отдельном 10-летнем исследовании 39 875 здоровых женщин в возрасте 45 лет и старше аспирин снижал как частоту инсульта в целом (ОР 0,83; 95% ДИ 0,69-0,99), так и частоту ИИ (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63-0,93) и незначительно увеличивал риск развития геморрагического инсульта. При этом применение аспирина не снижало риск фатальных или нефатальных инфарктов миокарда и смерти от сердечно-сосудистых эпизодов [268].

В настоящее время нет данных об опыте применения других антитромбоцитарных препаратов с целью первичной профилактики у лиц с низким риском.

Лица с сосудистыми факторами риска. Систематизированный обзор рандомизированных контролируемых плацебо исследований аспирина у пациентов с повышенным АД, но без первичного СС заболевания выявил, что аспирин не снижает частоту инсультов и СС заболеваний в целом [267]. В исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic

2_rek.qxd 29.09.2008 12:57 Page 16

Рекомендации

Женщинам в возрасте 45 лет и старше, не имеющих риска внутричерепных кровоизлияний и заболеваний желудочно-кишечного тракта, рекомендуется назначение малых доз аспирина, хотя эффект очень низкий (класс I, уровень A).

Рекомендуется назначение малых доз аспирина мужчинам для первичной профилактики инфаркта миокарда, однако риск развития ИИ у них не снижается (класс I, уровень A).

Другие антитромбоцитарные препараты, кроме аспирина, не рекомендуются для первичной профилактики ИИ (класс IV, GCP).

Назначение аспирина может быть рекомендовано пациентам с неклапанной МА моложе 65 лет, не имеющим сосудистых факторов риска (класс I, уровень A).

При отсутствии противопоказаний пациентам с неклапанной МА в возрасте 65-75 лет, не имеющим сосудистых факторов риска, рекомендуется назначение аспирина или перорального антикоагулянта (МНО 2,0-3,0) (класс I, уровень A).

При отсутствии противопоказаний рекомендуется назначение перорального антикоагулянта (МНО 2,0-3,0) пациентам с неклапанной МА в возрасте от 75 лет, но имеющим такие сосудистые факторы риска, как высокое АД, дисфункция ЛЖ или СД (класс I, уровень A).

Пациентам с МА, которые по тем или иным причинам не могут принимать пероральный антикоагулянт, следует назначить аспирин (класс I, уровень A).

Пациентам с МА и механическими протезированными клапанами сердца рекомендуется длительная антикоагулянтная терапия для достижения целевого уровня МНО в зависимости от типа протеза, но не менее 2,0-3,0 (класс II, уровень B).

Рекомендуется назначение малых доз аспирина пациентам с асимптомным стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) > 50% для снижения риска сосудистых событий (класс II, уровень B).

Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) было показано, что комбинация клопидогреля и аспирина была менее эффективна по сравнению с аспирином в подгруппе пациентов с множественными сосудистыми факторами риска, но без ишемических эпизодов [269].

Атероматоз крупных артерий. Пациенты с атеросклеротическим поражением артерий имеют повышенный риск инфаркта миокарда, инсульта и смерти от СС причин. Аспирин снижает частоту инфаркта миокарда у пациентов с асимптомным атеросклерозом сонных артерий [270] и частоту инсульта после операции на каротидной артерии [271].

Мерцательная аритмия. МА является значимым независимым фактором риска развития инсульта. Метаанализ рандомизированных исследований с периодом наблюдения за пациентами, как минимум, 3 месяца показал, что прием антитромбоцитарных препаратов снижает частоту инсульта (ОР 0,78; 95% ДИ 0,65-0,94) у больных с неклапанной МА [272]. Варфарин (при условии достижения целевого уровня МНО 2,0-3,0) более эффективно, чем аспирин, снижает частоту инсульта (ОР 0,36; 95% ДИ 0,26-0,51) [272]. Учитывая, что риск развития инсульта у пациентов с МА значительно варьирует, необходима стратификация риска для назначения антикоагулянтов, аспирина или отсутствия необходимости назначения антитромботической терапии [14]. Пероральные антикоагулянты более эффективны у пациентов с МА, имеющих один сосудистый фактор риска или более, например системная эмболия в анамнезе, возраст старше 75 лет, повышение АД или снижение функции ЛЖ [14]. Метаанализ, упомянутый выше, выявил, что риск возникновения крупных внечерепных кровоизлияний был ниже риска развития инсульта [272]. Исследования WASPO (Warfarin vs Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians) и BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) показали эффективность и безопасность использования варфарина у пациентов пожилого возраста. В исследовании ACTIVE W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Ibesartan for prevention of Vascular Events) показано, что назначение комбинации клопидогреля с аспирином менее эффективно по сравнению с варфарином и приводит к такой же частоте развития кровотечений [275].

Пациентам с протезированным сердечным клапаном, независимо от наличия МА, следует назначать длительную терапию антикоагулянтами для достижения целевого уровня МНО в зависимости от типа протеза (биопротезированные клапаны – 2,0-3,0; механические клапаны – 3,0-4,0) [276].

Операции на сонных артериях и ангиопластика

Рекомендации

Операции на сонных артериях не рекомендованы пациентам со значимым асимптомным стенозом (степень стеноза по критериям NASCET 60-99%) за исключением лиц, имеющих высокий риск развития инсульта (класс I, уровень C).

Каротидная ангиопластика, с установкой стента или без, не рекомендована пациентам с асимптомным каротидным стенозом (класс IV, GCP).

До и после операции пациентам рекомендуется назначать аспирин (класс I, уровень A).

Результаты исследования эффективности операций на сонных артериях у пациентов с асимптомным стенозом показали, что, несмотря на снижение риска развития ипсилатерального инсульта (ОР 0,47-0,54) и инсульта в целом, абсолютное преимущество оперативного лечения незначительное (около 1% в год) [277-279], тогда как частота интраоперационного инсульта или смерти составляет 3%. Консервативное лечение предпочтительнее для большинства асимптомных лиц; только в центрах с уровнем интраоперационных осложнений ≤ 3% и рассматривается возможность хирургического вмешательства. Пациенты с высоким риском инсульта (мужчины со стенозом > 80% и ожидаемой продолжительностью жизни > 5 лет) могут быть направлены для оперативного

2_rek.qxd 29.09.2008 12:57 Page 17

лечения в соответствующие центры [277, 279]. Степень стенозов классифицирована согласно критериям исследования NASCET (дистальный стеноз) [280].

Проведение каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) эффективно у молодых пациентов, а также у лиц пожилого возраста, но только мужского пола [277]. У пациентов с окклюзией ВСА, контралатеральной оперируемой артерии [281, 282] КЭАЭ не была полезной. Чем больше степень стеноза, тем выше риск развития ипсилатерального инсульта [281, 283]. КЭАЭ, вероятно, эффективна независимо от степени стеноза в пределах 60-99% [277]. Не приносит пользы пациентам, ожидаемая продолжительность жизни которых составляет менее 5 лет. Пациентам, которым показана операция КЭАЭ, не следует отменять прием аспирина [284]. После операции больные должны наблюдаться врачом. В настоящее время нет данных рандомизированных исследований о преимуществе и риске применения каротидной ангиопластики по сравнению с КЭАЭ у пациентов с асимптомными стенозами сонных артерий [285].

Вторичная профилактика

Повышенное артериальное давление

В метаанализе 7 рандомизированных контролируемых исследований было выявлено снижение частоты повторных инсультов после перенесенного инсульта или ТИА (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,63-0,92) [286]. Данный метаанализ включил следующие исследования: PATS (исследование диуретика индапамида), HOPE (рамиприл) и PROGRESS (периндоприл с или без индапамида) [287-290]. Снижение частоты повторных инсультов не зависело от уровня АД и характера перенесенного инсульта [290], следовательно, мониторинг и контроль уровня АД должны проводиться постоянно после инсульта или ТИА. Абсолютные цифры целевого уровня АД и степень его снижения неизвестны и должны быть индивидуализированы, однако положительные результаты достигаются при среднем снижении уровня АД на 10/5 мм рт. ст., нормальный уровень АД должен составлять < 120/80 мм рт. ст. [291]. Однако не следует значительно снижать АД у больных с предполагаемым гемодинамическим инсультом или у больных с билатеральным стенозом сонных артерий. Антагонист рецепторов к ангиотензину эпросартан может быть более эффективным по сравнению с блокатором кальциевых каналов нитрендипином [292].

Сахарный диабет

В проспективное двойное слепое рандомизированное исследование PROactive были включены 5 238 пациентов с СД 2-го типа с анамнезом макрососудистых осложнений, которые получали пиоглитазон или плацебо. Среди больных после перенесенного инсульта (486 пациентов в группе пиоглитазона, 498 – в группе плацебо) была выявлена тенденция к снижению комбинированного показателя смерти и сосудистых событий (РР 0,78; 95% ДИ 0,60-1,02; p = 0,067) в группе пиоглитазона. При вторичном анализе было выявлено, что прием пиоглитазона снижал частоту фатального или нефатального инсульта (ОР 0,53; 95% ДИ 0,34-0,85; p = 0,0085) и смерти от СС событий, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52-1,00; p = 0,0467) [293].

Рекомендации

Рекомендуется регулярный контроль уровня АД. Рекомендуется снижение уровня АД после острейшего периода инсульта, включая пациентов с нормальным уровнем АД (класс I, уровень А).

Необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы крови. Коррекцию уровня глюкозы крови рекомендовано осуществлять изменением образа жизни и назначением индивидуальной фармакотерапии (класс IV, GCP).

Пациентам с СД 2-го типа, которые не нуждаются в инсулине, рекомендуется прием пиоглитазона (класс III, уровень В).

Рекомендуется терапия статинами у пациентов с некардиоэмболическим инсультом (класс I, уровень А).

Рекомендуется отказ от курения (класс III, уровень С).

Рекомендуется отказ от злоупотребления алкоголем (класс IV, GCP).

Рекомендуется регулярная физическая активность (класс IV, GCP).

Рекомендуется соблюдение диеты с ограничением употребления поваренной соли и насыщенных жиров, обогащенной богатыми клетчаткой фруктами и овощами (класс IV, GCP).

Лицам с повышенным индексом массы тела рекомендуется придерживаться диеты (класс IV, уровень С).

Не рекомендуется дополнительное употребление витаминов с антиоксидантными свойствами (класс I, уровень А).

Не рекомендуется назначение гормональной заместительной терапии в качестве вторичной профилактики инсульта (класс I, уровень А).

Рекомендуется лечение расстройств дыхания во время сна, таких как синдром сонных апноэ, при помощи постоянного положительного давления в дыхательных путях (класс III, GCP).

Рекомендуется эндоваскулярное закрытие ООО у больных с криптогенным инсультом (класс IV, GCP).

Гиперлипидемия

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) было показано снижение частоты повторных инсультов при терапии аторвастатином (ОР 0,84; 95% ДИ 0,71-0,99) [294], тогда как в исследовании HPS (Heart Protection Study) прием симвастатина снижал частоту сосудистых событий у больных с инсультом в анамнезе, а также уменьшал частоту заболеваемости инсультом у больных с другими типами сосудистых поражений (ОР 0,76) [222]. Ни в одном исследовании не оценивалась эффективность терапии статинами при разных типах инсульта, в исследование SPARCL не включались пациенты с предполагаемым кардиоэмболическим инсультом [222, 294]. В обоих исследованиях

2_rek.qxd 29.09.2008 12:57 Page 18

отмечалось умеренное увеличение риска развития геморрагического инсульта [222, 294]. Показатель абсолютного снижения риска при терапии статинами был низкий (NNT 112-143 в течение 1 года). Отмена принимаемых статинов в остром периоде инсульта может увеличивать риск смерти или инвалидизации [295].

Диета

Избыточная масса тела. Отсутствуют специальные данные по вторичной профилактике. См. раздел «Контроль сосудистых факторов риска». Снижение массы тела после инсульта может приводить к уменьшению уровня АД [246].

Витамины. В метаанализе исследований, посвященных первичной и вторичной профилактике, было выявлено, что бетакаротин может увеличивать риск смерти от сердечно-сосудистых событий (ОР 1,10; 95% ДИ 1,03-1,17) [296]. Дополнительный прием витамина Е не предупреждает развитие сосудистых событий [297]. Жирорастворимые антиоксидантные добавки могут увеличивать смертность [298].

Витамины, снижающие уровень гомоцистеина (фолаты, B_{12}, B_6), не уменьшают частоту повторного инсульта и могут увеличивать частоту сосудистых событий [299-302], однако в настоящее время проводятся дальнейшие исследования [303].

Расстройства дыхания во сне

Расстройства дыхания во время сна могут являться одновременно как фактором риска, так и следствием инсульта, и связаны с худшим восстановлением и увеличением риска смерти в отдаленном периоде инсульта [304]. Более 50% больных с инсультом страдают нарушениями дыхания во сне, главным образом синдромом обструктивного апное во сне (ОАС). Возможен спонтанный регресс данных нарушений после инсульта, однако в ряде случаев необходима терапия. Методом выбора лечения ОАС является поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях. Подача кислорода и другие способы вентиляции легких могут использоваться при других (например, центральных) расстройствах дыхания во сне.

Открытое овальное окно

В ряде исследований случай-контроль и описаниях отдельных случаев была выявлена связь между наличием ООО и криптогенным инсультом как у пациентов молодого возраста, так и у пожилых [305, 306]. В двух популяционных исследованиях не было выявлено значимой связи между ООО и инсультом [307, 308]. У больных с изолированным ООО общий риск развития инсульта низкий, однако при сочетании ООО с аневризмой межпредсердной перегородки, евстахиевым клапаном, сетью Киари или с инсультом в анамнезе риск повторного инсульта является высоким [309]. У пациентов с ООО, с или без аневризмы межпредсердной перегородки может выполняться эндоваскулярное закрытие ООО [310], что снижает риск повторного инсульта по сравнению с консервативной терапией [311], однако данные рандомизированных контролируемых исследований пока отсутствуют.

Постменопаузальная эстроген-заместительная терапия

Постменопаузальная эстроген-заместительная терапия не предупреждает развития сосудистых событий и может увеличивать степень тяжести инсульта [312].

Антитромботическая терапия

Рекомендации

Пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуется проведение антитромботической терапии (класс I, уровень А).

Больным, которым не показана антикоагулянтная терапия, необходима антитромбоцитарная терапия (класс I, уровень А).

Рекомендуется назначение комбинации аспирина и дипиридамола, или клопидогреля. В качестве альтернативы возможно использование аспирина или трифлюзала (класс I, уровень А).

Комбинация клопидогреля и аспирина не рекомендована для пациентов после недавно перенесенного инсульта, за исключением специальных показаний (например, нестабильная стенокардия, не-Q-образующий инфаркт миокарда или недавнее стентирование) с продолжительностью терапии до 9 месяцев (класс I, уровень А).

Пациентам, перенесшим инсульт на фоне приема антитромбоцитарных препаратов, необходима повторная оценка патофизиологических механизмов и факторов риска инсульта (класс IV, GCP).

Терапия оральными антикоагулянтами (МНО 2,0-3,0) рекомендована больным после перенесенного ИИ, связанного с МА (класс I, уровень А).

Прием оральных антикоагулянтов не рекомендован больным, подверженным частым падениям, с низкой приверженностью терапии, неконтролируемой эпилепсией, желудочно-кишечными кровотечениями (класс III, уровень С).

Пожилой возраст не является противопоказанием для терапии оральными антикоагулянтами (класс I, уровень А).

Пациенты с кардиоэмболическим инсультом, не связанным с МА, должны получать оральные антикоагулянты (МНО 2,0-3,0) при высоком риске повторного инсульта (класс III, уровень С).

Антикоагулянтная терапия не рекомендована для пациентов после некардиоэмболического инсульта, за исключением атеромы аорты, фузиформной аневризмы основной артерии, диссекции артерий шеи или ООО в сочетании с доказанным тромбозом глубоких вен голени или с аневризмой межпредсердной перегородки (класс IV, GCP).

При наличии противопоказаний к терапии оральными антикоагулянтами рекомендована терапия низкими дозами аспирина в сочетании с дипиридамолом (класс IV, GCP).

Антитромбоцитарная терапия. Антитромбоцитарная терапия уменьшает частоту развития сосудистых событий, включая нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сосудистую смерть у пациентов, перенесших инсульт или ТИА (ОР 0,78; 95% ДИ 0,76-0,80) [313].

2_rek.qxd 29.09.2008 12:57 Page 19

Boehringer Ingelheim

Агренокс®
дипіридамол модифікованого вивільнення+АСК

Представництво Boehringer Ingelheim Pharma в Україні:
04080, Київ, вул. Юрківська, 28, тел.:(044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Реєстаційне посвідчення: № UA/4013/01/01

2_rek.qxd 29.09.2008 12:57 Page 20

Аспирин. Прием аспирина снижает риск сосудистых событий независимо от дозы (50-1300 мг/сут) [314-317], хотя высокие дозы (более 150 мг/сут) увеличивают риск побочных эффектов. У больных с симптомным атеросклерозом интракраниальных артерий прием аспирина также эффективен, как и терапия оральными антикоагулянтами, и сопровождается меньшими осложнениями [318].

Клопидогрель. Клопидогрель незначительно более эффективен по сравнению с аспирином в профилактике сосудистых событий (ОР 0,91; 95% ДИ 0,84-0,97) [319]. Может быть более эффективен у пациентов с высоким сосудистым риском (с инсультом в анамнезе, атеросклерозом периферических артерий, симптомным поражением коронарных артерий или диабетом) [269].

Дипиридамол. Эффективность дипиридамола в снижении риска повторных инсультов близка к аспирину [320].

Трифлюзал. Эффективность трифлюзала в снижении риска повторных инсультов близка к аспирину, однако характерно меньшее количество побочных эффектов [321].

Комбинация дипиридамола и аспирина. Комбинация аспирина (38-300 мг/сут) и дипиридамола замедленного высвобождения (200 мг дважды в сутки) снижает риск сосудистой смерти, инсульта или инфаркта миокарда по сравнению с аспирином (ОР 0,82; 95% ДИ 0,74-0,91) [320, 322]. Прием дипиридамола может вызывать головную боль, для снижения частоты которой рекомендуется постепенное увеличение дозы [323, 324].

Комбинация клопидогреля и аспирина. Комбинация клопидогреля и аспирина не снижает риска ИИ, инфаркта миокарда, сосудистой смерти или частоты повторных госпитализаций по сравнению с приемом одного клопидогреля [325], однако приводит к увеличению частоты жизнеугрожающих и выраженных кровотечений. В исследовании CHARISMA также было выявлено, что комбинация клопидогреля и аспирина не приводит к снижению риска инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению только с аспирином [269]. У больных с острым коронарным синдромом в течение 12 месяцев или после коронарного стентирования комбинация клопидогреля и аспирина снижает риск новых сосудистых событий [326].

Оральные антикоагулянты. Терапия оральными антикоагулянтами после некардиоэмболического ИИ по эффективности не превосходит терапию аспирином, однако приводит к большему количеству кровотечений [327-329]. Оральные антикоагулянты (МНО 2,0-3,0) снижают риск повторного инсульта у пациентов с неклапанной МА (как при постоянной, так и при пароксизмальной форме) [330], а также при большинстве других состояний, сопровождающихся кардиальной эмболией. Антикоагулянтную терапию необходимо продолжать длительное время или, как минимум, в течение 3 месяцев после кардиоэмболического инсульта, возникшего на фоне острого инфаркта миокарда [331]. Существуют противоречивые мнения о том, когда необходимо начинать терапию антикоагулянтами. После ТИА или малого инсульта терапия должна начинаться немедленно, однако в случае тяжелого инсульта с признаками обширного инфаркта по данным методов нейровизуализации (например, при размере очага поражения более 1/3 бассейна СМА) антикоагулянтную терапию необходимо начинать через несколько недель (вопрос в каждом случае должен решаться индивидуально).

У пациентов с МА и стабильной ИБС не следует комбинировать оральные антикоагулянты с аспирином [332]. Терапия антикоагулянтами может быть предпочтительной у пациентов с атеромой аорты [333], фузиформной аневризмой основной артерии [334] или диссекцией артерий шеи [335]. В продолжающемся в настоящее время исследовании ARCH проводится сравнение комбинации клопидогреля и аспирина с оральными антикоагулянтами во вторичной профилактике у больных с атеросклеротическим поражением дуги аорты.

Повторные сосудистые события на фоне антитромбоцитарной терапии. Подходы к терапии больных, перенесших повторные сосудистые события на фоне антитромбоцитарной терапии, остаются неясными. Необходим поиск альтернативных причин инсульта и индивидуализированная коррекция факторов риска. Альтернативными терапевтическими стратегиями могут быть: модификация образа жизни, переход на прием другого препарата или комбинация с другим антитромбоцитарным препаратом, терапия оральными антикоагулянтами.

Хирургические методы и ангиопластика

Каротидная эндартерэктомия. Расчет степени стеноза рекомендуется выполнять согласно критериям исследования NASCET. В исследованиях ECST (European Carotid Surgery Trialists) и NASCET использовались различные методики для расчета степени стеноза, тем не менее, возможен взаимный пересчет данных, полученных в этих исследованиях [336]. Операция КЭАЭ снижает риск повторного инсульта или смерти (ОР 0,52) у пациентов с выраженным ипсилатеральным стенозом ВСА [280, 337, 338]. Существуют также преимущества КЭАЭ у больных с менее выраженными стенозами ипсилатеральных артерий (50-69%) [338]. Хирургическое лечение потенциально опасно у пациентов с менее выраженными стенозами (< 50%) [338].

Операция КЭАЭ должна выполняться как можно раньше после последнего ишемического события, в идеале – в течение первых 2 недель [339]. Методика проведения операции очень важна в профилактике инсульта, наложение заплаты на сонную артерию может уменьшать риск периоперационной окклюзии или повторного стеноза [340].

У пациентов старшего возраста (> 75 лет) без органной недостаточности или серьезных заболеваний сердца операция КЭАЭ имеет преимущества [339]. Для женщин с выраженными симптомными стенозами (> 70%) необходимо проведение операции КЭАЭ, тогда как при менее выраженной степени стеноза необходима консервативная терапия [341]. Для пациентов с *amaurosis fugax*, выраженным стенозом сонной артерии и высоким сосудистым риском необходимо решение вопроса о КЭАЭ, при наличии *amaurosis fugax* и менее выраженных факторах риска преимущество имеет консервативная терапия. Для пациентов с умеренным интракраниальным и выраженным экстракраниальным стенозами необходимо рассмотрение вопроса о КЭАЭ.

2_rek.qxd 29.09.2008 12:57 Page 21

Трентал™

ПЕРЕВІРЕНИЙ ЧАСОМ
КОРЕКТОР РЕОЛОГІЇ КРОВІ

Р.П. МОЗ України № UA/4146/01/01, № П.05.01/03067 від 23.01.06. (табл.);
№ UA/4146/02/01, № П.03.01/02837 від 23.01.06. (амп.).
Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці.
Реклама лікарського засобу. Виробник: «Санофі-Авентіс».

Група sanofi aventis
Здоров'я - це важливо

UA.PEN.08.01.01

2_rek.qxd 29.09.2008 12:57 Page 22

Рекомендации

Операция КЭАЭ рекомендована пациентам со стенозами сонных артерий 70-99% (класс I, уровень A) и должна выполняться только в центрах с показателем периоперационных осложнений (любой инсульт и смерть) менее 6% (класс I, уровень A).

Рекомендовано как можно более раннее выполнение КЭАЭ после последнего ишемического события, в идеале – в течение первых 2 недель (класс II, уровень B).

Рекомендовано выполнение операции КЭАЭ для некоторых пациентов со стенозом 50-69%; у мужчин с полушарной симптоматикой КЭАЭ может иметь преимущества (класс III, уровень C).

Операция КЭАЭ при стенозе 50-69% должна выполняться только в центрах с показателем периоперационных осложнений (любой инсульт и смерть) менее 3% (класс I, уровень A).

Операция КЭАЭ не рекомендована пациентам со стенозами сонных артерий менее 50% (класс I, уровень A).

Рекомендован прием антитромбоцитарных препаратов как до, так и после операции КЭАЭ (класс I, уровень A).

Каротидная чрескожная транслюминальная ангиопластика и/или стентирование рекомендованы для некоторых пациентов (класс I, уровень A) с тяжелым симптомным стенозом сонных артерий: при наличии противопоказаний для КЭАЭ, при стенозах в хирургически недоступном месте, рестенозе после КЭАЭ, стенозах после лучевой терапии (класс IV, GCP).

Пациенты должны получать комбинацию клопидогреля и аспирина непосредственно после стентирования и далее, как минимум, в течение 1 месяца (класс IV, GCP).

Эндоваскулярные методы лечения могут использоваться у пациентов с симптомным интракраниальным стенозом (класс IV, GCP).

Преимущество операции КЭАЭ менее выражено у пациентов с лакунарным инсультом [342]. У больных с лейкоареозом имеется повышенный периоперационный риск [343]. Окклюзия контралатеральной ВСА не является противопоказанием для КЭАЭ, однако увеличивает периоперационный риск. Преимущество операции КЭАЭ является минимальным у пациентов с субокклюзией сонной артерии.

Ангиопластика и стентирование сонных артерий. В ряде исследований было проведено сравнение стентирования сонных артерий (ССА) и операции КЭАЭ во вторичной профилактике инсульта [344-347]. В исследование SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) было включено более 70% пациентов с асимптомными стенозами, поэтому данные исследования не следует рассматривать в рамках вторичной профилактики [346]. В исследовании CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) большинству больных в группе эндоваскулярного лечения выполнялась ангиопластика, стентирование проводилось только в 26% случаев [347]. В двух недавно завершившихся трайлах были получены противоречивые результаты. В частности, в исследовании SPACE (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) было выявлено, что частота таких осложнений, как ипсилатеральный инсульт или смерть до 30-го дня в группе ССА составила 6,8%, в группе КЭАЭ – 6,3% (абсолютные различия 0,5%; 95% ДИ 1,9-2,9%; p = 0,09) [345]. Французское исследование EVA3S (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) было прекращено досрочно после включения 527 пациентов из-за несоблюдения критериев. Относительный риск любого инсульта или смерти после ССА по сравнению с КЭАЭ составил 2,5% (95% ДИ 1,2-5,1) [344]. Метаанализ данных исследований показал значительно более высокий риск любого инсульта или смерти в течение 30 дней после ССА (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,07-1,87; p = 0,016) по сравнению с КЭАЭ, однако была выявлена значительная гетерогенность данных в этом анализе (p = 0,035) [348]. В отдаленном периоде регистрировалось незначительное количество ипсилатеральных инсультов после обоих вмешательств.

Стеноокклюзирующие процессы интракраниальных и позвоночных артерий. Экстраинтракраниальный анастомоз между поверхностной височной и средней мозговой артериями не имеет преимуществ при стенозах или окклюзиях СМА или ВСА в профилактике инсульта [349].

При стенозах используется стентирование интракраниальных или позвоночных артерий. У пациентов с симптомным стенозом интракраниальных артерий ≥ 50% имеется высокий риск повторного инсульта как при поражении каротидной, так и вертебрально-базилярной систем (12% после 1-го года и 15% после 2-го года в бассейне пораженной артерии) [318, 350]. При выраженных стенозах (≥ 70%) риск значительно более высокий, чем при стенозах меньшей степени выраженности (50-70%) [350]. Частота повторного инсульта после стентирования достигает 5-7% после 1-го года и около 8% – после 2-го года [351, 352], однако частота осложнений, связанных с ангиопластикой или стентированием, может достигать 6% [353-355]. Рандомизированных исследований, сравнивавших ангиопластику и стентирование или комбинацию этих процедур при интракраниальных стенозах, не проводилось. В ряде нерандомизированных испытаний была показана возможность использования и достаточная эффективность интракраниального стентирования, однако сохранялся высокий риск рестеноза [355, 356]. Стентирование экстракраниальных сегментов позвоночных артерий технически осуществимо с небольшим периоперационным риском (как, например, было продемонстрировано в исследовании SSYLVIA), но с высокой частотой рестенозов [356].

Полный текст рекомендаций читайте на сайте http://www.eso-stroke.org

Список литературы находится в редакции.

Продолжение читайте в следующем номере.

Rek_AG.qxd 29.09.2008 12:57 Page 23

Резистентная артериальная гипертензия: диагноз, оценка и лечение (2008)

Научный отчет Американской ассоциации сердца (AHA)

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) – это состояние, при котором показатели артериального давления (АД) остаются выше целевого уровня, несмотря на прием комбинации трех антигипертензивных препаратов. При этом один из них должен быть диуретиком, все средства следует назначать в оптимальных дозировках. С помощью данного определения можно выявить лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, состояние которых обратимо, и/или пациентов, которым, несмотря на постоянный высокий уровень АД, может быть полезным проведение нижеперечисленных мероприятий.

Распространенность резистентной АГ

Распространенность резистентной АГ неизвестна. Анализируя данные Национального исследования здоровья и питания (NHANES) среди участников, страдающих АГ, выявлено, что только у 53% АД поддавалось лечению и соответствовало целевым уровням (140/90 мм рт. ст.) [1]. При проведении единовременного анализа данных Фремингемского исследования отмечено, что только у 48% участников АД колебалось в пределах 140/90 мм рт. ст. и у 40% лиц пожилого возраста (старше 75 лет) было оптимальным [2]. По данным седьмого отчета Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению повышенного АД (JNC-7), в группах высокого риска, в частности у пациентов с сахарным диабетом (СД) и хроническими заболеваниями почек (ХЗП), у которых уровень оптимального АД должен быть более низким, больных с неконтролируемым АД значительно больше. Среди участников NHANES у 37% пациентов с ХЗП уровень АД составил 130/80 мм рт. ст., и только у 25% пациентов с СД – 130/85 мм рт. ст. [1].

Неконтролируемая АГ не является синонимом резистентной АГ. Неконтролируемая АГ вызвана недостаточным вторичным контролем уровня АД в связи с несоблюдением режима лечения или истинной резистентностью к терапии.

На сегодняшний день единственным большим исследованием, в котором изучали резистентную АГ, является ALLHAT. В нем принимали участие более 33 тыс. пациентов: 47% женщин, 35% афроамериканцев, 19% латиноамериканцев, 35% лиц с СД [4]. В течение 5 лет наблюдения у 34% больных АД осталось неконтролируемым (при приеме двух препаратов) [5]. В конце исследования 27% пациентов принимали три лекарственных средства. Также 49% больным назначали 1-2 препарата (для контроля АД), в то время как 50% пациентов нуждались в приеме трех препаратов и более. Однако можно недооценить уровень резистентной АГ в связи с тем, что пациенты с АГ, плохо поддающейся лечению, не принимали участия в этом исследовании. Также можно переоценить распространенность резистентной АГ как следствие ограниченного количества режимов лечения. Комбинированное назначение следующих классов препаратов не применялось: тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы кальциевых каналов, блокаторы α-адренорецепторов. Такие комбинации считаются особенностями современной клинической практики.

Прогноз для пациентов с резистентной АГ

Прогноз для больных с резистентной АГ (по сравнению с более легкой ее формой) специально не рассматривался, но предположительно он неблагоприятный в связи с длительным течением плохо контролируемой АГ и определенным количеством факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как СД, обструктивное апноэ сна, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ХЗП. Неизвестно также, снижается ли риск развития сердечно-сосудистых событий при адекватном лечении резистентной АГ. Однако преимущества адекватной терапии очевидны. В исследованиях Veterans Administration cooperative studies наблюдалось снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний в течение 18 месяцев на 96% при назначении трех антигипертензивных препаратов (по сравнению с плацебо) среди пациентов с острой АГ (диастолическое АД [ДАД] 115-129 мм рт. ст.) [6]. Какие преимущества возникают при адекватном лечении резистентной АГ, неизвестно.

Характеристика пациентов с резистентной АГ

АД остается неконтролируемым в связи с постоянным повышением систолического АД (САД). Среди участников Фремингемского исследования 90% достигли требуемого ДАД и только 49% – требуемого САД [2]. Такая разница увеличивается с возрастом. Уровень контроля САД среди пациентов пожилого возраста превысил 60%, старческого – 40%. Исследование ALLHAT продемонстрировало подобные результаты, в котором только 67% участников смогли достичь оптимального САД (≤ 140 мм рт. ст.), в то время как 92% – оптимального ДАД (90 мм рт. ст.) [5].

При проведении анализа данных Фремингемского исследования обнаружено, что наиболее сильным

Rek_AG.qxd 29.09.2008 12:57 Page 24

предвестником неконтролируемого АД был возраст. Среди лиц старческого возраста только 1/4 пациентов смогла достичь оптимального САД по сравнению с таковыми пожилого возраста [2]. Также предвестниками неконтролируемого АД были ГЛЖ и ожирение (индекс массы тела [ИМТ] > 30 кг/м^2).

Факторы, связанные с повышенным риском развития резистентной АГ

Пожилой возраст.
Высокое начальное АД.
Ожирение.
Чрезмерное употребление соли.
Хронические заболевания почек.
Сахарный диабет.
Гипертрофия левого желудочка.
Негроидная раса.
Женский пол.

Для ДАД наиболее неблагоприятным фактором было ожирение. Только у 1/3 пациентов с ожирением было достигнуто оптимальное ДАД по сравнению с худощавыми пациентами с ИМТ < 25 кг/м^2. При анализе данных Фремингемского исследования выявлено, что первоначально высокое САД было также связано с отсутствием возможности достичь оптимального АД [7].

В исследовании ALLHAT предвестниками резистентности к лечению (необходимость назначения более двух антигипертензивных препаратов) были: пожилой возраст, первоначально высокое САД, ГЛЖ, ожирение, а также наличие ХЗП (уровень креатинина в плазме ≥ 1,5 мг/дл).

Причины возникновения резистентной АГ

Генетика/фармакогенетика

Резистентная АГ имеет особенный фенотип. Некоторые наследственные факторы могут играть весомую роль в ее развитии. В одном из нескольких генетических исследований пациентов с резистентной АГ были обследованы 347 лиц на наличие мутаций β- и γ-субъединиц натриевых каналов эпителиоцитов [8]. Мутации в этих субъединицах могут вызвать синдром Лиддла – редкую моногенную форму АГ. Мутации β- и γ-субъединиц натриевых каналов эпителиоцитов чаще встречаются у пациентов с резистентной АГ. Наличие данных изменений в генах связано с увеличением экскреции натрия с мочой по отношению к уровню ренина в плазме, но не связано с уровнем альдостерона и активностью ренина. Фермент CYP 3A5 играет важную роль в метаболизме кортизола и кортикостероидов, частично в почках. Аллель CYP 3A5 у афроамериканцев связан с высоким САД [9] и резистентностью к лечению [10]. Хотя данные исследования проводили среди небольшого количества пациентов, результаты являются провокационными и требуют определения генотипа, который может влиять на резистентность к лечению. Определение влияния наследственности на развитие резистентности к терапии может помочь разработать в дальнейшем новые методы лечения.

Псевдорезистентность

Неточное измерение АД может привести к постановке диагноза резистентной АГ. Две наиболее распространенные ошибки, такие как измерение АД до того, как пациент успокоится, и использование слишком маленькой манжетки, приводят к ложному определению высокого АД [11]. Хотя неизвестно количество пациентов, которым ошибочно был установлен диагноз резистентной АГ (на основании неточного измерения), оценка техники измерения АД показала, что это довольно распространенная клиническая проблема [11].

Несоблюдение лечения – наиболее частая причина недостаточного контроля уровня АД [12]. Ретроспективный анализ показал, что приблизительно 40% пациентов с впервые диагностированной АГ прекратили лечение в течение первого года [13, 14]. Согласно данным 5-10-летнего наблюдения, менее 40% больных принимали назначенные препараты [13, 15]. Несоблюдение режима терапии часто наблюдается на этапе первой помощи, однако не должно встречаться на этапе специализированной помощи. При ретроспективном анализе данных в специализированной клинике только 16% пациентов не соблюдали режим лечения [16].

Недостаточный контроль АД влияет на резистентность к терапии. Несвоевременный прием препаратов нарушает режим антигипертензивного лечения. Выявление таких нарушений очень важно в связи с возможностью назначения дополнительных манипуляций и препаратов пациентам без резистентной АГ.

Эффект «белого халата». Исследования показали, что эффект «белого халата» (повышение АД только в клинике) с частотой 20-30% встречается как у пациентов с резистентной, так и нерезистентной АГ [17, 18]. На фоне феномена «белого халата» у лиц с АГ меньше повреждаются органы-мишени и ниже риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами с постоянно повышенным АД при проведении амбулаторного обследования [19-21].

Факторы образа жизни

Ожирение. Наличие ожирения связано с более тяжелым течением АГ, необходимостью приема большего количества антигипертензивных препаратов и вероятностью того, что оптимальное АД никогда не будет достигнуто [5, 22]. Ожирение часто встречается у пациентов с резистентной формой АГ [23]. Механизм развития АГ, обусловленной ожирением, довольно сложен и не полностью определен. К компонентам этого механизма относятся: нарушение экскреции натрия, повышенная активность симпатической нервной системы и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [24].

Употребление соли. Чрезмерное употребление соли влияет на развитие резистентной АГ прямым повышением АД и снижением действия антигипертензивных препаратов [25-27]. Этот эффект более выражен среди пациентов, реагирующих на соль (особенно лиц пожилого возраста, афроамериканцев и больных ХЗП) [28]. Хотя чрезмерное употребление соли широко распространено, зачастую оно встречается у пациентов с резистентной АГ. При среднем употреблении соли среди больных с резистентной АГ суточное выделение натрия с мочой превысило 10 г [23].

Алкоголь. Чрезмерное употребление алкоголя связано с повышенным риском развития АГ и резистентности к лечению. При проведении единовременного анализа

Rek_AG.qxd 29.09.2008 12:57 Page 25

употребления алкоголя среди взрослого населения Китая обнаружено, что риск развития различных форм АГ возрос с 12 до 14% [29]. В финской специализированной клинике контроль АД в течение 2 лет среди пациентов, употребляющих алкоголь (учитывая повышение уровня трансаминаз печени), был значительно ниже, чем у больных с нормальным уровнем трансаминаз печени [30]. У небольшой группы пациентов при отказе от употребления алкоголя САД в течение суток снизилось на 7,2 мм рт. ст., ДАД – на 6,6 мм рт. ст., распространенность АГ – с 42 до 12% [31].

Резистентная АГ, связанная с приемом препаратов

Некоторые классы препаратов могут повышать АД и вызывать резистентность к лечению. Эффекты данных медикаментов индивидуальны: некоторые пациенты никак не реагируют на их прием, у некоторых развивается острое повышение АД.

Препараты, негативно влияющие на уровень АД

Ненаркотические анальгетики.
НПВП (аспирин).
Селективные ингибиторы ЦОГ-2.
Симпатомиметики (противоотечные, кокаин).
Стимуляторы (метилфенидат, дексаметифенидат, декстроамфетамин, амфетамин, метамфетамин, модафинил).
Алкоголь.
Пероральные контрацептивы.
Эритропоэтин.
Натуральная лакрица.
Растительные компоненты (эфедра или ма хуанг).

Широкое использование ненаркотических средств (нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП], аспирин, ацетоминофен) ухудшает контроль АД [32, 33]. Назначение НПВП связано с предсказуемым повышением АД. При проведении метаанализа действия НПВП обнаружено, что в среднем АД повышается на 5 мм рт. ст. [34]. Дополнительные исследования продемонстрировали, что НПВП могут блокировать действие некоторых классов антигипертензивных препаратов, в том числе диуретиков, иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и β-блокаторов [35, 36]. Подобные эффекты наблюдаются при назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2 [37, 38].

Хотя действие НПВП на АД умеренное, у некоторых лиц они могут вызывать задержку жидкости, повышение АД и развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты возникают в связи со снижением секреции почечных простагландинов, особенно Е2 и I2, а также с задержкой жидкости и натрия. Такие эффекты чаще всего возникают у лиц пожилого возраста, пациентов с СД и ХЗП.

К другим классам препаратов, которые могут ухудшить контроль АД, относятся: симпатомиметики (противоотечные), таблетки для похудения, амфетаминподобные стимуляторы, модафинил [39] и пероральные контрацептивы. Глюкокортикоиды (преднизон) увеличивают задержку жидкости и натрия и могут способствовать повышению АД. Кортикостероиды с эффектом минералокортикоидов (кортизон и гидрокортизон) и препараты с незначительным минералокортикоидным эффектом (дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон) вызывают задержку жидкости. Растительные препараты с содержанием эфедры (ма хуанг) вызывают повышение АД [40, 41]. Ликорик, который является компонентом табачных изделий, вызывает повышение АД и подавляет метаболизм кортизола, тем самым увеличивая стимуляцию рецепторов минералокортикоидов [42, 43]. У пациентов с анемией и ХЗП прием эритропоэтина может вызвать повышение АД (как у нормотоников, так и у гипертоников).

Вторичные причины АГ

Вторичные причины АГ часто обнаруживаются у пациентов с резистентной АГ, хотя их распространенность неизвестна. У пациентов пожилого возраста вероятность возникновения вторичной причины выше в связи с широкой распространенностью ночного апноэ, заболеваний паренхимы почек, стеноза почечных артерий и первичного альдостеронизма [44-46]. К вторичным причинам, которые встречаются нечасто, относятся: феохромоцитома, синдром Кушинга, гиперпаратиреоидизм, коарктация аорты и внутричерепные опухоли.

Вторичные причины резистентной АГ

Распространенные
Обструктивное апноэ сна.
Заболевания паренхимы почек.
Первичный альдостеронизм.
Стеноз почечных артерий.

Нераспространенные
Феохромоцитома.
Болезнь Кушинга.
Гиперпаратиреоидизм.
Коарктация аорты.
Внутричерепная опухоль.

Обструктивное апноэ сна. Наличие обструктивного апноэ сна связано с АГ, а у нормотоников – с повышением АД [47, 48]. Ночное апноэ часто встречается у пациентов с резистентной формой АГ. При наблюдении за 41 больным (24 мужчины, 17 женщин) с резистентной АГ у 83% было диагностировано ночное апноэ (индекс апноэ/гипопноэ 10 событий/час) [49]. Наличие заболевания зависело от пола, чаще и тяжелее протекало у мужчин. Единовременное исследование показало, что чем тяжелее течение ночного апноэ, тем менее контролируемо АД (несмотря на количество принимаемых препаратов) [50, 51].

Механизм, с помощью которого ночное апноэ влияет на развитие АГ, до конца не изучен. Периодическая гипоксемия и повышенная резистентность верхних воздушных путей, компонентов ночного апноэ, вызывает постоянное повышение активности симпатической нервной системы [52, 53]. Повышение активности симпатической нервной системы в свою очередь вызывает повышение АД в связи с увеличением сердечного выброса и периферической резистентности, а также задержкой жидкости. Также ночное апноэ связано с повышением концентрации реактивного кислорода и снижением биодоступности оксида азота [54, 55].

Rek_AG.qxd 29.09.2008 12:57 Page 26

Первичный альдостеронизм. Последние исследования показали, что первичный альдостеронизм является более весомой причиной АГ, чем считалось ранее. При обследовании 600 пациентов с АГ у 6,1% был обнаружен первичный альдостеронизм [56]. В этом исследовании распространенность первичного альдостеронизма зависела от тяжести АГ, при острой АГ (180/110 мм рт. ст.) она составила 13%. Важно отметить, что в исследованиях первичного альдостеронизма уровень калия в крови редко был низким. Можно предположить, что гипокалиемия – позднее проявление данного состояния, которое предшествует развитию АГ [56-58].

Среди пациентов с резистентной АГ распространенность первичного альдостеронизма составила приблизительно 20%. При проведении осмотра больных с АГ в университете Алабама в Бирмингеме у 18 из 88 (20%) был обнаружен первичный альдостеронизм на основании снижения активности ренина и увеличения суточной экскреции альдостерона с мочой при чрезмерном приеме натрия [59]. При проведении исследования в Сиэтле первичный альдостеронизм был обнаружен у 17% пациентов с резистентной АГ [60]. Также исследователи из Осло отметили, что данная патология была выявлена у 23% больных с резистентной АГ [61].

Причина повышения количества альдостерона у пациентов с резистентной АГ не была обнаружена. Общая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы наблюдалась при ожирении, и исследователи предположили, что адипоциты могут выделять вещества, которые стимулируют секрецию альдостерона независимо от ангиотензина II [62-64]. Также, согласно предварительным результатам, повышенное выделение альдостерона связано с ночным апноэ у пациентов с резистентной АГ [65]. Хотя причинно-следственная связь еще не доказана, ученые предполагают, что повышенная частота возникновения первичного альдостеронизма связана с увеличенным количеством больных с ожирением.

Феохромоцитома – одна из важных вторичных причин возникновения резистентной АГ. Распространенность феохромоцитомы составляет 0,1-0,6% в общей популяции гипертоников [66, 67]. К сожалению, нет данных о распространенности данной патологии среди пациентов с резистентной АГ, однако в литературе есть упоминания о случаях злокачественной АГ, тяжело поддающейся лечению, которая возникла при наличии феохромоцитомы. Хотя клиническая картина феохромоцитомы разнообразна, приблизительно у 95% пациентов отмечается АГ, у 50% – стойкая АГ [68]. При этом патологическом состоянии отмечается изменчивость повышенного АД [69], что также является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и увеличения смертности [70, 71]. Возникновение постоянно повышенного АД связано с увеличением секреции норэпинефрина опухолью [72].

Несмотря на улучшение методов диагностики феохромоцитомы, в результате чего удалось сократить время ее выявления у гипертоников, для определения диагноза необходимо около 3 лет с момента проявления первых симптомов [73]. Во многих случаях данная патология определялась только при проведении аутопсии: в 55% случаев она была причиной смерти, в 75% ее наличие не предполагалось [74].

Определение диагноза феохромоцитомы у пациентов с АГ должно основываться на наличии головной боли, сердцебиения, потливости, которые возникают эпизодически (диагностическая специфичность – 90%) [75]. Наиболее качественным для ее диагностирования является определение свободных метанефринов в плазме (норметанефрин и метанефрин) (чувствительность – 99%, специфичность – 89%) [75].

Синдром Кушинга. У пациентов с синдромом Кушинга АГ встречается в 70-90% случаев [76]. Главным механизмом ее возникновения при синдроме Кушинга является повышенная стимуляция кортизолом неселективных рецепторов минералокортикоидов [77]. Также на развитие АГ влияет наличие ночного апноэ и резистентности к инсулину [78, 79].

Хотя о распространенности резистентной АГ среди пациентов с синдромом Кушинга неизвестно, в одной из групп наблюдались случаи острой АГ (17%) [80]. Отмечается, что повреждение органов-мишеней гораздо серьезней при синдроме Кушинга, чем при первичной АГ [81]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при синдроме Кушинга значительный, поскольку для него характерны такие факторы риска, как СД, метаболический синдром, ночное апноэ, ожирение, дислипидемии [82].

В связи с тем, что причиной АГ при синдроме Кушинга является активация рецепторов минералокортикоидов, стандартные антигипертензивные препараты, используемые при лечении первичной АГ (блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, антагонисты кальциевых каналов, блокаторов адренергических рецепторов, диуретики), могут быть неэффективными для снижения АД [79]. Хирургическое иссечение опухоли снижает уровень АД [79]. Наиболее эффективным антигипертензивным препаратом при синдроме Кушинга является антагонист рецепторов минералокортикоидов (спиронолактон или эплеренон) [79].

Заболевания паренхимы почек. ХЗП является причиной развития АГ и осложнений [83, 84]. В последних исследованиях (NHANES) при участии 16 589 пациентов у 3% определили повышение уровня креатинина в сыворотке крови (1,6 мг/дл) (соответствует 5,6 млн общего населения) [85]. Большинство пациентов получали антигипертензивные препараты, однако не все достигли оптимального уровня АД (130/85 мм рт. ст.). При проведении единовременного анализа только у 15% больных ХЗП уровень АД был в рекомендуемых пределах, несмотря на прием трех разных антигипертензивных препаратов [86]. В исследовании ALLHAT наличие ХЗП (уровень креатинина в сыворотке – 1,5 мг/дл) было предвестником отсутствия возможности поддерживать оптимальное АД [5]. Резистентность к лечению у пациентов с ХЗП связана с задержкой натрия и воды в организме, а также с увеличением объема циркулирующей крови.

Стеноз почечных артерий. Заболевания сосудов почек часто встречаются у пациентов с АГ при проведении сердечной катетеризации, у 20% больных отмечается уни- или билатеральный стеноз почек (уровень обструкции – 70%) [87]. Неизвестно, играют ли роль данные повреждения в возникновении АГ. При исследовании резистентной АГ была зафиксирована большая распространенность заболеваний сосудов почек, особенно среди лиц пожилого возраста, которые ранее не диагностировались [45, 88]. Исследователи предполагают, что

Rek_AG.qxd 29.09.2008 12:57 Page 27

12,7% пациентов в возрасте ≥ 50 лет, которые обращаются в центры АГ, страдают от вторичной АГ, частой причиной которой являются заболевания сосудов почек (35%). Результаты проведения хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации показывают, что у некоторых больных улучшился контроль АД после проведения коррекции стеноза почечных артерий, хотя в ходе рандомизированных исследований не было выявлено улучшения почечной функции и контроля АД при проведении этих манипуляций [89, 90].

Более 90% стенозов почечных артерий атеросклеротического характера [91]. Вероятность атеросклеротического поражения почечных артерий наиболее высока у лиц пожилого возраста, курильщиков, пациентов с атеросклерозом (особенно периферических сосудов), а также с идиопатической почечной недостаточностью. Билатеральный стеноз почечных артерий можно заподозрить у больных, которые перенесли молниеносный или эпизодический отек легких (особенно если при проведении эхокардиографии отмечается сохраненная функция левого желудочка). Повреждения фиброзно-мышечного характера встречаются в 10% случаев среди женщин в возрасте < 50 лет.

Трудно с точностью определить стеноз почечных артерий при использовании неинвазивных методов исследования. По результатам опубликованных исследований, двойное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная ангиография, сцинтиграфия почек и компьютерная ангиография имели хорошие показатели. Однако позитивная и негативная прогностическая ценность зависит от степени риска и уровня компетентности врачей в клиниках [92]. Исследования негативных результатов подтверждают необходимость дополнительного обследования пациентов с высоким риском определения стеноза и тех, которым противопоказано проведение реваскуляризации. С помощью магнитно-резонансной ангиографии можно определить стеноз, однако специфичность исследования низка, поскольку минимальные повреждения расцениваются как умеренные или значительные [93].

Сахарный диабет. СД и АГ связаны между собой. СД встречается у пациентов с трудно контролируемой АГ. В исследовании ALLHAT СД был предвестником недостаточного контроля АД [5]. В клинических исследованиях определено, что для достижения оптимального АД пациентам с СД следует назначать в среднем 2,8-4,2 антигипертензивных препарата [94]. Прямое влияние резистентности к инсулину на течение АГ неизвестно. Патофизиологическое влияние резистентности к инсулину ухудшает течение АГ в связи с повышением активности симпатической нервной системы, пролиферации гладких миоцитов сосудистой стенки и чрезмерной задержкой натрия.

Оценка и диагностика резистентной АГ

При обследовании пациентов с резистентной АГ следует определить истинную резистентность к лечению, причины ее возникновения, а также подтвердить повреждение органов-мишеней. Контроль соблюдения режима терапии и использование нормальной техники измерения АД поможет исключить псевдорезистентность. В большинстве случаев резистентность к лечению – многофакторное

Диагностика и лечение резистентной АГ

Подтверждение резистентности к лечению

АД > 140/90 мм рт. ст. или 130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД или ХЗП.

Пациенты, которым назначен прием 3 антигипертензивных препаратов и более (в том числе диуретики).

АД на оптимальном уровне, однако больной принимает 4 препарата и более.

Исключение псевдорезистентности

Выяснить, соблюдает ли пациент режим лечения.

Исключить эффект «белого халата» (измерить АД на дому, на работе и амбулаторно).

Определение и модификация образа жизни

Ожирение.

Физическая активность.

Чрезмерное употребление алкоголя.

Повышенное потребление соли.

Прекращение или минимизация влияния некоторых препаратов

Нестероидные противовоспалительные препараты.

Симпатомиметики (противоотечные).

Стимуляторы.

Пероральные контрацептивы.

Лакрица.

Эфедра.

Исследование причин вторичной АГ

Обструктивное апноэ сна (храп, апноэ, дневная сонливость).

Первичный альдостеронизм (повышение соотношения альдостерон/ренин).

ХЗП (КК < 30 мл/мин).

Стеноз почечных артерий (молодые женщины, атеросклероз, ухудшение функции почек).

Феохромоцитома (эпизодическое повышение АД, учащенное сердцебиение, потливость, головная боль).

Синдром Кушинга (луноподобное лицо, абдоминальное ожирение, стрии, ожирение центрального происхождения).

Коарктация аорты (разница в давлении на руках и ногах, систолический шум).

Фармакологическое лечение

Увеличение введения диуретиков (в том числе назначение антагонистов рецепторов минералокортикоидов).

Комбинация препаратов с разным механизмом действия.

Использование петлевых диуретиков у пациентов с ХЗП или у тех, которые принимают вазодилататоры (миноксидил).

Обращение к специалисту

Обращение к специалисту при обнаружении или подозрении на наличие вторичной АГ.

Обращение к специалисту, если АД остается повышенным в течение 6 месяцев, несмотря на проводимое лечение.

Rek_AG.qxd 29.09.2008 12:57 Page 28

состояние, обусловленное наличием ожирения, чрезмерного потребления натрия, обструктивного апноэ сна и ХЗП. Повреждение органов-мишеней (ретинопатия, ХЗП, ГЛЖ) подтверждает диагноз плохо контролируемой АГ и при ХЗП влияет на лечение (на действие некоторых классов препаратов) (130/80 мм рт. ст.) [95].

В истории болезни должны указываться длительность заболевания, тяжесть, прогрессирование, соблюдение режима лечения, реакция на введение препарата (в том числе и побочные эффекты), настоящий прием медикаментов (включая растительные и безрецептурные), симптомы вторичных причин АГ. Дневная сонливость, громкий храп являются признаками обструктивного апноэ сна. Наличие атеросклеротического поражения периферических и коронарных сосудов повышает вероятность возникновения стеноза почечных артерий. Наличие лабильной гипертонии одновременно с учащенным сердцебиением и потливостью предполагает наличие феохромоцитомы.

Контроль соблюдения режима лечения

Соблюдение режима лечения в клинике контролируется самим пациентом. Следует спросить у больного (в произвольной форме), принимает ли он назначенные препараты, знает ли об их побочных эффектах. Родственники могут более объективно оценивать соблюдение режима лечения, однако это следует согласовывать с пациентом.

Объективное обследование

Измерение АД. Применение качественной техники измерения АД очень важно для определения диагноза резистентной АГ. Пациент должен спокойно сидеть, облокотившись на стул, в течение 5 минут перед началом измерения АД. Во время измерения его рука должна находиться на уровне сердца; следует использовать манжетку необходимого размера, чтобы воздухоносный мешок охватывал руку на 80% [11]. Давление необходимо измерять минимум два раза с интервалом в 1 минуту, среднее значение измерений представляется как АД пациента. АД следует аккуратно измерять на обеих руках, и ту, где давление было выше, необходимо использовать для дальнейших измерений. Для определения ортостатических нарушений следует измерять давление в положении лежа и стоя.

Дополнительные методы обследования. Осмотр сетчатки должен выявить наличие и тяжесть ретинопатии. Наличие шумов на сонных артериях, брюшной аорте, бедренной артерии повышает вероятность наличия стеноза почечных артерий. Ослабленный пульс на бедренных артериях или разница между давлением на руке и бедре являются признаками коарктации или патологических изменений аорты. При синдроме Кушинга наблюдается наличие абдоминальных стрий, луноподобное лицо, абдоминальный тип ожирения.

Амбулаторный контроль АД. Наличие эффекта «белого халата» требует измерения АД вне больницы. Это достигается путем его суточного мониторирования. Альтернативой может быть измерение АД на рабочем месте медицинским работником или специальным автоматическим прибором. При его определении самим пациентом необходимо убедиться в исправности прибора для измерения АД. Для пациентов, страдающих ожирением, нет специальных манжеток для определения АД в амбулаторных условиях. В таких случаях рекомендуется использовать приборы для измерения АД на запястье, однако результаты такого измерения могут варьироваться [96, 97].

Наличие эффекта «белого халата» можно предположить у пациентов с резистентной АГ, у которых уровень АД при измерении в клинике гораздо выше, чем вне клиники; у больных с частыми признаками передозировки, ортостатическими нарушениями; у лиц с хронически повышенным АД, но без повреждения органов-мишеней (ГЛЖ, ретинопатия, ХЗП). В таких случаях рекомендуется проведение амбулаторного суточного мониторирования АД. Если измеренное амбулаторно дневное АД > 135/85 мм рт. ст., оно считается повышенным [11]. Если подтвердилось наличие эффекта «белого халата», следует провести амбулаторное измерение АД для назначения оптимального лечения [98].

Биохимические исследования. При наличии резистентной АГ следует определить уровень электролитов (натрий, калий, хлор, бикарбонаты, глюкоза, азот мочевины крови, креатинин), утренний уровень альдостерона в крови, уровень ренина в крови, активность плазменного ренина (для выявления первичного альдостеронизма), провести анализ мочи. Даже при антигипертензивном лечении (кроме приема калийсберегающих диуретиков и антагонистов альдостерона) определение соотношения альдостерон/ренин является эффективным методом выявления первичного альдостеронизма [23, 99]. Однако высокое соотношение имеет низкую специфичность для первичного альдостеронизма, отображает вероятность возникновения АГ с низким содержанием ренина у пациентов с резистентной АГ. Специфичность этого соотношения меняется, если активность плазменного ренина 0,5 нг/мл/ч используется для определения уровня плазменного альдостерона ≥ 15 нг/дл. Высокое соотношение характерно для первичного альдостеронизма, однако требуется проведение последующих анализов для подтверждения диагноза.

Анализ суточной мочи (при естественном питании) помогает определить количество потребляемого натрия и калия, клиренс креатинина (КК) и экскрецию альдостерона. Для проведения этих анализов следует использовать уксусную кислоту для сохранения альдостерона. Если КК не был рассчитан в суточной моче, почечную функцию можно определить с помощью формулы свободной мочи. Измерение суточного выделения с мочой метанефрина и определение его уровня в плазме – эффективные методы выявления пациентов с феохромоцитомой [100].

Неинвазивные методы визуализации. Следует проводить неинвазивные методы получения изображения у пациентов с подозрением на наличие стеноза почечных артерий. К ним относятся молодые пациенты (в основном женщины) с предполагаемой фиброзно-мышечной дисплазией и лица пожилого возраста с атеросклеротическим поражением сосудов. Полученные изображения разнятся в зависимости от учреждения, проводящего исследование, опыта и квалификации медицинского работника. Пациентам с ХЗП следует назначать компьютерную ангиографию (не используется йодсодержащий контраст). При отсутствии подозрений (на основании полученных изображений) не следует проводить диагностическую артериограмму почек. При отсутствии

Rek_AG.qxd 29.09.2008 12:57 Page 29

биохимического подтверждения гормонально-активной опухоли (гиперальдостеронизм, феохромоцитома, синдром Кушинга) нет необходимости проводить компьютерную томографию абдоминальной области.

Рекомендации по лечению резистентной АГ

Резистентная АГ – многофакторное заболевание. Терапия направлена на определение и изменение факторов образа жизни, которые влияют на резистентность к лечению, определение диагноза, назначение лечения вторичных причин АГ, использование эффективных режимов. Следует рекомендовать изменение образа жизни (уменьшение массы тела), регулярные физические упражнения, употребление богатых клетчаткой продуктов с низким содержанием соли и жира, уменьшение употребления алкоголя. Необходимо назначить лечение обструктивного апноэ сна.

Максимальное соблюдение режима лечения

Соблюдение режима лечения затрудняется в связи с увеличением количества принимаемых таблеток, усложнением назначения и высокой стоимостью препаратов. Лечение можно упростить путем назначения комбинации препаратов длительного действия, что позволит уменьшить количество таблеток и принимать их однократно. Соблюдение режима также можно лучше контролировать при более частом посещении клиники и измерении АД амбулаторно [101, 102]. При разработке схемы лечения необходимо участие смежных специалистов (диетологов, реабилитологов и т. д.) [103]. Пациентам следует рекомендовать вести дневник для контроля соблюдения режима лечения, а родственникам – следить за изменениями их образа жизни.

Немедикаментозная терапия

Контроль веса. Снижение веса значительно влияет на уровень АД и способствует уменьшению количества принимаемых таблеток. Последние исследования показали, что уменьшение веса на 10 кг связано со снижением уровня САД на 6 мм рт. ст., ДАД – на 4,2 мм рт. ст. [104]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал, что уменьшение веса способствует снижению ДАД при приеме антигипертензивных препаратов [105]. Хотя сбросить лишний вес очень трудно и еще тяжелее поддерживать его на определенном уровне, следует убеждать пациентов с резистентной АГ избавляться от лишних килограммов.

Ограничение употребления соли. При ограничении употребления соли отмечается снижение САД и ДАД на 5-10 и 2-6 мм рт. ст. соответственно [106, 107]. Это преимущество особенно отмечается среди афроамериканцев и пациентов пожилого возраста [107]. Влияние ограниченного употребления соли на течение резистентной АГ специально не определялось. При ограничении употребления соли среди пациентов, которые принимают иАПФ и гидрохлоротиазид, в течение месяца САД и ДАД снижается на 9 и 8 мм рт. ст. соответственно [108]. Рекомендуется уменьшить количество суточного потребления натрия хлорида до 100 мэкв.

Ограничение употребления алкоголя. Отказ от употребления алкоголя улучшает контроль АД. Ежедневный прием алкоголя должен быть ограничен напитками, содержащими 35 мл этанола (850 мл пива, 350 мл вина, 100 мл ликера), для мужчин и 17 мл этанола (425 мл пива, 175 мл вина, 50 мл ликера) – для женщин [95].

Физическая нагрузка. На фоне повышенной физической активности в течение 16 недель у афроамериканцев с острой формой АГ отмечалось снижение уровня САД и ДАД. Снижение ДАД сохранялось после физических упражнений на протяжении 32 недель, даже после отмены некоторых антигипертензивных препаратов. При проведении метаанализа исследователи отметили, что у пациентов с АГ и нормальным АД, которые регулярно занимались физическими упражнениями, САД снизилось на 4 мм рт. ст., ДАД – на 3 мм рт. ст. [110]. Следует способствовать повышению физической активности среди больных с резистентной АГ (упражнения в течение 30 минут каждый день).

Рекомендации по рациону питания. Рекомендуется употреблять в пищу много фруктов и овощей, продуктов с низким содержанием насыщенных жиров, богатых калием, магнием и кальцием (DASH-диета), что способствует снижению уровня САД и ДАД на 11,4 и 5,5 мм рт. ст. соответственно [111]. Эффективность данной диеты не наблюдалась у пациентов с резистентной АГ, однако было замечено снижение АД.

Лечение причин вторичной АГ

При диагностировании первичного альдостеронизма, синдрома Кушинга, феохромоцитомы назначается терапия, характерная для каждого заболевания. Для эффективного лечения данных заболеваний следует обратиться к специалистам.

Лечение обструктивного апноэ сна. Назначение продолжительной вентиляции с положительным давлением в дыхательных путях (CPAP) улучшает АД, однако результаты данного лечения разнятся. В контролируемом исследовании пациентам с нормальным АД и АГ в течение 9 недель назначали CPAP (5,5 часов ночью), в результате суточное САД и ДАД снизились на 10,3 и 9,5 мм рт. ст. соответственно [112]. В неконтролируемом исследовании 11 больным с резистентной АГ в ночное и дневное время проводили CPAP – САД снизилось на 14,4 и 9,3 мм рт. ст. соответственно, ДАД в ночное время – на 7,8 мм рт. ст. [113]. В среднем вентиляцию проводили в течение 4,2 часов ночью. Однако значительное снижение АД в этих двух исследованиях должно быть согласовано с результатами других исследований, в которых также наблюдался положительный эффект CPAP [114, 115]. При пересмотре всех рандомизированных исследований по изучению влияния CPAP было обнаружено, что данное лечение снижает АД, особенно у пациентов, страдающих острым ночным апноэ, и у тех, которые уже получают антигипертензивное лечение [116].

Лечение стеноза почечных артерий. Ангиопластика фиброзно-мышечных нарушений имеет много преимуществ, поэтому является лечением выбора при АГ [117]. У 20% больных в течение первого года может возникнуть рестеноз. Проведение эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов является спорным. Для больных с доброкачественной и резистентной формой АГ относительные преимущества проведения интенсивной терапии или ангиопластики

Rek_AG.qxd 29.09.2008 12:57 Page 30

определены не были [118]. Плохо контролируемая АГ повышает риск развития сердечно-сосудистых событий, поэтому если медикаментозное лечение не было успешным, следует проводить ангиопластику (с/без стентирования). Эти данные получены по результатам исследования CORAL, в котором определяли, может ли чрескожное вмешательство и медикаментозная терапия (по сравнению только с медикаментозным лечением) уменьшить частоту сердечно-сосудистых событий при стенозе почечных артерий. Результаты исследования не показали каких-либо преимуществ в подобных методах лечения стеноза почечных артерий [119]. Однако если при проведении медикаментозной терапии АД плохо контролируется, рекомендуется проведение реваскуляризации.

Медикаментозное лечение

Пересмотр применяемых схем лечения. У пациентов с резистентной АГ следует избегать назначения препаратов, которые могут пагубно влиять на АД (НПВП). Однако, если это невозможно, следует принимать минимальную эффективную дозу и затем снижать ее, если это возможно. При первичном назначении этих препаратов следует внимательно контролировать уровень АД, чтобы вовремя начать антигипертензивное лечение.

Как и другие ненаркотические анальгетики, ацетаминофен повышает риск развития АГ [33], однако по сравнению с ибупрофеном он значительно реже ухудшает состояние пациентов [35]. Поэтому пациентам с резистентной формой АГ в случае необходимости следует назначать ацетаминофен.

Диуретики. При оценке пациентов с резистентной АГ, которые обращались в специализированные клиники, выявлено, что резистентность к лечению частично возникала в связи с назначением недостаточных доз диуретиков или их передозировкой. После измерения сердечного выброса, сосудистого сопротивления и внутрисосудистого объема в клинике Мейо исследователи обнаружили, что у некоторых пациентов увеличение объема была причиной их резистентности к терапии [120]. Контроль АД улучшился при назначении больших доз диуретиков. При ретроспективном анализе больных было обнаружено, что недостаточный контроль АД связан с использованием неоптимального режима лечения. Контроль АД можно улучшить путем назначения диуретиков, увеличения их доз или изменения их класса (при учете почечной функции) [16]. В другом исследовании было продемонстрировано, что повышенный диурез (с помощью введения фуросемида) значительно снизил АД у 12 пациентов пожилого возраста с неконтролируемой АГ [121].

Данные исследования демонстрируют, что у больных с резистентной АГ часто наблюдается увеличение объема, которое влияет на резистентность к лечению, поэтому диуретики необходимы для того, чтобы улучшить контроль АД. У многих пациентов использование тиазидных диуретиков длительного действия является эффективным. При слепом сравнении гидрохлоротиазида в дозе 50 мг и хлорталидона по 25 мг ежедневно было зафиксировано снижение АД (наибольшая разница отмечалась ночью) [122]. Согласно результатам данного исследования, рекомендуется назначать хлорталидон пациентам с резистентной АГ [4, 123-125]. В отличие от гидрохлоротиазида, хлорталидон можно использовать только в некоторых комбинациях. Пациентам с ХЗП (КК < 30 мл/мин) следует назначать петлевые диуретики для поддержания необходимого объема и улучшения контроля АД. Фуросемид является диуретиком короткого действия и его следует вводить два раза в день. Альтернативой может быть использование другого петлевого диуретика длительного действия – торасемида.

Комбинации препаратов. Большое количество исследований продемонстрировало, что использование комбинации двух антигипертензивных препаратов разных классов имеет свои преимущества. Одним из препаратов должен быть тиазидный диуретик, который значительно снижает АД, в комбинации с другим антигипертензивным средством. Было проведено исследование лечения одним препаратом, в котором пациентам сначала назначали одно антигипертензивное средство (тиазидные диуретики, иАПФ, β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, агонисты α-адренорецепторов), затем – еще один препарат. Если ДАД не снижалось, первый препарат меняли. Комбинация с тиазидным диуретиком была наиболее эффективной [126].

Кроме исследований эффективности комбинации двух препаратов, существуют лишь некоторые данные об эффективности сочетания трех медикаментов и более. Поэтому рекомендации по проведению лечения комбинацией большого количества препаратов эмпиричны и несистематичны. Следует продолжать сочетать препараты с разным механизмом действия. В данном случае назначение трех препаратов, таких как иАПФ или БРА, блокатора кальциевых каналов и тиазидного диуретка, является эффективным и хорошо переносится. При данном режиме лечения можно принимать две таблетки (комбинации препаратов с фиксированной дозировкой).

Хотя β-антагонисты назначают в случаях заболевания коронарных сосудов или застойной сердечной недостаточности, комбинация α- и β-блокаторов может быть эффективной для лечения АГ (однако отсутствует информация о максимальных дозах) [127]. Последние исследования продемонстрировали преимущества назначения антагонистов альдостерона у пациентов с неконтролируемым АД. Препараты центрального действия также эффективны при лечении АГ, однако существуют побочные эффекты, и недостаточно данных о применении этих средств. Использование вазодилататоров (гидралазин и миноксидил) также эффективно в высоких дозировках, однако существуют побочные эффекты. При использовании миноксидила возникает рефлекторное учащение частоты сердечных сокращений и задержка жидкости, поэтому его следует назначать одновременно с β-блокаторами и петлевыми диуретиками.

Назначение комбинации трех препаратов и более следует рассматривать в каждом отдельном случае, принимая в расчет предыдущий прием средств, наличие побочных эффектов, сопутствующие факторы (ХЗП, СД), финансовые возможности пациента. В данных случаях нельзя стандартизировать рекомендации по проведению лечения.

Трудности проведения контроля АД привели к разработке алгоритмов лечения с использованием одного препарата или их комбинации [128-130]. Данные алгоритмы основываются на наличии или отсутствии увеличенного объема (снижения уровня ренина). Уровень ренина рекомендуется измерять немедленно. Эти алгоритмы не были подтверждены в исследованиях, поэтому данные рекомендации имеют эмпирический характер.

Rek_AG.qxd 29.09.2008 12:57 Page 31

ЗАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"

ІНДОПРЕС

Сульфаніламідний діуретик, похідне індолів

- **Виявляє помірну діуретичну дію**
- **Антигіпертензивний ефект проявляється лише при початково підвищеному артеріальному тиску і посилюється при тривалому систематичному прийомі**
- **Не чинить негативного впливу на ліпідний та вуглеводний обмін**

Показання до застосування:

- **артеріальна гіпертензія, серцева недостатність (в комбінації з іншими препаратами)**

Р. с. № UA/2153/01/01 от 19.11.2004

Україна, 03134, Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23 (консультації); (044) 402-76-36 (збут)

WWW.BHFZ.COM.UA

Rek_AG.qxd 29.09.2008 12:57 Page 32

Последние исследования показали, что комбинированное использование иАПФ и БРА или дигидропиридиновых и негидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов имеет преимущества перед назначением монотерапии другими препаратами [131, 132]. Однако в данных исследованиях не использовались максимальные дозировки, поэтому нельзя определить, является ли снижение АД специфичным для такой комбинации групп препаратов или же это просто эффект разведения. В связи с этим еще рано рекомендовать применение антигипертензивных препаратов одного класса. Эта рекомендация подтверждена данными последних исследований, в которых у пациентов отмечалась неконтролируемая АГ при приеме БРА. В данном исследовании назначение диуретиков или блокаторов кальциевых каналов было гораздо более эффективным, чем назначение иАПФ [133].

Антагонисты рецепторов минералокортикоидов. Многие исследования по изучению первичного альдостеронизма при АГ при использовании антагонистов рецепторов минералокортикоидов (совместно с другими препаратами) продемонстрировали значительный антигипертензивный эффект. При исследовании 76 пациентов с плохо контролируемым АД при назначении спиронолактона (12,5-50 мг ежедневно) отмечалось снижение САД на 25 мм рт. ст., ДАД – на 12 мм рт. ст. [134]. В этом исследовании пациенты принимали четыре препарата (диуретики, иАПФ или БРА). Следует отметить, что снижение уровня альдостерона, суточного уровня альдостерона, изменение активности ренина, изменение соотношения альдостерона и ренина не предшествовали снижению АД. Эти результаты сходны с результатами предыдущих исследований, в которых при использовании спиронолактона наблюдалось снижение САД на 24 мм рт. ст., ДАД – на 10 мм рт. ст. (у пациентов с неконтролируемым АД – как дополнение к уже назначенному антигипертензивному лечению) [135]. У таких больных лечение включало в себя прием иАПФ или БРА и диуретиков.

Амилорид действует на натриевые каналы эпителия в дистальном отделе собирательной трубочки как непрямой антагонист альдостерона. В исследовании принимали участие 38 пациентов с АГ с низким содержанием ренина. При назначении определенных комбинаций препаратов АГ оставалась неконтролируемой, замена диуретика комбинацией амилорида в дозе 2,5 мг и гидрохлоротиазида по 25 мг ежедневно вызвала снижение САД и ДАД на 31 и 15 мм рт. ст. соответственно [61]. У 26 больных, у которых дозу амилорида и гидрохлоротиазида увеличили в два раза, отмечалось дополнительное снижение САД и ДАД на 11 и 4 мм рт. ст. соответственно.

При проведении слепого сравнения пациентов с неконтролируемым АД, которые принимали диуретики (тиазидный – в 92% случаев, петлевой – в 8% случаев) и блокаторы кальциевых каналов, была назначена дополнительная терапия амилоридом (10 мг) и спиронолактоном (25 мг) или их комбинацией [136]. Среднее снижение САД и ДАД по сравнению с плацебо составило 12,2 и 4,8 мм рт. ст. соответственно при приеме амилорида, 7,3 и 3,3 мм рт. ст. – спиронолактона, 14,1 и 5,1 мм рт. ст. – комбинации препаратов. Так, оба препарата снижают АД, однако амилорид более эффективный. Прием амилорида связан со значительным повышением активности ренина в плазме крови по сравнению с спиронолактоном. Учитывая это, при продолжительном титровании можно достичь дополнительного снижения АД.

Данные препараты безопасны и хорошо переносятся. Наиболее частым побочным эффектом при приеме спиронолактона является болезненность груди, ее увеличение, особенно у мужчин. Гиперкалиемия нехарактерна для этих препаратов, однако может возникнуть, поэтому следует тщательно контролировать содержание электролитов в плазме. Риск развития гиперкалиемии высок среди лиц пожилого возраста, пациентов с СД и ХЗП, или при дополнительном назначении иАПФ, БРА и НПВП. Механизм блокады рецепторов минералокортикоидов при лечении резистентной АГ вызывает больший диурез, чем тиазидные диуретики, однако нет подтверждения данного эффекта.

Режимы медикаментозной терапии. Последний единовременный анализ амбулаторного контроля АД продемонстрировал, что у пациентов, которые принимали антигипертензивные препараты перед сном, АД было ниже (более низкий уровень САД и ДАД ночью) [18]. Последнее обстоятельство очень важно, потому что, согласно результатам последних исследований, уровень АД в ночное время влияет на риск развития сердечно-сосудистых событий [137, 138]. Возможно, ежедневный двукратный прием антигипертензивных препаратов поможет лучше контролировать уровень АД. Данное преимущество может нивелироваться при несоблюдении режима лечения, связанного с неудобством приема или высокой стоимостью препаратов.

Специалисты по АГ

По результатам последних исследований обнаружено, что у пациентов с резистентной АГ, которые обратились к специалисту, течение АГ было более благоприятное. При ретроспективной оценке пациентов с резистентной АГ, обратившихся за помощью в специализированную клинику, выявлено, что уровень АД снизился на 18/9 мм рт. ст. за первый год, а уровень контроля повысился с 18 до 52% [139]. При другом ретроспективном анализе контроль АД на уровне 140/90 мм рт. ст. был достигнут у 53% пациентов с резистентной АГ [16].

Если есть подозрение на наличие причин вторичной АГ, следует обратиться к соответствующему специалисту. Если причины вторичной АГ отсутствуют, однако АД остается повышенным в течение 6 месяцев, несмотря на проводимое лечение, следует повторно обратиться к специалисту по АГ.

Контролируемая резистентная АГ

Если для контроля уровня АД пациент принимает 4 антигипертензивных препарата и более, АГ считается резистентной к лечению. Необходимость приема такого количества медикаментов может быть связана с наличием вторичной АГ, и следует проводить соответствующие диагностические исследования. Решение о коррекции лечения необходимо принимать в каждом отдельном случае: поддерживать уровень АД при назначении меньшего количества препаратов или использовать режим терапии, которая снижает вероятность развития побочных эффектов. В данном случае следует спросить мнение пациента.

Полный текст документа
читайте на сайте http://www.americanheart.org
Список литературы находится в редакции.

Lvov.qxd 29.09.2008 12:58 Page 33

Українська науково-практична конференція «Реконструкція клапанів серця»

Хірургічне лікування серцевих вад сьогодні є одним з найпоширеніших оперативних втручань у кардіохірургії. Незважаючи на це, існує дуже невелика кількість типів реконструктивних методів лікування, які дозволяють зберігати анатомічні елементи і при цьому покращують функцію серця, що сприяє швидшій реабілітації хворих.

Українська науково-практична конференція «Реконструкція клапанів серця» відбулася 26-27 червня цього року у Львові на базі центру серцевої хірургії, керівником якого є доцент Л. Кулик, за участю відомих фахівців у кардіохірургічній галузі професорів А. Калангоса (Женева), М. Зембала (Забже), М. Войталіка (Познань).

Хотілося б одразу без ліричних відступів перейти до сухого викладення подій конференції, але це неможливо, оскільки йдеться про таке чудове місто, як Львів. Привітні люди, старовинні фасади і вулички міста: все це надихає на прекрасну творчу атмосферу. Треба зазначити, що незважаючи на повільність, місто живе доволі чітким розпланованим ритмом. І в цьому русі визначається сучасність, в якій є місце всьому новому, що може сприяти розвитку не тільки на місцевому рівні.

Повертаючись до огляду конференції, слід відмітити, що, незважаючи на обмежену кількість учасників, вона проводилася на доволі високому міжнародному рівні. Цей захід навіть важко назвати конференцією у звичному для нас розумінні цього слова, більше

відповідає термін «інтерактивне спілкування» між головуючим, доповідачем та аудиторією, і головне, що високий рівень технічного забезпечення дозволяв це робити. Здивувало те, що хоча офіційною мовою конференції була українська, більшість дискусій проводилась англійською і майже всі розуміли один одного.

Усі доповіді були присвячені новітнім технологіям анулопластики. Відомо, що останню почали проводити, починаючи з 1968 р., коли A. Carpentier вперше зробив операцію зі вживлення жорсткого протезного кільця

Lvov.qxd 29.09.2008 12:58 Page 34

в серце людини. Технологія проведення анулопластики протягом часу суттєво змінювалася, пройшовши шлях від плаского жорсткого кільця до гнучкого і напівжорсткого. Сьогодні існує велика кількість кілець для анулопластики, але вони відповідають тільки вимогам для лікування дорослих пацієнтів. Конструктивні недоліки (не враховували розміри клапанів у дитини) та відсутність невеликих розмірів (менше 26) часто призводили до того, що під час проведення оперативних втручань у дітей нерідко виникали ускладнення у вигляді стенозуючого ефекту у зростаючої дитини, який прогресував з часом. J. Chachques et al. 1990 р. запропонували використовувати в педіатричній практиці кільця, вкриті поліефірною оболонкою, які згодом розсмоктувалися.

Тому головним чином здатне до біодеградування кільце було розроблене і запропоноване для лікування спочатку специфічно в педіатричній практиці. У подальшому хірурги, побачивши потенційні переваги застосування таких матеріалів, почали використовувати їх і у дорослих пацієнтів. На конференції були представлені результати досліджень з ефективного застосування матеріалів нового покоління для анулопластики.

В перший день була проведена теоретична підготовка, під час якої професор А. Калангос розповів про застосування унікального біодеградуючого кільця для анулопластики, який розташовують у пошкодженому кільці клапана для корекції дилатації і ремоделювання його форми разом з репарацією клапана, що значно покращує змикання між його листками під час систоли. Кільця були розроблені для виконання мітральної та тристулкової анулопластики. В доповіді були продемонстровані результати експериментального дослідження на 20 поросятах *in vivo* і клінічного, проведеного у 13 центрах з 2003 по 2004 рр. за участю 50 пацієнтів, середній вік яких становив 30,6 років, середня тривалість спостереження – 8 місяців. У доповіді були представлені всі позитивні та можливі негативні наслідки проведення подібних оперативних втручань. Також наводилися чіткі статистичні дані про ефективність техніки анулопластики та основні моменти методики проведення. По закінченню доповіді у лікарів виникло багато запитань з приводу доцільності проведення подібних оперативних втручань, виникнення пізніх ускладнень і подальшого терапевтичного ведення хворих.

М. Войталік з Польщі доповів про результати великого дослідження з використанням анулопластики в лікуванні недостатності трикуспідального клапана. Були представлені результати ефективного застосування новітніх матеріалів, а саме кільця, здатного до біодеградування моделі TR.

Із доповідями виступали також і українські спеціалісти. Так, професор Ю.А. Іванів доповів про діагностичні моменти розпізнавання мітральних вад серця за допомогою ЕхоКГ та основні критерії до оперативних втручань при даних патологічних станах.

Другого дня на конференції проводилася пряма телетрансляція двох опрацій на серці: пластика мітрального клапана і пластика трикуспідального клапана при аномалії Епштейна. Між операційною та аудиторією було налаштовано прямий візуальний та аудіоконтакт. Оперативні втручання проводилися під керівництвом професора А. Калангоса з коментарем доцента Л. Кулика. У багатьох кардіохірургів виникало багато запитань з техніки проведення операцій, які вони могли одразу ж вирішувати.

Підбиваючи підсумки, необхідно зазначити велику значимість для практичних лікарів подібних конференцій. Вони дозволяють не тільки проводити теоретичну підготовку лікарів, а й поглиблювати практичні навики, покращувати взаєморозуміння між спеціалістами та відкривати новий простір для подальшого удосконалення оперативних втручань.

Lvov.qxd 29.09.2008 12:58 Page 35

Про нові концепції в кардіохірургії розповів професор А. Калангос, Центр кардіохірургії, Женева, Швейцарія

– Чи є достатнім рівень забезпечення лікарень і кваліфікація лікарів в Україні для масового застосування анулопластики з використання біодеградуючого кільця?

– Усі оперативні втручання з використанням анулопластики можна розділити на дві великі категорії: проведення операції у дорослих та в педіатричній практиці.

Що стосується дорослих, то в більшості випадків труднощі під час виконання операції повязані зі станом процесів кровообігу у самого хворого, і тут існують чіткі показання та протипоказання, які дозволяють відбирати пацієнтів на певному досить ранньому етапі, і проблем щодо застосування кілець з технічного боку та кваліфікації лікарів майже немає. Тоді як у дітей рівень складності втручання значно підвищується, зважаючи на те, що можливі ускладнення беспосередньо під час операції. Також часто ці операції необхідно проводити вже в перші дні, а то і години після народження дитини, і завжди слід враховувати процеси зростання організму дитини та пов'язану з цим перебудову анатомічних структур та зміну фізіологічних процесів, що звичайно потребує додаткової апаратури для проведення подібних оперативних втручань та подальшого моніторингу пацієнтів. Враховуючи все це, в Україні необхідно впроваджувати комплексні програми, кінцевою метою яких мають бути операції з трансплантації серця, а анулопластика є першим кроком підготовки до них. Програми повинні проходити у співробітництві із закордонними центрами, які вже мають великий досвід роботи у цьому напрямку і можуть надавати підтримку лікарям у плані їх підготовки та підвищення кваліфікації.

– Методика анулопластики з використанням кільця, здатного до біодеградування, є доволі ефективною, особливо на ранніх етапах патологічного процесу, але чи існують інші альтернативні методи лікування клапанної патології у дорослих і в чому полягають переваги саме анулопластики?

– В Україні сьогодні альтернативних варіантів не існує. Операції, які проводяться, дозволяють виконувати тільки імплантацію штучного клапана і біологічних матеріалів, які показані на етапі значного ураження клапанного апарата серця. Необхідно також враховувати, що зважаючи на інтенсивні обмінні процеси у дітей, біологічні клапанні матеріали їм взагалі протипоказані. Загалом у світі існують різні варіанти анулопластики, які дозволяють відновлювати клапан зі збереженням тканин. Проте вони мають певні обмеження: відсутність матеріалів невеликих розмірів (менших 26), необхідність проведення антикоагулянтної терапії протягом трьох місяців після операції, кільце неможливо встановити в ділянку перегородки, значна тривалість процедури імплантації. Тоді як при застосуванні унікального біодеградуючого кільця існує широкий вибір кілець різних розмірів та можливість уникнення тривалої післяопераційної антикоагулянтної терапії у пацієнтів із синусовим ритмом. При їх застосуванні не порушується нормальне зростання та розвиток клапана у дітей, значно зменшується ризик розвитку місцевих інфекцій, оскільки синтетичні матеріали не імплантуються, значно скорочується час знаходження в організмі аортального затиску або аортально-коронарного шунта. Сама процедура оперативного втручання не дуже складна, що дозволяє швидко освоїти методику і техніку імплантації.

– Наскільки доступні оперативні втручання із застосуванням біодеградуючого кільця для пересічного українця?

– Враховуючи відсутність інших альтернатив, застосування унікального біодеградуючого кільця для анулопластики є найбільш доступним оперативним втручанням для більшості громадян України. Звичайно, треба враховувати те, що сама по собі операція є проміжним етапом до трансплантації серця, а для цього необхідні зовсім інші підходи, які вимагають застосування високотехнологічних методик лікування. Для їх запровадження необхідна безпосередня участь держави, яка зможе надійно забезпечити висококваліфіковану допомогу пацієнтам, що в подальшому значно зменшить витрати на лікування, оскільки знизиться рівень інвалідизації. У більшості випадків пацієнти вже за тиждень повертаються до звичайного способу життя, їм не потрібна тривала антикоагулянтна терапія, ризик виникнення аритмій та інших ускладнень значно менший, ніж при інших видах втручань, що також впливає на якість життя та витрати на лікування.

– В яких країнах вже застосовують методику анулопластики з біодеградуючим кільцем, скільки років, і чи можна вже говорити про довгострокові результати цих оперативних втручань?

– Ця методика була розроблена та почала ефективно застосовуватися в Швейцарській кардіохірургічній клініці 5 років тому. За цей період вона була досліджена у 13 провідних міжнародних центрах, результати цих досліджень були представлені на конференціях Європейської асоціації кардіоторакальної хірургії та Європейської спілки торакальних хірургів, після чого методика стала застосовуватися більш ніж у 20 країнах світу. Найближчим сусідом України, де активно застосовують унікальне біодеградуюче кільце, є Польща. Польські кардіохірурги вже доволі давно освоїли цю методику і накопичили велику базу даних.

– Які, на ваш погляд, існують перспективи розвитку кардіохірургії?

– По-перше, ми повинні підсумувати накопичений досвід і зробити висновки для подальшого удосконалення вже існуючих методик оперативного лікування.

По-друге, в хірургічне лікування необхідно вводити нові технології, які можуть допомогти зберегти та відновити нормальні фізіологічні процеси в уражених патологічним процесом органах і тканинах.

По-третє, необхідно вдосконалювати систему надання кардіохірургічної допомоги, особливо це стосується таких країн, як Україна.

Підготував В.І. Савченко.

AG_ber.qxd 29.09.2008 12:58 Page 36

КОРИНФАР® УНО 40

нифедипин модифицированного высвобождения

Круглосуточная эффективность

- **Эффективно контролирует артериальное давление в течение суток [1]**
- **Увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов со стенокардией [2]**
- **Однократный прием в сутки [3]**

1. Shimoyama M., Hiroshi O., Shin-ichi Taceda et al. Curr Ther Res, 2001 62(11) P. 733-782
2. Brodenfeldt R., Kleinbloesem C., Bucher B. et al. Munch-med-wohenschr, 139/3, 1997. P. 28–32
3. Інструкція для медичного застосування препарату Коринфар® уно 40

PLIVA cardio

Представительство компании «Плива Хрватска д.о.о.» в Украине:
01042, Киев, ул. Патриса Лумумбы, 15, офис 12–13
Тел.: (044) 247-40-25, 247-40-26, 247-40-27; тел./факс: (044) 522-92-32
E-mail: kiev@pliva.com.ua; http://www.pliva.com.ua

AG_ber.qxd 29.09.2008 12:58 Page 37

И.М. Меллина, Л.Б. Гутман, А.А. Гудыменко, Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», г. Киев

Современные подходы и выбор оптимальной тактики лечения беременных с гипертонической болезнью

Артериальная гипертензия (АГ) у беременных остается основной причиной материнской и детской перинатальной заболеваемости и смертности как в развитых, так и в развивающихся странах [18, 20, 23, 31, 32, 34].

Согласно современным представлениям, повышенным артериальным давлением (АД) у беременных, также как и в целом у взрослых, считают повышение систолического АД (САД) до 140 мм рт. ст. и выше и/или диастолического АД (ДАД) до 90 мм рт. ст. и выше [23]. Диагноз АГ у беременных устанавливается при повышении АД до 140 и/или ≥ 90 мм рт. ст. при двух отдельных его измерениях с интервалом не менее 4 часов или при повышении АД до 160/110 мм рт. ст. однократно. При определении АД придерживаются общепринятых правил [2, 23].

У беременных различают, прежде всего, две группы состояний, сопровождающихся повышением АД. Это АГ, предшествующая беременности, то есть АГ, на фоне которой беременность развивается, и АГ, обусловленная беременностью, являющаяся проявлением осложнения беременности, именуемого поздний гестоз. Классификация гипертензивных расстройств у беременных представлена в таблице 1. Настоящая публикация посвящена вопросам гипертонической болезни (ГБ) у беременных.

Эпидемиологические исследования, проведенные в Украине, свидетельствуют о достаточно большой распространенности АГ у женщин детородного возраста [3]. Частота ГБ у беременных составляет 3,5% [9].

Вынашивание беременности на фоне ГБ сопровождается большим количеством осложнений, среди которых наиболее часты сочетанная преэклампсия, невынашивание беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, угроза дистресса плода и задержка его внутриутробного роста; высокими являются показатели детской перинатальной заболеваемости и смертности [8, 12, 15, 18, 20, 31, 32, 34].

Наиболее частым характерным осложнением беременности у женщин с ГБ является сочетанная преэклампсия. Клинически она характеризуется еще большим повышением АД, которое крайне плохо поддается терапии, а также вовлечением в процесс почек. У трети больных это осложнение протекает в тяжелой форме, развивается рано. Оно представляет значительную опасность для здоровья и жизни матери, оказывает крайне негативное воздействие на будущего ребенка [8, 34]. Чем выше степень тяжести ГБ, тем чаще присоединяется преэклампсия, в том числе тяжелая и ранняя [8, 15]. Учитывая это, важной задачей терапевтов, кардиологов и семейных врачей является как можно более раннее выявление АГ у женщин детородного возраста и их оздоровление до наступления беременности.

Существенное значение в улучшении исходов беременности для матери и ребенка имеет проведение лечебно-профилактических мероприятий у женщин, страдающих ГБ, в период беременности. Для предотвращения прогрессирования заболевания и развития его осложнений у матери, обеспечения нормального развития плода и рождения здорового ребенка ведущая роль принадлежит снижению риска развития сочетанной преэклампсии, особенно ранних и тяжелых ее форм.

Немедикаментозное лечение

Основа терапии у всех беременных с ГБ – немедикаментозное лечение. Взгляды различных специалистов по этому вопросу совпадают. Необходимы: щадящий режим (максимальное ограничение стрессовых ситуаций, правильная организация режима труда и отдыха, ограничение физических, умственных и эмоциональных перегрузок, достаточный нормальный сон) и полноценное питание. При этом значительное ограничение поваренной соли не требуется. Не следует также бороться с избытком массы тела во время беременности [23]. Этим следует заниматься до наступления беременности или после завершения грудного вскармливания.

Таблица 1. Классификация гипертензивных расстройств у беременных

Терминология	Определение
АГ, предшествующая беременности	АГ, наблюдающаяся до беременности или выявленная до 20 недель беременности
Первичная АГ, или ГБ	АГ, не связанная с какой-либо известной причиной
Вторичная АГ	АГ, являющаяся следствием поражения тех или иных органов
АГ, обусловленная беременностью	АГ, возникшая после 20 недель беременности
Гестационная гипертензия	АГ, не сопровождающаяся протеинурией (< 0,3 г/л) и/или выраженными отеками
Преэклампсия	АГ в сочетании с протеинурией и/или выраженными отеками
Эклампсия	Судорожный припадок (припадки) в результате гипертензивной энцефалопатии
Сочетанная преэклампсия	Присоединение преэклампсии у женщин с АГ, предшествующей беременности
Гипертензия неуточненная	АГ, выявленная после 20 недель беременности при отсутствии информации об АД до 20 недель беременности

AG_ber.qxd 29.09.2008 12:58 Page 38

Антигипертензивная терапия

Исследования, проводимые за рубежом, указывают на то, что назначение антигипертензивных препаратов не влияет на исход беременности для матери и ребенка. Так, в метаанализе E. Abalos et al. [14], опубликованном в 2008 г., в котором было проанализировано 28 исследований, включавших 4 282 женщины, были изучены исходы беременности у больных с мягкой и умеренной АГ, получавших или не получавших антигипертензивные средства. Установлено, что применение антигипертензивной терапии наполовину снижает риск развития тяжелой АГ, но не влияет на возникновение преэклампсии, преждевременных родов, рождение маловесных детей, неонатальные потери и прочее.

В настоящее время в мире проводится масштабное многоцентровое исследование The Control of Hypertension in Pregnancy Study (CHIPS), в котором предпринимается попытка решить проблему, ответив на вопрос, до какого уровня целесообразно снижать повышенное АД во время беременности. Для этого проводится сравнение исходов беременности у женщин с мягкой и умеренной АГ в зависимости от выраженности снижения ДАД: до 85 или 100 мм рт. ст. Первые его результаты (Pilot Trial, 2007) оказались неутешительными – не получено достоверных различий в количестве случаев возникновения тяжелой АГ, протеинурии, серьезных материнских осложнений, преждевременных родов, тяжелых перинатальных нарушений, а также различий в массе новорожденных [29].

Вместе с тем, исследования, проведенные нами еще в предыдущие годы, использование их результатов в течение многих лет в клинической практике дают основание считать, что существенное улучшение исходов беременности у женщин с ГБ возможно с помощью патогенетического подхода к проведению антигипертензивного лечения [7].

Установлено, что в возникновении сочетанной преэклампсии, нарушений состояния плода у беременных с ГБ большое значение имеют изменения центральной гемодинамики, свойственные этой категории больных. Они характеризуются значительным снижением минутного объема крови (МО) и выраженным повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), что и приводит к высокому АД. С учетом этого, целью антигипертензивной терапии у беременных с ГБ является не столько снижение АД, сколько нормализация параметров центрального кровообращения: снижение ОПСС и обеспечение нормального для беременных МО. Это влечет за собой снижение или нормализацию АД.

Реализация такого подхода к антигипертензивной терапии у беременных с ГБ осуществляется путем проведения тщательного контроля показателей центрального кровообращения в динамике беременности и лечения у каждой больной, использования антигипертензивных препаратов с вазодилатирующим эффектом, а при необходимости – средств, увеличивающих объем циркулирующей крови (ОЦК) и улучшающих микроциркуляцию. Применение такого подхода к антигипертензивной терапии у беременных с ГБ позволяет уменьшить число случаев преэклампсии в целом в 1,7 раза, преэклампсии тяжелой – в 4,2 раза, преэклампсии тяжелой, развившейся до 28 недель беременности, – в 8,9 раза, перинатальные потери – в 3,3 раза [7].

Уровни АД, при которых показана антигипертензивная терапия

Многие исследователи считают, что при АГ 1-й степени (точнее при АД < 150/95 мм рт. ст.) антигипертензивное лечение, как правило, не показано. При АГ 3-й степени такая терапия необходима. Обычно проводят антигипертензивное лечение и при АГ 2-й степени, хотя вопрос о его целесообразности продолжает обсуждаться [23].

По данным наблюдений, у беременных с АГ 1-й степени параметры гемодинамики в большинстве случаев нарушены мало, поэтому проведение антигипертензивного лечения не требуется. При АГ 2-3-й степени изменения показателей центрального кровообращения выраженные. Такие больные нуждаются в антигипертензивной терапии с использованием, в первую очередь, вазодилатирующих препаратов. Принимая во внимание то, что ни одно из антигипертензивных средств не является абсолютно безопасным для эмбриона и плода, проводить антигипертензивную терапию до 10-13 недель беременности, когда будущий ребенок особенно раним, не следует. Исключение составляют больные с АГ 3-й степени, а также женщины, которые плохо переносят повышение АД до любого уровня [7].

Как и при любой другой патологии, у беременных с ГБ необходимо использовать медикаменты, которые не оказывают тератогенного, эмбрио- и фетотоксического действия, не нарушают маточно-плацентарно-плодовое кровообращение, отрицательно не влияют на течение беременности.

Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению артериальной гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2007 г., для длительной антигипертензивной терапии у беременных предпочтительно использовать метилдофу, лабеталол, блокаторы кальциевых каналов [23].

Среди антигипертензивных препаратов для лечения АГ у беременных, которые применяются в исследовании CHIPS, – метилдофа, лабеталол, нифедипин пролонгированного действия, гидралазин и клонидин (трансдермальный) [35].

Метилдофа (допегит) – α_2-агонист центрального действия, применяется 1-3 раза в день в дозе 250-1500 мг/сут, редко – 2 000 мг/сут. Опыт безопасного применения этого препарата у беременных наибольший. При необходимости может быть использован в I триместре беременности. Антигипертензивное действие медленное: наступает через несколько часов – на 2-4-е сутки; длительное: наблюдается в течение 24-48 часов после прекращения приема.

Клонидин (клофелин) – α_2-агонист центрального действия, применяемый в Украине в таблетированной форме, в отличие от метилдофы, действует быстро (через 30 минут – 1 час), но не продолжительно (4-8 часов). Используется при необходимости быстрого снижения АД (например, при АГ 3-й степени) с последующим переводом больной на метилдофу, а также при неэффективности метилдофы, как правило, в комбинации с кальциевым блокатором дигидропиридинового ряда. Клонидин обычно назначают в дозе 0,075-0,15 мг 4 раза в день через каждые 6 часов. Отменяют постепенно, чтобы избежать синдрома отмены препарата.

AG_ber.qxd 29.09.2008 12:58 Page 39

Необходимо отметить, что гемодинамическое действие и метилдофы, и клонидина у различных лиц может быть двояким: у одних снижение АД происходит за счет уменьшения ОПСС (положительное гемодинамическое действие), у других – за счет уменьшения МО (отрицательное гемодинамическое действие). С учетом этого, при необходимости длительного использования этих препаратов, особенно с ранних сроков беременности, весьма важно контролировать их влияние на показатели кровообращения [7].

Как известно, в основе антигипертензивного действия антагонистов кальция лежит способность вызывать периферическую вазодилатацию посредством инактивации потенциалзависимых кальциевых каналов стенки сосудов, в результате чего снижается ОПСС. Эти свойства в наибольшей степени выражены у дигидропиридиновых производных этого класса лекарств. Под влиянием дигидропиридинов увеличивается сердечный выброс и улучшается кровоснабжение органов и тканей, наблюдается положительное влияние на состояние свертывающей системы крови и микроциркуляцию. Препараты этой группы оказывают нефропротекторное действие, замедляют ремодуляцию левого желудочка, способствуют регрессии гипертрофии левого желудочка, уменьшают потребность миокарда в кислороде, положительно влияют на эндотелиальную функцию, способствуют нормализации нарушенного липидного обмена.

Нифедипин (10 мг 3-4 раза в сутки через 6-8 часов) и *нифедипин ретард* (20 мг 2 раза в сутки через 12 часов) – кальциевые блокаторы дигидропиридинового ряда I и II поколения соответственно – в настоящее время занимают лидирующее положение среди антигипертензивных средств, используемых во время беременности, хорошо изучены [11].

Эффективность, безопасность и преимущества использования нифедипина у беременных по сравнению с такими антигипертензивными средствами, как лабеталол, гидралазин, празозин и метилдофа, были показаны в ряде оригинальных исследований [13, 16, 21, 27, 36].

Преимущества использования нифедипина у беременных по сравнению с гидралазином доказаны в метаанализе, проведенном L.A. Magee et al. (2003), включившем 21 исследование (839 пациенток) [26]. В нем показано, что гидралазин чаще, чем нифедипин или лабетолол, приводит к тяжелой гипотензии, олигурии, отслойке плаценты, необходимости проведения операции кесарева сечения у матери, вызывает нарушение сердечной деятельности у плода, определяет более низкую оценку по шкале Апгар на первой минуте у новорожденных.

В изданиях последних лет нередко указывается, что нифедипин не рекомендуется использовать у беременных одновременно с сульфатом магния в связи с опасностью чрезмерной гипотензии, угнетения нервно-мышечной функции, дистресса плода. Исследования L.A. Magee и P. von Dadelszen, опубликованные в 2005 г. [28], показали, что совместное применение нифедипина и сульфата магния не повышает риск возникновения указанных тяжелых побочных действий. При одновременном использовании этих препаратов частота осложнений была такой же или даже более низкой, чем при применении одного сульфата магния или использовании последнего в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

В акушерской клинике Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины нифедипин с успехом применяется около 20 лет. Его назначают, как правило, совместно с метилдофой или клонидином при недостаточном снижении АД под влиянием одного из этих препаратов, при отрицательном гемодинамическом эффекте α_2-агониста или отсутствии возможности гемодинамического контроля лечения, у женщин с АГ 3-й степени.

Несмотря на все известные положительные эффекты нифедипина, в инструкции к препарату в числе противопоказаний к использованию значится беременность. Вместе с тем, нифедипин был рекомендован для лечения АГ у беременных ESC в 2003 г. [19] и в 2007 г. [23], а также клиническим протоколом по акушерству и гинекологии, утвержденным Приказом МЗ Украины от 31.12.2004 г. № 676 [2].

В последние годы у беременных с АГ успешно начал применяться кальциевый блокатор дигидропиридинового ряда III поколения – *амлодипин* [4, 5, 24]. Обладая в высокой степени всеми положительными свойствами блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, амлодипин отличается высокой эффективностью, очень низкой частотой побочных действий, плавностью антигипертензивного эффекта, большим диапазоном дозирования (2,5-10 мг/сут), возможностью применения 1-2 раза в сутки. Согласно инструкции по использованию, амлодипин не противопоказан беременным.

Наш опыт применения амлодипина и, в частности, нормодипина («Гедеон Рихтер», Венгрия) свидетельствует об очень хорошем антигипертензивном действии препарата у беременных с ГБ 2-3-й степени. Нормодипин назначали в дозе 5-7,5-10 мг/сут в 1-2 приема; при ГБ 2-й степени – без других антигипертензивных средств, при ГБ 3-й степени – чаще в комбинации с метилдофой (250-750 мг/сут), обеспечивая поддержание АД на уровне 120-140/80-90 мм рт. ст. При этом у всех женщин наблюдалось снижение АД за счет уменьшения ОПСС, у большинства из них без дополнительного использования средств, восполняющих ОЦК, имела место нормализация МО. Следует отметить, что нормодипин чаще применялся у тех беременных, у которых наблюдалась плохая переносимость нифедипина. На фоне приема нормодипина ни у одной больной не отмечалось таких побочных действий, как головная боль, сердцебиение, приливы.

Нормодипин использовали также у беременных с ГБ 1-й степени в тех случаях, когда у них отмечались существенно сниженные показатели МО и высокие – ОПСС, а также при повышенных показателях ОПСС и нормальном МО, сопровождавшихся частыми головными болями, головокружением. В таких ситуациях нормодипин назначали в дозе 2,5-3,75 мг один раз в день. В результате наблюдалась нормализация самочувствия, показателей центральной гемодинамики – МО и ОПСС, а также стойкая нормализация АД.

Особенно следует подчеркнуть, что применение нормодипина у больных с ГБ во II-III триместре беременности в вышеуказанных дозах (2,5-10 мг/сут) длительно (от 6 до 26 недель) не вызывало каких-либо нарушений состояния плода или новорожденного. Напротив, улучшение или нормализация как состояния пациенток, так

AG_ber.qxd 29.09.2008 12:58 Page 40

и показателей центрального кровообращения, наличие нормального или незначительно повышенного АД вследствие получения нормодипина в значительной мере способствовали предотвращению осложнений беременности и для матери, и для ребенка.

Лабеталол – β-адреноблокатор с α-блокирующим действием I поколения – широко используется у беременных за рубежом. В Украине препарат для применения внутрь не зарегистрирован.

Гидралазин – периферический вазодилататор – у нас в стране в последние годы также не регистрируется. К тому же, как было отмечено, преимущества перед гидралазином в использовании у беременных с ГБ имеет нифедипин.

Бета-адреноблокаторы без α-блокирующего действия в последнее время значительно реже назначают беременным с АГ [23]. Это связано с тем, что препараты этой группы могут приводить к задержке внутриутробного роста плода (особенно атенолол), возникновению угрозы невынашивания беременности, при использовании в конце беременности – к нарушению постнатальной адаптации новорожденного. Механизм их антигипертензивного эффекта связан со снижением ударного объема, частоты сердечных сокращений, МО и повышением ОПСС (отрицательное гемодинамическое действие), что может способствовать нарушению маточно-плацентарного кровотока.

По общепринятому мнению, у беременных с АГ противопоказано использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), мочегонных препаратов [23], а также резерпина.

До последнего времени было известно, что при применении иАПФ во II и III триместрах беременности могут возникать нарушения функции почек у плода и, как следствие, выраженное маловодие, деформация лицевого черепа, контрактуры, гибель плода или новорожденного [22, 30, 33]. В 2006 г. было опубликовано масштабное исследование W.O. Cooper et al. [17], в котором показано, что у детей, матери которых принимали иАПФ в I триместре беременности, в три раза чаще, чем у детей, матери которых не принимали антигипертензивных препаратов на протяжении всей беременности, наблюдались врожденные пороки развития, особенно часто – со стороны сердца и нервной системы. Прием других антигипертензивных средств в I триместре беременности не приводил к повышению числа врожденных уродств.

Исследований, подтверждающих отрицательное влияние БРА на плод или новорожденного, не имеется. Вместе с тем, учитывая близость механизмов действия иАПФ и БРА, можно предположить, что последние также могут приводить к таким же негативным последствиям.

Мочегонные препараты широко использовали в предыдущие десятилетия для лечения у беременных преэклампсии, устранения отеков. При этом отмечали различные нарушения обмена у новорожденных, хотя, как правило, клинически малозначимые. В настоящее время применять диуретики для лечения преэклампсии категорически противопоказано из-за снижения и без того низкого ОЦК и ухудшения тем самым маточно-плацентарно-плодового кровотока, что способствует прогрессированию преэклампсии, возникновению нарушений состояния плода [1, 19, 23, 27]. По тем же соображениям нерационально использовать препараты этой группы и в качестве длительной антигипертензивной терапии у больных с ГБ.

Препараты резерпина в настоящее время редко используются как в терапии, так и акушерстве. Ранее при их применении, особенно в поздние сроки беременности и в больших дозах, был описан так называемый резерпиновый симптомокомплекс у новорожденного: серые кожные покровы, заторможенность, брадикардия, заложенность носа, нарушение акта сосания [6].

Как отмечается в рекомендациях ESH и ESC по лечению АГ (2007), использование препаратов кальция (2 г/сут), рыбьего жира, малых доз ацетилсалициловой кислоты для снижения частоты преэклампсии у беременных, нарушений состояния плода и новорожденного не имело успеха. Поэтому их дальнейшее применение не рекомендуется. Вместе с тем, рекомендуется назначение малых доз ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг 1 раз в день) беременным при наличии в анамнезе рано начавшейся преэклампсии (до 28 недель) [23].

Как показывают исследования и 10-летний опыт клинического использования их результатов в Институте педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины [10], значительного улучшения исхода беременности для матери и плода у больных с ГБ удается достичь в результате устранения дефицита магния.

Установлено, что у подавляющего большинства женщин с ГБ уже со II триместра беременности наблюдается выраженная гипомагниемия. Значительный недостаток магния присущ больным с умеренной и тяжелой АГ, имеет место при явлениях преэклампсии, угрозе невынашивания беременности, внутриутробной задержке роста плода независимо от тяжести заболевания. Примечательно, что выраженный магниевый дефицит возникает значительно раньше, чем клинические проявления преэклампсии. В результате нормализации магния в организме с относительно ранних сроков беременности и поддержания его в дальнейшем на достаточном уровне на протяжении всей беременности с помощью пероральных магнийсодержащих препаратов удается существенно снизить количество осложнений беременности у больных с ГБ. Значительно уменьшается количество случаев преэклампсии, особенно тяжелой и ранней; нарушений состояния плода, в том числе внутриутробной задержки его роста; преждевременных родов. Реже приходится прибегать к родоразрешению путем операции кесарева сечения. Дети рождаются с большей массой тела, имеют более высокие показатели по шкале Апгар, у них реже бывает асфиксия, гипотрофия и другая патология [10]. Следует также отметить, что при устранении недостатка магния у беременных с ГБ наблюдается улучшение психоэмоционального состояния – уменьшается либо исчезает ощущение нервного напряжения, раздражительности или угнетения, чувство тревоги, улучшается сон. У женщин с незначительным повышением АД наступает его нормализация.

Для устранения недостатка магния у беременных с ГБ рекомендуется использовать магнийсодержащий препарат для приема внутрь – магне-B_6. Он отличается высокой эффективностью благодаря соединению магния

AG_ber.qxd 29.09.2008 12:58 Page 41

и лактата, а также добавлению пиридоксина, который способствует повышению всасывания магния из кишечника и его фиксации в клетках, оказывает синергическое действие. Магне-B_6 назначают по 2 таблетки или 10 мл питьевого раствора (содержимое одной ампулы) три раза в день. Именно такая доза (соответствует 300 мг ионизированного магния) обеспечивает нормальный показатель магниемии у подавляющего большинства больных. Терапию магне-B_6 рекомендуют назначать с 12-14-й недели беременности и до родов. Профилактический прием препарата рекомендуется всем беременным с ГБ [10].

Опыт применения магне-B_6 свидетельствует об очень хорошей переносимости препарата. Даже длительный его прием не приводит к возникновению каких-либо тяжелых побочных эффектов. Не наблюдается также увеличения продолжительности родов, более частого возникновения слабости родовой деятельности у больных с ГБ.

Для устранения дефицита магния у беременных с ГБ можно использовать и другие пероральные магнийсодержащие препараты. Однако следует учитывать, что многие из них (содержащие, например, магния оксид, магния карбонат) являются антацидами и не предназначены для восполнения магния в организме, поскольку количество магния, всасываемого из них, ничтожно мало. Для устранения недостатка магния в организме целесообразно использовать его соединения с лактатом или цитратом, пидолатом, аспарагинатом, бишофитные композиции магния. Поскольку дефицит магния в организме, как правило, сопряжен с недостатком пиридоксина, и к тому же последний способствует усвоению магния в организме, то наиболее оптимальны магнийсодержащие препараты в комбинации с витамином B_6. Не менее важно использование магнийсодержащих средств в адекватных дозах, обеспечивающих нормализацию магния в организме беременных. Такая дозировка определена только для магне-B_6 [10], тогда как при назначении других магнийсодержащих препаратов требуется индивидуальный контроль содержания магния в сыворотке крови беременной в динамике лечения, что связано с определенными трудностями.

Таблица 2. Медикаментозное лечение беременных с ГБ

Тяжесть ГБ с учетом уровня АД	Триместр беременности		
	I	II	III
1-я степень	-	Магне-B_6 Ацетилсалициловая кислота* Амлодипин (малые дозы)**	Магне-B_6 Ацетилсалициловая кислота* Амлодипин (малые дозы)**
2-я степень	-	Магне-B_6 Ацетилсалициловая кислота* Метилдофа или Метилдофа + нифедипин или Метилдофа + амлодипин или Амлодипин	Магне-B_6 Ацетилсалициловая кислота* Метилдофа или Метилдофа + нифедипин или Метилдофа + амлодипин или Амлодипин
3-я степень	Метилдофа	Магне-B_6 Ацетилсалициловая кислота* Метилдофа/клонидин + нифедипин или Метилдофа/клонидин + амлодипин или Амлодипин Реосорбилакт (при МО ≤ 4 л/мин)	Магне-B_6 Ацетилсалициловая кислота* Метилдофа/клонидин + нифедипин или Метилдофа/клонидин + амлодипин или Амлодипин Реосорбилакт (при МО ≤ 4 л/мин)

Примечания: * – ацетилсалициловая кислота – при отягощенном акушерском анамнезе; ** – амлодипин (малые дозы) – при существенных нарушениях показателей центрального кровообращения.

Таким образом, учитывая данные литературы, а также многолетний личный опыт, для улучшения исходов беременности для матери и ребенка у больных с ГБ целесообразно проводить антигипертензивную терапию, направленную на нормализацию параметров центрального кровообращения. Дополнительное положительное действие оказывает устранение дефицита магния, а также использование у беременных с тяжелой преэклампсией в анамнезе малых доз ацетилсалициловой кислоты. Наиболее оптимальные варианты медикаментозного лечения беременных с ГБ, разработанные с учетом тяжести заболевания и срока беременности, представлены в таблице 2.

Литература

1. Гипертензия во время беременности / Основная дородовая, перинатальная и постнатальная помощь. Учебный семинар. – ВОЗ, Европейское региональное бюро. – 2002. – Модуль 9.
2. Гіпертензивні розлади під час вагітності / Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. Наказ МОЗ України від 31.12.2004 № 676. – К., 2004. – С. 4-31.
3. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль // Здоров'я України. – 2007. – № 21/1 (додатковий). – С. 62-63.
4. Давидович И.М., Блощинская И.А., Петриченко Т.А. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (нормодина) // Русский мед. журнал. – 2003. – Т. 11, № 4. – 10 с.
5. Жук С.І., Косьяненко С.М. Сучасна профілактична корекція внутрішньоутробного інфікування плода / Інформаційний лист. – К., 2006. – 2 с.
6. Кирющенков А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств на плод. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.
7. Меллина И.М. Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и лечения осложнений беременности при гипертонической болезни / Автореф. дис... док. мед. наук. – К., 1992. – 32 с.
8. Мелліна І.М. Ускладнення вагітності у жінок з гіпертонічною хворобою: фактори ризику і профілактика // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 1. – С. 50-51.
9. Мелліна І.М., Гутман Л.Б., Тутченко Л.І., Гудименко А.А. Визначення частоти та структури гіпертензивних розладів у вагітних. Оцінка якості діагностики гіпертонічної хвороби на етапі жіночої консультації // Здоровье женщины. – 2007. – № 3 (31). – С. 67-69.
10. Меллина И.М., Павловская Т.Л. Недостаток магния и его влияние на течение беременности, состояние плода и новорожденного у беременных с гипертонической болезнью. Профилактика осложнений с помощью препарата магне-B_6 // Здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 39-42.
11. Рунихина Н.К., Барт Б.Я., Ткачева О.Н. Нифедипин в лечении артериальной гипертензии у беременных: за и против // Практична ангіологія. – 2008. – № 1. – С. 34.
12. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М., 2003. – 816 с.
13. Aali B.S., Nejac S.S. Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia // Acta Obstetrical et Gynecologica Scandinavica. – 2002. – Vol. 81. – P. 25-30.
14. Abalos E. et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review). Copyright 2008. The Cochrane Collaboration Published by John Wiley and Sons, Ltd. – 123 p.
15. Bagga R., Aggarwal N., Chopra V. et al. Pregnancy complicated by severe chronic hypertension: a 10-year analysis from a developing country // Hypertens Pregnancy. – 2007. – Vol. 26, № 2. – P. 139-149.

Полный список литературы, включающий 36 пунктов, находится в редакции.

Pfizer.qxd 29.09.2008 12:58 Page 42

Я люблю свою доньку

Потужне зниження частоти СС подій

Підтвердження ефективності ЛІПРИМАРУ у пацієнтів середнього та високого ризику

Нефатальний ІМ

45%

відносне зниження ризику, виявлене у дослідженні ASCOT-LLA[1,2] (p=0,0002)

Інсульт

48%

відносне зниження ризику, виявлене у дослідженні CARDS[3,4] (p=0,016)

Мета лікування та профілактики ССЗ – зробити життя пацієнтів яскравим і повним відчуттів

Ліпримар®
аторвастатин кальций
таблетки

Сила. Доказати. Впевненість

Література: 1. Data on file. Pfizer Inc, New York, NY. 2. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:1149-1158. 3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al, on behalf of the CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:685-696. 4. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation. 2004;110:227-239.

Реєстраційне свідоцтво в Україні: Ліпримар 10 мг – No P.11.99/01116, Ліпримар 20 мг – UA/2377/01/01, Ліпримар 40 мг – UA/2377/01/02, Ліпримар 80 мг – UA/2377/01/03 від 09.12.2004.

Pfizer

За додатковою інформацією звертайтесь у Представництво “Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн” в Україні.
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел. (044) 490-53-35

UA-LIP-06-006

Pfizer.qxd 29.09.2008 12:58 Page 43

В.А. Парфенов, Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Статины во вторичной профилактике ишемического инсульта

По итогам конференции «Совещание неврологов СНГ по проблеме лечения хронических сосудистых заболеваний головного мозга»

Вторичная профилактика ишемического инсульта (ИИ) имеет важное не только медицинское, но и социальное значение, поскольку инсульт является третьей по частоте причиной смертности и первой – инвалидности. Вероятность повторного инсульта увеличивается более чем в десять раз у лиц, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), поэтому профилактика инсульта наиболее актуальна в этой группе населения.

Профилактику повторного ИИ необходимо начинать как можно скорее после развития первого инсульта или ТИА. Она основывается на коррекции факторов его риска и включает как лекарственные, так и нелекарственные методы профилактики. К наиболее значимым корригируемым факторам риска ИИ относят курение, злоупотребление алкоголем, артериальную гипертензию (АГ), атеросклеротический стеноз сонных артерий, повышение уровня холестерина (ХС) в крови, заболевания сердца и сахарный диабет [1-3, 9, 19].

Нелекарственные методы

Отказ от курения

Отказ от курения сопровождается постепенным существенным снижением риска развития ИИ, и после 5 лет воздержания от курения риск возникновения инсульта у бывшего курильщика мало отличается от такового у никогда не курившего человека. Даже у лиц пожилого возраста с очень большим стажем курения доказана эффективность его прекращения или уменьшения числа выкуриваемых сигарет как средства предупреждения повторного инфаркта миокарда (ИМ) и ИИ.

Прекращение злоупотребления алкоголем

Прекращение злоупотребления алкоголем постепенно снижает риск развития инсульта у бывших алкоголиков. Умеренное употребление алкоголя (не более бутылки пива, бокала вина или 30-60 мл/сут крепких напитков) несколько уменьшает риск развития ИИ, что может быть связано со снижением агрегации тромбоцитов, содержания ХС и фибриногена в сыворотке крови [17]. Однако у больных, перенесших ИИ или ТИА, употребление даже умеренных доз алкоголя не доказано как средство снижения риска развития повторного инсульта.

Низкая физическая активность

Низкая физическая активность повышает риск развития инсульта, а регулярные физические нагрузки снижают риск его возникновения. Эффект регулярных физических упражнений связан с их благоприятным влиянием на массу тела, уровень артериального давления (АД), содержание ХС в сыворотке крови и толерантность к глюкозе. Лицам, перенесшим инсульт, рекомендуется воздерживаться от значительных физических нагрузок, однако умеренные нагрузки, регулярные пешие прогулки на свежем воздухе не противопоказаны и, по-видимому, могут оказывать положительный эффект в отношении профилактики повторного ИИ.

Рациональное питание

Рациональное питание имеет большое значение во вторичной профилактике ИИ. Больному, перенесшему ИИ или ТИА, целесообразно употребление в достаточном количестве фруктов и овощей, растительного масла, ограничение потребления продуктов, богатых ХС.

Хирургические методы

Каротидная эндартерэктомия или стентирование

Каротидная эндартерэктомия или стентирование целесообразны при выявлении стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) у больного, перенесшего ТИА или ИИ, с незначительной степенью инвалидности либо без нее. В настоящее время каротидная эндартерэктомия показана при выраженном стенозе (сужении 70-99% диаметра) ВСА на стороне перенесенных ТИА или ИИ, сопровождающегося незначительной инвалидностью или без нее [6, 19]. Также ее можно проводить при умеренной степени (сужении 50-69% диаметра) стеноза ВСА у мужчин [6, 19]. Каротидную эндартерэктомию следует проводить только в специализированной клинике, в которой уровень осложнений при этой операции не превышает 6%. В тех случаях стеноза ВСА, когда каротидная эндартерэктомия противопоказана или стеноз расположен в недоступном для этой операции месте, можно использовать ангиопластику и установку стента. При решении вопроса о хирургическом лечении следует учитывать не только степень стеноза сонной артерии, но и распространенность атеросклеротического поражения внечерепных и внутричерепных артерий, выраженность патологии коронарных артерий, наличие сопутствующих соматических заболеваний. Важно

Pfizer.qxd 29.09.2008 12:58 Page 44

отметить, что пожилой и старческий возраст больного не рассматриваются как противопоказание к хирургическому лечению.

Антигипертензивная терапия

Нормализация АД – одно из наиболее эффективных направлений вторичной профилактики ИИ [1, 3, 9, 19]. В качестве нелекарственных методов снижения АД рекомендуется уменьшение потребления соли с пищей, а при избыточном весе – достижение и поддержание идеальной массы тела, что требует снижения общей калорийности пищи и регулярных физических нагрузок (занятия лечебной гимнастикой, пешие прогулки), интенсивность которых индивидуальна. Для снижения АД у больных со II-III степенью (умеренной или выраженной) АГ могут быть эффективны различные антигипертензивные средства с учетом индивидуальных показаний к их назначению. Однако для нормализации АД у таких пациентов, а также у больных с I степенью (мягкой) АГ доказана эффективность только некоторых антигипертензивных средств: диуретика индапамида [15], комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла и индапамида [16], блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) эпросартана [20].

В настоящее время иАПФ и БРА II рассматриваются как наиболее эффективные средства для вторичной профилактики ИИ [20]. Вероятно, что механизмы, посредством которых иАПФ и БРА II предупреждают развитие инсульта, не ограничиваются их способностью снижать АД. Большое значение могут иметь их антиатерогенные эффекты, опосредованные их воздействием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [19, 20].

При проведении антигипертензивной терапии требуется осторожность у больных, перенесших ТИА или ИИ и имеющих выраженный стеноз или окклюзию хотя бы одной сонной артерии [18]. В тех случаях, в которых выявляется значительный стеноз ВСА, необходима консультация сосудистого хирурга для решения вопроса о хирургическом лечении. В тех случаях, когда хирургическое лечение не проводится и у больного остаются значительные стенозы или закупорки сонных и позвоночных артерий, не следует стремиться к нормализации АД (ниже 140/90 мм рт. ст.), поскольку это связано с риском ишемических осложнений [18, 19].

Непрямые антикоагулянты

Прием непрямых антикоагулянтов показан больным с мерцательной аритмией, внутрижелудочковым тромбом, недавно (до 3 месяцев) перенесенным ИМ, ревматическим поражением митрального клапана, искусственным клапаном сердца и другой патологией, опасной повторением кардиоэмболического церебрального инфаркта [1-3, 19]. Дозу варфарина подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение (МНО), которое сохраняют на уровне 2,5 [2, 3]. У больных, перенесших ИИ на фоне мерцательной аритмии, при приеме варфарина и поддержании МНО на уровне 2-3 существенно снижается риск повторного инсульта и других эмболических осложнений при относительно низкой частоте больших кровотечений (2,8% в год). В тех случаях, когда прием непрямых антикоагулянтов противопоказан, рекомендуют прием антитромбоцитарных средств.

Антитромбоцитарные средства

Антитромбоцитарная терапия занимает одно из ведущих направлений во вторичной профилактике ИИ [1-3, 8, 19]. Антитромбоцитарные средства снижают агрегационные свойства тромбоцитов, предупреждая тем самым развитие ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Для вторичной профилактики церебрального инфаркта доказана эффективность следующих антитромбоцитарных средств: ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля, дипиридамола и тиклопидина. Метаанализ исследований, посвященных оценке эффективности антитромбоцитарных средств у больных, перенесших ИИ или ТИА, показал, что длительный (в течение 3 лет) их прием снижает риск развития повторного инсульта, ИМ и острой сосудистой смерти в среднем на 20% [8].

Ацетилсалициловая кислота для вторичной профилактики церебрального инфаркта в настоящее время рекомендуется в дозе 75-325 мг/сут [19].

Тиклопидин в дозе 250 мг 2 раза также снижает риск развития повторного ИИ [11], при этом несколько более значимо, чем ацетилсалициловая кислота [12]. Клопидогрель назначают по 75 мг/сут.

Проспективное наблюдение почти 20 тыс. больных, перенесших ИИ, ИМ или имеющих заболевание периферических артерий, показало, что в группе больных, получавших 75 мг/сут клопидогреля, инсульт, ИМ или острая сосудистая смерть возникают достоверно реже, чем в группе получавших 325 мг ацетилсалициловой кислоты [7]. Дипиридамол представляет еще одно антитромбоцитарное средство, используемое для вторичной профилактики ИИ. Результаты исследования ESPS показали, что комбинация ацетилсалициловой кислоты по 50 мг/сут с дипиридамолом в дозе 400 мг/сут снижает риск развития инсульта на 22,1%, что достоверно превышает эффективность изолированного приема 50 мг ацетилсалициловой кислоты [10].

Статины

Статины объединяют группу полусинтетических препаратов (производные грибов – ловастатин, правастатин, симвастатин и др.) или чисто синтетических лекарственных средств (флувастатин, аторвастатин и др.). Статины хорошо всасываются в кишечнике при приеме внутрь. Их максимальная концентрация в плазме крови достигается в интервале между 1 и 2 часами. Статины связываются с белками плазмы крови, большая часть принимаемой дозы выделяется с желчью.

Лечение статинами ведет к значительному, стабильному снижению уровня общего ХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и повышению уровня антиатерогенных липопротеидов высокой плотности. Гиполипидемический эффект статинов зависит от их дозы, увеличение которой приводит к еще большему снижению уровня общего ХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови. Особое значение придается также положительному влиянию статинов на нелипидные факторы активации бляшки, такие как дисфункция эндотелия сосудов и местное воспаление. Антитромботическое действие статинов заключается в угнетении адгезии и агрегации тромбоцитов, уменьшении содержания фибриногена, фактора VII

Pfizer.qxd 29.09.2008 12:58 Page 45

и ингибитора активации плазминогена. Статины обычно хорошо переносятся больными даже при длительном приеме, существенные побочные эффекты отмечаются лишь в 1-2% случаев. Для безопасности лечения статинами необходим биохимический анализ крови (с оценкой печеночных ферментов) ежемесячно в период начала лечения (первые 2-3 месяца), который в дальнейшем при длительном лечении целесообразно повторять один раз в 3-6 месяцев. Статины противопоказаны при активных патологических процессах в печени, исходно повышенных уровнях трансаминаз (более чем на 50% выше нормальных значений), их индивидуальной непереносимости, при беременности и кормлении грудью. В настоящее время проведено сравнительно большое количество исследований, в которых изучалось влияние лечения статинами на риск развития инсульта у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), АГ и сахарным диабетом. Метаанализы этих исследований, включивших более 90 тыс. больных, показали, что применение статинов в течение 5 лет приводит к снижению риска развития инсульта в среднем на 17-21%. При этом установлено, что чем больше удается снизить содержание ХС ЛПНП, тем меньше риск развития инсульта [4]. Важно отметить, что при лечении статинами риск инсульта снижается при исходно нормальном уровне ХС ЛПНП в сыворотке крови. Снижение ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л уменьшает риск инсульта в среднем на 10%, 1,8 ммоль/л – на 17% [14]. Важнейшее значение в предупреждении развития инсульта при лечении статинами, по-видимому, имеет замедление прогрессирования атеросклероза в артериях, кровоснабжающих головной мозг. Во многих исследованиях, основанных на повторных ультразвуковых исследованиях сонных и других артерий, показано, что применение различных статинов приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза [4]. Метаанализ исследований, в которых при назначении статинов проводилось измерение толщины комплекса интимы-медии в сонной артерии, показал, что существует прямая зависимость между снижением уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови и замедлением прогрессирования атеросклероза сонных артерий [4]. Чем более значительно снижается уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови, тем существеннее замедляется увеличение толщины комплекса интимы-медии, снижается частота развития ИМ и ИИ. Применение статинов почти в два раза уменьшает потребность в проведении каротидной эндартерэктомии, потому что замедляет прогрессирование атеросклеротической бляшки в сонной артерии.

Кроме основного действия статинов, проявляющегося снижением уровня общего ХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови, имеется также ряд других возможных механизмов, способных привести к снижению риска развития инсульта. Так, снижение частоты развития ИМ, аритмий сердца и других проявлений ИБС приводит к уменьшению частоты развития кардиальной эмболии церебральных артерий. Длительное применение статинов приводит к незначительному снижению АД (примерно на 2-4 мм рт. ст.), что также может привести к дополнительному снижению риска развития инсульта. В предупреждении развития инсульта при лечении статинами может играть роль и положительное влияние этих лекарственных средств на эндотелий сосудов, реологические свойства крови, агрегацию тромбоцитов.

Вопрос об эффективности статинов в отношении вторичной профилактики ИИ длительное время оставался неясным. Не вызывало сомнений, что если больной, перенесший ИИ или ТИА, страдает ИБС, то лечение статинами показано с целью предупреждения ИМ и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Однако при отсутствии ИБС не было достаточных оснований для назначения статинов у пациентов, перенесших ИИ или ТИА. В «Исследование защиты сердца» (Heart Protection Study) [13] было включено около 3 тыс. больных, перенесших инсульт. При лечении этой группы пациентов симвастатином в дозе 40 мг в течение 5 лет установлено достоверное снижение частоты развития ИМ, но при этом не отмечено снижения частоты развития инсульта, который отмечался в 10,4% случаев в группе леченных симвастатином и в 10,5% случаев – плацебо. Однако следует отметить, что в это исследование были включены пациенты, перенесшие инсульт в среднем 4,3 года назад. В этот период риск повторного инсульта не столь высокий, однако высоким остается риск ИМ. Поэтому, возможно, эта группа больных не могла существенно отреагировать снижением частоты развития инсульта на снижение уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Исследование SPARCL

Для решения вопроса об эффективности аторвастатина (липримара) как средства вторичной профилактики ИИ было проведено исследование SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels). В настоящее время это единственное исследование, основная цель которого – показать, влияет ли существенное снижение содержания ХС в крови на риск развития повторного инсульта [5]. В исследование включен 4 731 больной (средний возраст – 63 года, 60% мужчин), который перенес инсульт (в 97% случаев – ИИ) или ТИА в течение шести месяцев до включения в исследование и не имел ИМ в анамнезе. Особенностью этого исследования является включение пациентов без проявлений ИБС и поражения магистральных сосудов нижних конечностей, а также исключение больных с кардиоэмболическими инсультами и ТИА.

Вследствие этого включенные в исследование больные имели высокий риск повторного ИИ и относительно низкий риск ИМ. АГ наблюдалась у 60% больных, сахарный диабет – у 17%. В исследование включали пациентов с уровнем ХС ЛПНП в пределах 2,6-4,9 ммоль/л. Антитромбоцитарные средства принимали 94% больных, антигипертензивные – 69%. В этом исследовании изучали влияние агрессивной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут против плацебо на риск развития цереброваскулярных (первичная цель) и кардиоваскулярных (вторичная цель) осложнений. Длительность наблюдения составила около 5 лет.

В группе больных, леченных аторвастатином, была достигнута основная цель исследования (первичная конечная точка): количество случаев инсульта (смертельного и несмертельного) уменьшилось в среднем на 16% ($p = 0,03$) (рис. 1). В группе пациентов, леченных аторвастатином, развилось 265 случаев инсульта, в группе плацебо – 311. Анализ конечных точек исследования показал, что применение аторвастатина приводит к достоверному снижению

Pfizer.qxd 29.09.2008 12:58 Page 46

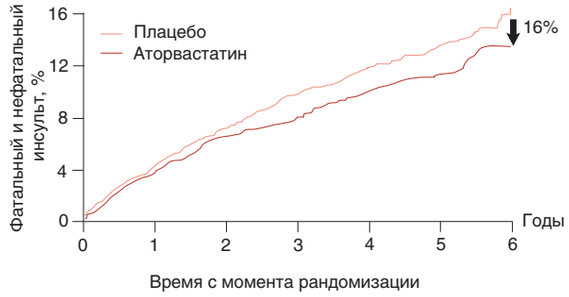


Рис. 1. Снижение частоты развития инсульта при лечении аторвастатином

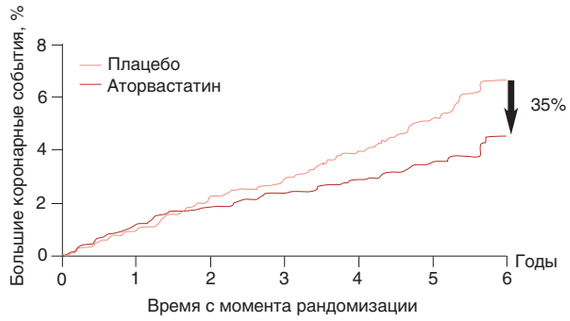


Рис. 2. Снижение частоты основных коронарных событий при лечении аторвастатином

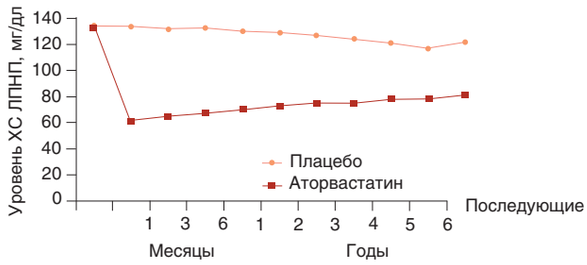


Рис. 3. Снижение уровня ХС ЛПНП в период наблюдения

риска развития фатального инсульта (p = 0,03), а также ИИ (p = 0,01), и незначительному увеличению случаев геморрагического инсульта (при отсутствии достоверного повышения смертности). В отношении вторичных точек исследования установлено, что прием аторвастатина приводит к уменьшению риска развития ИИ и ТИА на 23%, основных коронарных событий – на 35% (рис. 2), всех коронарных событий – на 42%, больших сердечно-сосудистых событий – на 20%, потребности в любой операции по реваскуляризации – на 45%. Ведущую роль в профилактике повторного инсульта, по-видимому, сыграло снижение уровня ХС (рис. 3), которое в группе больных, леченных аторвастатином, составило в среднем 38% (ХС ЛПНП). Важно отметить, что аторвастатин хорошо переносился. В группе больных, леченных аторвастатином, не отмечено увеличения общей смертности, случаев заболеваемости другими болезнями, включая инфекционные и онкологические. Даже при приеме высоких доз аторвастатина не отмечено случаев рабдомиолиза, наблюдалось лишь легкое повышение уровня печеночных ферментов. Статистический анализ показал, что для того, чтобы предотвратить один инсульт, необходимо в течение 5 лет лечить 46 больных, перенесших инсульт или ТИА, аторвастатином в дозе 80 мг. Полученные данные дают все основания для использования аторвастатина с целью профилактики повторного инсульта у больных, перенесших ИИ или ТИА.

Таким образом, в настоящее время разработаны эффективные средства вторичной профилактики ИИ: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, рациональное питание, нормализация АД (на основе применения антигипертензивных средств), длительный прием антитромбоцитарных средств или варфарина (при мерцательной аритмии), каротидная эндартерэктомия (при выраженном стенозе ВСА). Новое направление во вторичной профилактике ИИ представляет использование статинов, среди которых эффективность аторвастатина (липримара) доказана даже при отсутствии у больного сочетанной ИБС, высокого уровня ХС в крови. Широкое внедрение в повседневную клиническую практику методов вторичной профилактики способно привести к существенному снижению заболеваемости повторным ИИ и смертности от него.

Литература

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: «Болезни нервной системы. Руководство для врачей» / Под ред. Н.Н. Яхно. – М.: Медицина, 2005. – Т. 1. – С. 231-302.

2. Суслика З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. – М.: Медицинская книга, 2005.

3. Фейгин В., Виберс Д., Браун Р. Инсульт: Клиническое руководство. – М.: Бином; СПб.: Диалект, 2005.

4. Amarenco P., Labreuche J., Lavalle e P., Touboul P-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis // Stroke. – 2004. – 35. – P. 2902-2909.

5. Amarenco P., Bogousslavsky J., Amarenco P. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // N Engl J Med. – 2006. – 355. – P. 549-559.

6. Barnett H., Taylor D., Eliasziw M. et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis // N Engl J Med. – 1998. – 339. – P. 1415-1425.

7. CAPRIE Streering Commitee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. – 348. – P. 1329-1339.

8. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration // BMJ. – 2002. – 324. – P. 71-86.

9. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. Clinician's Manual on Blood Pressure & Stroke Prevention. – London: Science Press, 2000. – P. 78.

10. ESPS Group: The European Stroke Prevention Study // Lancet. – 1987. – 326. – P. 1351-1354.

11. Gent M., Blakely J.A., Easton J.D. et al. The Canadian American ticlopedine study (CATS) in thromboembolic stroke // Lancet. – 1989. – 334. – P. 1215-1220.

12. Haas W.K., Easton J.D., Adams H.P. et al. A randomised trial comparing ticlopedine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients // N Engl J Med. – 1989. – 329. – P. 501-507.

13. Heart Protection Study Collaborative Group. Effect of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions // Lancet. – 2004. – 363. – P. 757-767.

14. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ishemic heart disease, and stroke: systematic review ahd meta-analys // BMJ. – 2003. – 326. – P. 1423-1430.

15. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group // Chin Med J. – 1995. – 108. – P. 710-717.

Полный список литературы, включающий 20 пунктов, находится в редакции.

Статья впервые опубликована в «Русском медицинском журнале», приложение «Неврология и психиатрия», 2008, С. 10-14.

Katerinchuk.qxd 30.09.2008 11:14 Page 47

І.П. Катеренчук, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Серцево-судинний континуум – фактори ризику та ендотеліальна дисфункція: завдання і можливості сімейного лікаря щодо впливу на первинні ланки

Початок XXI сторіччя відзначається зміною і переглядом багатьох уявлень про причини, механізми розвитку і стратегії лікування серцево-судинних захворювань. Найрозповсюдженіші захворювання – ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ) та пов'язані з ними порушення серцевого ритму і серцева недостатність розглядаються у єдиному взаємозв'язку, який визначений як серцево-судинний континуум.

Континуум (continuum – безперервний, суцільний) – це безперервний ряд послідовних змін даної характеристики, у результаті якої відбувається поступове збільшення, зменшення або перетворення у своє протиріччя.

Континуум – це така послідовність, такий ряд схожих речей, у якому кожна наступна річ надзвичайно схожа на попередню, тоді як перша річ у ряду радикально відрізняється від останньої.

Епідеміологія хронічних неінфекційних захворювань у світі розпочалась у другій половині XX сторіччя з патології серцево-судинної системи. Вивчення особливостей розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань, у тому числі проведені клінічні дослідження, що базувалися на принципах доказової медицини, привели до створення теорії серцево-судинного континууму або безперервного розвитку серцево-судинних захворювань від впливу факторів ризику до смерті.

Вперше концепцію серцево-судинного континууму сформулювали В. Дзау і Е. Браунвальд 1991 року [5], які вперше звернули увагу на наявність зв'язку між АГ та іншими серцево-судинними захворюваннями (рис. 1).

Дійсно, АГ, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, ожиріння, дисліпідемія окремо є самостійними факторами ризику серцево-судинних захворювань, однак частіше зустрічається їх поєднання у однієї людини, а інколи і у найближчих родичів хворого.

Ремоделювання при АГ, з одного боку, є компенсаторною реакцією, яка дає можливість працювати серцю в умовах підвищеного тиску, а з іншого – одним зі станів прогресування змін, які призводять до дисфункції лівого шлуночка і розвитку серцевої недостатності (СН) [9, 12]. Стає очевидним, що всі серцево-судинні захворювання пов'язані між собою.

Сімейному лікарю важливо знати, на якому етапі серцево-судинного континууму знаходиться пацієнт, оскільки це визначає доцільність і обсяг профілактичних заходів.

Сімейний лікар при первинному огляді пацієнта із серцево-судинною патологією повинен провести такі обстеження:

1. Анамнестичні:
• чи є у пацієнта дані про перенесені стенокардію, інфаркт міокарда, інсульт, переміжну кульгавість, транзиторні ішемічні атаки, аневризму серця, ознаки атеросклерозу;
• чи були у найближчих родичів (батьків, братів, сестер) хворого інфаркт міокарда або інсульт віком до 60 років;
• чи приймає пацієнт антигіпертензивні, гіполіпідемічні, антитромботичні та антидіабетичні препарати;
• чи курить пацієнт; якщо так, то як давно і скільки цигарок за день;
• яка інтенсивність і частота фізичної активності;
• харчова поведінка.
2. Огляд:
• зріст, маса тіла, окружність талії;
• величина артеріального тиску (АТ);
• активний пошук клінічних ознак атеросклерозу.
3. Лабораторні зміни:
• дослідження крові натще – загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ), глюкоза.
4. Додаткові методи (за необхідності):
• ЕКГ у спокої і при навантаженні;
• ліпопротеїд-α при високому ризику;
• С-реактивний протеїн;
• 24-годинне моніторування АТ;
• доплерографія судин;
• неінвазивна ангіографія на комп'ютерному томографі;
• коронарографія.

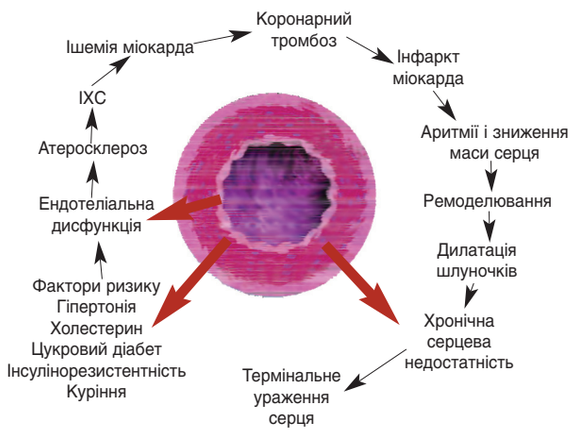


Рис. 1. Основні етапи розвитку серцево-судинного захворювання

Katerinchuk.qxd 29.09.2008 12:58 Page 48

Як видно з рисунка, серцево-судинний континуум розпочинається з несприятливого впливу факторів ризику, до яких відносять:

- куріння;
- гіперхолестеринемію;
- інсулінорезистентність і ЦД;
- АГ.

Практично всі фактори ризику є модифікованими, тобто на них можна впливати, сприяючи їх зникненню або зменшенню їх несприятливого впливу.

Найбільш чітко завдання щодо усунення несприятливого впливу факторів ризику визначені у Європейських рекомендаціях щодо профілактики серцево-судинних захворювань. Необхідністю створення цих рекомендацій стало те, що у більшості країн Європи, як і в Україні, серцево-судинні захворювання є причиною передчасної смерті, однак модифікація способу життя, боротьба з основними серцево-судинними факторами ризику дозволяють значно зменшити частоту коронарних подій, уражень мозкових судин та периферичних артерій.

Основні умови профілактики несприятливого впливу факторів ризику на розвиток і прогресування серцево-судинних захворювань такі:

- припинення куріння;
- дотримання спеціальної дієти;
- підвищення фізичної активності;
- ІМТ не повинен перевищувати 25 кг/м^2;
- АТ не повинен перевищувати 140/90 мм рт. ст.;
- загальний холестерин – не більше 5 ммоль/л;
- ХС ЛПНП не повинен перевищувати 3 ммоль/л;
- глюкоза крові не повина перевищувати 6 ммоль/л.

Сімейний лікар зобов'язаний проінформувати пацієнта про те, що:

- серцево-судинна захворюваність залежить від способу життя і факторів ризику, модифікація яких приводить до зниження захворюваності та смертності;
- атеросклероз, який часто є причиною серцево-судинних захворювань, розвивається поступово, протягом багатьох років, тривалий час без будь-яких ознак чи неприємних відчуттів, а ознаки захворювання часто виявляються на пізніх стадіях хвороби, коли для лікування потрібні великі кошти, а ефективність терапії може бути незначною;
- після перенесеного інфаркту міокарда та інсульту медикаментозна терапія носить лише стримуючий характер, практично не впливаючи на зворотній розвиток захворювання і повне одужання.

Нові Європейські рекомендації мають низку суттєвих відмінностей від аналогічних попередніх рекомендацій. До цих відмінностей відносяться такі:

1. При прийнятті рішень щодо проведення профілактичних заходів і усунення несприятливого впливу факторів ризику лікар має передбачати усунення не лише ризик-факторів розвитку ішемічної хвороби, а всіх імовірних серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань. В арсеналі лікаря наявні медикаментозні засоби, здатні попередити не лише коронарні ускладнення, але і судинні ураження мозку та ураження периферичних судин. Тому завданням сімейного лікаря є перехід від профілактики ІХС до профілактики серцево-судинних захворювань.

2. Першочергово профілактику необхідно проводити хворим із серцево-судинними захворюваннями та пацієнтам із високим ступенем ризику їх розвитку.

3. Для оцінки ступеня ризику доцільно використовувати шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation – систематична оцінка коронарного ризику). Ризик запропоновано оцінювати на підставі абсолютної імовірності смерті від серцево-судинних причин протягом 10 років.

4. Критерієм високого ризику є імовірність смерті від серцево-судинних захворювань понад 5%. Цей поріг є достатнім для ідентифікації пацієнтів високого ризику розвитку нефатальних ускладнень.

Пріоритетними групами для профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці є:

- хворі з атеросклерозом коронарних, мозкових та периферичних судин;
- пацієнти групи високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, у яких:

- численні фактори ризику, що визначають імовірність смерті від серцево-судинних подій ≥ 5% протягом 10 років;
- різко підвищений рівень одного фактора ризику: холестерин ≥ 8 ммоль/л, ХС ЛПНЩ ≥ 6 ммоль/л, АТ ≥ 180/110 мм рт. ст.;
- ЦД 1-го і 2-го типу з мікроальбумінурією;
- найближчі родичі:

- хворих, у яких атеросклеротичне захворювання проявилось у молодому віці;
- пацієнтів, які відносяться до групи дуже високого ризику.

Оцінку загального ризику проводять, використовуючи шкалу SCORE, яка базується на результатах великих європейських досліджень і дозволяє передбачити ризик смерті від атеросклерозу протягом наступних 10 років (рис. 2). Для проведення оцінки ризику аналізуються такі фактори ризику: стать, вік, куріння, систолічний АТ, загальний холестерин або відношення холестерин/ХС ЛПВЩ. Критерієм високого ризику є імовірність смерті від серцево-судинних ускладнень ≥ 5%.

Користуються шкалою наступним чином:

1. Щоб оцінити сумарний 10-річний ризик смерті від серцево-судинних подій, у шкалі необхідно знайти з урахуванням статі, куріння (окремо – курить чи не курить) і віку клітинку, яка відповідає рівню систолічного тиску (мм рт. ст.) та загального холестерину (ммоль/л або мг%).

2. Щоб оцінити відносний ризик, слід співставити категорію ризику з такою у пацієнтів, які не курять, аналогічного віку і статі з рівнем АТ нижче 140/90 мм рт. ст. і загального холестерину менше 5 ммоль/л.

3. Шкала допомагає оцінити результати переходу з однієї категорії в іншу. Наприклад, якщо пацієнт кине курити або зменшить рівень впливу інших факторів ризику.

4. Пацієнтам низького ризику необхідно рекомендувати підтримувати його на цьому ж рівні.

5. Максимальну увагу необхідно приділити людям, у яких імовірність смерті протягом 10 років становить ≥ 5% або досягнуть цього рівня у середньому віці.

Для зміни способу життя пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями і пацієнтами високого ризику сімейному лікарю варто зробити наступне:

- налагодити тісний контакт з хворим;
- за допомогою шкали SCORE активно залучити пацієнта до модифікації факторів ризику;
- переконати пацієнта у необхідності виконання рекомендацій щодо зміни способу життя;
- трансформувати знання в усвідомлення пацієнтом наявності зв'язків між способом життя, здоров'ям та захворюванням;

Katerinchuk.qxd 30.09.2008 11:15 Page 49

• допомагати хворим виявляти перепони, які перешкоджають покращенню способу життя;
• залучати пацієнтів до визначення факторів ризику, які можуть бути усунені;
• поєднувати різні стратегії контролю факторів ризику;
• розробити план покращення способу життя;
• підтримувати постійний контроль шляхом регулярних контактів з пацієнтом;
• за необхідності залучати інших спеціалістів.

Припинення куріння

Всім курцям необхідно рекомендувати припинити куріння тютюну, у зв'язку з чим сімейний лікар повинен:
• за можливості з'ясувати, чи курить пацієнт;
• оцінити ступінь залежності і бажання пацієнта припинити куріння;
• настійно рекомендувати всім курцям припинити курити;
• за необхідності рекомендувати пацієнту методи боротьби з курінням, включаючи традиційні та нетрадиційні методи та медикаментозні засоби.

Дотримання дієти

Всім пацієнтам необхідно давати рекомендації щодо здорового харчування, яке забезпечує мінімальний ризик розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань. Кожному пацієнту необхідно ретельно деталізувати і обгрунтувати кожну з індивідуальних рекомендацій. Загальними рекомендаціями є такі:
• їжа повинна бути різноманітною, а споживання харчових продуктів необхідно відрегулювати так, щоб підтримувати ідеальну масу тіла;
• слід рекомендувати споживання таких продуктів: овочі і фрукти, хліб грубого помелу, знежирені молочні продукти, нежирні сорти м'яса;
• найбільш виражені захисні властивості мають жирна риба і омега-3 жирні кислоти;
• загальне споживання жирів не повинно перевищувати 30% калорійності їжі, а насичених жирів – не більше 1/3 від загальної їх кількості;
• вживання холестерину – не більше 300 мг/добу;
• при дотриманні низькокалорійної дієти насичені жири можуть бути частково замінені складними вуглеводами, моно- і поліненасиченими жирами рослинного і тваринного (риба) походження.

Надмірна маса тіла та ожиріння

Профілактика ожиріння і зниження надмірної ваги мають велике значення. Хворим з ожирінням (ІМТ > 30 кг/м^2) або надлишковою масою тіла (ІМТ 25-30 кг/м^2), а також пацієнтам з абдомінальним ожирінням (окружність талії понад 102 см у чоловіків і понад 88 см у жінок) необхідно намагатися знижувати вагу. Таким пацієнтам рекомендують обмеження калорійності їжі та фізичні навантаження.

Підвищення фізичної активності

Всім хворим і пацієнтам високого ризику необхідно збільшувати фізичну активність до безпечного рівня, який

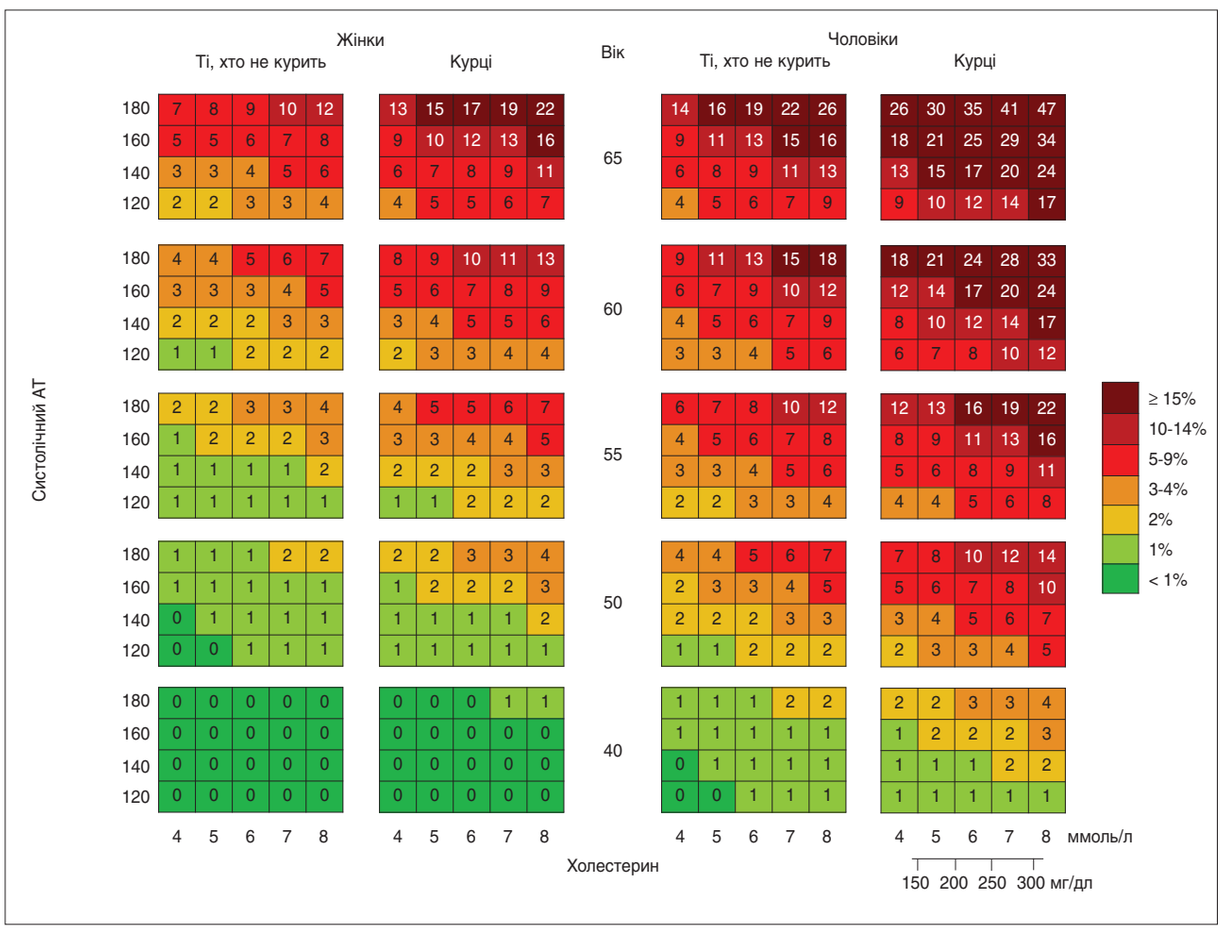


Рис. 2. Десятирічний рівень летальності від серцево-судинних захворювань у країнах Європи

Katerinchuk.qxd 29.09.2008 12:58 Page 50

зумовлює мінімальний ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Здоровим необхідно рекомендувати навантаження, які приносять їм насолоду і можуть бути інтегровані у загальний ритм життя. Для цього, як правило, необхідно виконувати фізичні вправи протягом 30 хв 4-5 разів на тиждень, хоча і помірна активність приносить користь для здоров'я. Хворим на серцево-судинні захворювання необхідно рекомендувати рівень фізичної активності з урахуванням результатів клінічного обстеження, включаючи пробу з фізичним навантаженням.

Нормалізація артеріального тиску

У хворих із серцево-судинними захворюваннями необхідно досягати цільового рівня АТ – нижче 140/90 мм рт. ст. Хворим з нормальним чи високим нормальним АТ (130-139/85-89 мм рт. ст.) може бути доцільною антигіпертензивна терапія за наявності інсульту, ІХС або ЦД.

Якщо АТ підвищується у пацієнта низького ризику, у якого відсутнє ураження органів-мішеней, він повинен знаходитися під наглядом і отримати рекомендації щодо зміни способу життя. Доцільність призначення антигіпертензивної терапії визначається індивідуально.

Якщо у пацієнта із систолічним АТ понад 140 мм рт. ст. і/або діастолічним АТ понад 90 мм рт. ст. є високий ризик серцево-судинних ускладнень, йому також необхідна антигіпертензивна терапія.

У більшості пацієнтів цільовий АТ становить 140/90 мм рт. ст., однак у хворих на ЦД та з ураженням нирок доцільно досягати більш низьких значень. У всіх випадках АТ слід знижувати поступово. Антигіпертензивні препарати повинні не лише ефективно знижувати АТ, але і володіти високою безпечністю та запобігати серцево-судинній захворюваності та смертності.

Нормалізація порушень жирового обміну

В цілому рівень загального холестерину плазми повинен бути < 5 ммоль/л, а ХС ЛПНЩ – < 3 ммоль/л. У хворих із серцево-судинними захворюваннями і ЦД цільові рівні ліпідів повинні бути нижчими: загальний холестерин < 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л.

Цільові рівні ХС ЛПВЩ і ТГ невизначені, однак рівень ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л у чоловіків і < 1,2 ммоль/л у жінок, а рівень ТГ натще > 1,7 ммоль/л вважають маркерами підвищеного ризику.

За відсутності змін призначення терапії залежить не лише від рівнів ліпідів, але і від загального серцево-судинного ризику. Пацієнтам із численними факторами ризику серцево-судинних захворювань, у яких рівні загального холестерину та ХС ЛПНЩ наближуються до 5 і 3 ммоль/л відповідно, доцільна терапія гіполіпідемічними препаратами у середніх дозах з метою зниження їх вмісту до < 4,5 і < 5,3 ммоль/л відповідно. Однак у пацієнтів з більш високим вмістом ліпідів зазначені знижені їх рівні не є метою лікування, оскільки для їх досягнення необхідно призначення гіполіпідемічних засобів у високих дозах, користь від яких ще не доведена.

Цукровий діабет

У пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози модифікація способу життя дозволяє попередити або затримати розвиток ЦД. Адекватний метаболічний контроль у хворих на ЦД 1-го і 2-го типу попереджує розвиток мікросудинних уражень і може сприяти профілактиці серцево-судинних захворювань. Хворі на ЦД 1-го типу потребують інсулінотерапії і дієти. У хворих на ЦД 2-го типу лікування починають із немедикаментозних засобів (дієта, зниження надмірної маси тіла, збільшення фізичної активності).

Варто зазначити, що, на жаль, досить часто пацієнтам не вдається покращити свій спосіб життя, а інколи певні обставини створюють ще більше перешкод на шляху усунення факторів ризику. Деякі з них стосуються самого пацієнта, інші – лікаря, а інші – системи охорони здоров'я. Найважливішими з цих факторів є такі:

- низький соціально-економічний стан – програми боротьби з факторами ризику часто менш ефективні в осіб, що займають нижче соціальне положення;
- соціальна ізоляція: самотні люди частіше ведуть нездоровий спосіб життя;
- стрес: проблеми, що виникають на роботі і в побуті, перешкоджають людям займатися своїм здоров'ям;
- негативні емоції: депресія, тривога і ворожість мають негативне значення, хоча відповідне лікування полегшує модифікацію способу життя.

Ендотеліальна дисфункція

Наступним етапом, розвиток якого зумовлюють практично всі фактори ризику, є ендотеліальна дисфункція.

В останнє десятиріччя на підставі численних досліджень переконливо доведено, що ендотелій як орган-мішень першим контактує з біологічно активними речовинами, що утворюються в організмі внаслідок несприятливого впливу ризик-факторів, і саме він пошкоджується першочергово. З ішого боку, ендотелій реагує на численні ланки підвищення АТ, беручи безпосередню участь у його підвищенні.

У 1998 р. група дослідників, до складу якої входили Ф. Мурад, Р. Фуршгот і Р. Ігнарро, отримали Нобелівську премію за розробку концепції ролі ендотелію у патогенезі АГ та інших захворювань серцево-судинної системи та способів ефективної корекції ендотеліальної дисфункції. Вивчення ролі ендотелію у патогенезі серцево-судинних захворювань сприяло розумінню того, що ендотелій регулює не лише периферичний кровотік, але і ряд інших важливих функцій. Саме тому об'єднуючою стала концепція про ендотелій як про мішень для профілактики і лікування патологічних процесів, що зумовлюють розвиток і прогресування серцево-судинних захворювань.

Підтримання гомеостазу значною мірою досягається завдяки бар'єрній функції ендотелію як активного органа, при цьому важливими є такі складові [3, 11]:

- анатомічна будова судин (синтез/інгібування факторів проліферації);
- тонус судин (вазоконстрикція і вазодилатація);
- гемостаз (синтез та інгібування факторів фібринолізу і агрегації тромбоцитів);
- місцеве запалення (продукція про- та протизапальних факторів).

Кожна із зазначених складових прямо чи опосередковано пов'язана з розвитком і прогресуванням атеросклерозу, АГ та їх ускладнень. У дослідженнях, проведених останніми роками, встановлено, що надриви атеросклеротичних бляшок, які призводять до розвитку інфаркту міокарда, не завжди відбуваються у ділянці максимального стенозування коронарної артерії, навпаки, досить часто вони виявляються у місцях незначних звужень – менше 50% за даними ангіографії [6, 10].

Очевидним є те, що фактори серцево-судинного ризику порушують баланс між найважливішими функціями

Katerinchuk.qxd 29.09.2008 12:58 Page 51

ендотелію, що реалізується прогресуванням атеросклерозу і серцево-судинними подіями. Тому основою нового клінічного напрямку став науковий висновок про необхідність відновлення функції ендотелію як показника ефективності терапії серцево-судинних захворювань. Еволюція завдань терапії серцево-судинних захворювань і, зокрема, терапії АГ конкретизувалась до нормалізації функцій ендотелію, тобто зниження АТ без корекції дисфункції ендотелію не може вважатись успішно розв'язаним завданням сучасної терапії АГ.

Відновлення функції ендотелію є принциповим завданням терапії ще і через те, що головні фактори ризику розвитку і прогресування атеросклерозу – АГ, ЦД, куріння, гіпергомоцистеїнемія – супроводжуються порушеннями ендотелійзалежної вазодилатації як у коронарному, так і в периферичному кровотоці.

Дисфункція ендотелію – це дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів (NO, простациклін, тканинний активатор плазміногену, С-тип натрійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполяризуючого фактора) і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних (ендотелін, супероксид-аніон, тромбоксан А2, інгібітор тканинного активатора плазміногену) [17, 18].

Для підтримання нормального тонусу судин з великої кількості біологічно активних речовин, які продукуються ендотелієм, найважливішим є NO. У нормальних умовах ендотелій постійно продукує NO з допомогою ендотеліальної NO-синтетази (eNOS). NO володіє ангіопротекторними властивостями, пригнічуючи проліферацію гладеньких м'язів судин і моноцитів, тим самим запобігаючи патологічному ремоделюванню судинної стінки і прогресуванню атеросклерозу.

Універсальність ангіопротекторної дії зумовлена ще і тим, що NO володіє антиоксидантною активністю, пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів, ендотеліально-лейкоцитарну взаємодію і міграцію моноцитів.

Встановлено, що NO:

- зменшує адгезію лейкоцитів до епітелію [8];
- гальмує трансендотеліальну міграцію лейкоцитів [16];
- підтримує нормальну проникність ендотелію для ліпопротеїдів і моноцитів [7];
- пригнічує окислення ЛПНЩ в субендотелію [1];
- гальмує проліферацію і міграцію гладком'язових клітин судин і синтез ними колагену [2, 13];
- володіє антитромботичними властивостями, пригнічуючи адгезію тромбоцитів, їх активацію і агрегацію [4];
- активує тканинний активатор плазміногену [15].

NO є потужним вазодилататором, що регулює тонус судин, приводячи до вазорелаксації опосередковано через підвищення рівнів цГМФ, завдяки чому підтримується нормальний базальний тонус судин і здійснюється вазодилатація у відповідь на різноманітні стимули.

З'явилися переконливі дані, що NO є важливою складовою тромботичної відповіді на надрив атеросклеротичної бляшки [14].

При хронічних серцево-судинних захворюваннях відбувається зниження синтезу NO, яке зумовлене:

- порушеннями експресії або транскрипції eNOS;
- зниженням доступності запасів L-аргініну для ендотеліальної NOS;
- прискореним метаболізмом NO (при підвищеному утворенні вільних радикалів).

Враховуючи, що перфузія міокарда регулюється резистивними коронарними артеріями, тонус яких залежить від вазодилатуючої здатності коронарного ендотелію, то навіть за відсутності атеросклеротичних бляшок дефіцит NO у коронарному ендотелію здатний призвести до міокардіальної ішемії.

Якими є можливості впливу сімейного лікаря на відновлення порушеної функції ендотелію?

Розуміння сімейним лікарем ендотеліальної дисфункції як порушення ендотелійзалежної вазодилатації внаслідок порушення синтезу NO формує необхідність проведення профілактичних заходів, спрямованих на зменшення пошкоджень судинної стінки.

Доведено, що:

- покращання функції ендотелію передує регресу структурних атеросклеротичних змін;
- відмова від куріння призводить до покращання функції ендотелію;
- жирна їжа сприяє погіршанню функції ендотелію у практично здорових осіб;
- прийом антиоксидантів (вітаміни А, С) сприяє покращанню функції ендотелію та гальмує потовщення інтими сонної артерії;
- фізичні навантаження покращують стан ендотелію навіть при серцевій недостатності;
- покращання контролю глікемії у хворих на ЦД сприяє відновленню порушених функцій ендотелію;
- нормалізація ліпідного профілю у пацієнтів з гіперхолестеринемією приводила до нормалізації функції ендотелію, що значно зменшувало частоту серцево-судинних подій.

Медикаментозна терапія ендотеліальної дисфункції спрямована на відновлення нормальної функції ендотелію, можливостей його релаксації у відповідь на нервові та гуморальні стимули.

Виділяють 4 групи медикаментозних засобів, потенційно здатних відновлювати або нормалізувати порушену функцію ендотелію:

1. Препарати, заміщуючі природні протективні ендотеліальні субстанції (стабільні аналоги PGI2, нітровазодилататори).
2. Інгібітори або антагоністи ендотеліальних констриктивних факторів (інгібітори ангіотензинперетворюючого фактора – іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину 2, інгібітори ТхА2-синтетази і антагоністи ТхФ2-рецепторів).
3. Цитопротектори (антиоксиданти).
4. Гіполіпідемічні засоби.

Найбільш детально вивчено вплив на функцію ендотелію іАПФ. Це перш за все зумовлено тим, що основна частина іАПФ розміщена на мембрані ендотеліальних клітин. 90% всього об'єму ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) припадає на органи і тканини, а 10% – на плазму, тому активація РААС є необхідною умовою ендотеліальної дисфункції.

Участь іАПФ у регуляції судинного тонусу реалізується через синтез потужного вазоконстриктора ангіотензину II, дія якого реалізується через стимуляцію АТ1-рецепторів гладком'язових клітин судин. Ангіотензин II стимулює виділення ендотеліну I, процеси оксидативного стресу, синтез факторів росту і мітогенів, під дією яких змінюється структура судинної стінки.

Одночасно іАПФ прискорює деградацію брадикініну, вторинними месенджерами якого є NO, простагландини, простациклін, тканинний активатор плазміногену, ендотеліальний фактор гіперполяризації. Підвищення активності іАПФ, розміщеного на поверхні ендотеліальних клітин, прискорює розпад брадикініну з розвитком його

Katerinchuk.qxd 29.09.2008 12:58 Page 52

відносного дефіциту. Відсутність адекватної стимуляції брадикінінових В2-рецепторів клітин ендотелію приводить до зниження синтезу ендотеліального фактора релаксації – NO і підвищення тонусу гладком'язових клітин судин.

Важливим є і те, що іАПФ можуть пригнічувати атеросклеротичний процес навіть в умовах стабільного АТ і ліпідного профілю.

Найбільш ефективними є іАПФ, які мають найвищу спорідненість до ендотеліальної РААС. Останніми роками проведено низку досліджень з вивчення впливу різноманітних груп медикаментозних засобів і окремих препаратів щодо активності їх впливу на синтез NO. Найбільш аргументовані і переконливі дані отримані щодо ефективності небівололу, який відновлює ендотеліальну дисфункцію завдяки збільшенню синтезу та зниженню деградації NO. Здатність відновлювати функцію ендотелію притаманні й іншим іАПФ – квінаприлу, раміприлу, периндоприлу та еналаприлу.

Застосування іАПФ нівелює вазоконстрикторні ефекти, сповільнює ремоделювання стінок судин та міокарда, однак помітних морфофункціональних змін варто очікувати не менш ніж через 3-6 місяців від початку постійного їх прийому.

Застосування антиоксидантів базується на результатах досліджень, у яких встановлено, що вільні радикали, перекисне окислення ліпідів, окисні видозміни ХС ЛПНЩ відіграють важливу роль в ініціації атеросклеротичного процесу. Окислені ЛПНЩ є надто токсичними для клітин і здатні зумовлювати пошкодження ендотеліального шару судин і загибель гладком'язових клітин. Перекисномодифіковані ХС ЛПНЩ затримують утворення або інактивують NO.

У численних експериментальних і клінічних дослідженнях встановлено, що антиоксиданти пригнічують модифікацію ЛПНЩ, зменшують надходження їх в судинну стінку і таким чином перешкоджають розвитку атеросклерозу.

Зниження концентрації ліпідів у крові зумовлює і зниження продукції перекисного окислення ліпідів, які безпосередньо пошкоджують ендотеліальну стінку судин. У зв'язку з цим заслуговує на увагу те, що комбіноване застосування статинів (інгібіторів ГМК-КоА-редуктази) і антиоксидантів має більш виразний ефект, ніж препарати кожного з класів окремо.

З препаратів антиоксидантної терапії доведена клінічна ефективність застосування вітамінів С і Е, провітаміну А – бета-каротину, пробуколу, триметазидину.

З метою зниження деградації NO застосування вітаміну С у якості антиоксиданту покращувало функцію ендотелію у хворих з гіперхолестеринемією, ЦД, АГ та ІХС. Ці дані свідчать про реальну можливість впливати на систему синтезу NO незалежно від причин, які викликали його дефіцит.

Одночасне тривале застосування вітамінів С і Е з профілактичною метою знижує ризик смерті від ІХС на 53%.

Застосування гіполіпідемічних засобів зумовлено тим, що розвиток атеросклеротичних змін розглядається як реакція судини на пошкодження ендотелію, а гіперхолестеринемію розцінюють як провідний пошкоджуючий фактор. Найбільш багатими на ліпопротеїди частинками є ЛПНЩ, які переносять 70% холестерину плазми.

На поверхні ендотелію розміщені спеціалізовані рецептори до різних макромолекул, у тому числі і до ЛПНЩ. Встановлено, що при гіперхолестеринемії змінюється структура ендотелію – збільшується вміст холестерину і співвідношення холестерин/фосфоліпіди у мембрані ендотеліальних клітин, що призводить до порушення бар'єрних функцій ендотелію і підвищення його проникності для ЛПНЩ, де вони окислюються і в інтиму проникають окислені форми ЛПНЩ, які здатні пошкоджувати структурні елементи ендотелію та інтими судин. Перекисно-модифіковані форми ЛПНЩ є найбільш атерогенними, завдяки прямій цитотоксичній дії вони пошкоджують ендотелій, відіграючи безпосередню роль у розвитку ендотеліальної дисфункції, пригнічуючи продукцію фактора релаксації ендотелію – NO і викликаючи підсилення продукції ендотеліну, який є потенційним вазоконстриктором.

Найбільш обгрунтованим є застосування статинів, хоча доцільним є застосування фібратів, омега-поліненасичених жирних кислот.

Досвід застосування різноманітних гіполіпідемічних засобів свідчить, що у багатьох випадках позитивний ефект терапії відзначається вже у перші тижні від початку лікування, коли ще відсутня регресія атеросклеротичних уражень. Позитивний вплив гіполіпідемічних засобів на ранніх етапах їх застосування зумовлений, у першу чергу, тим, що зниження ХС ЛПНЩ у крові веде до покращання функції ендотелію, зменшення числа адгезивних молекул, нормалізації згортаючої системи крові і відновлення пригніченого при гіперхолестеринемії утворення NO.

Особливо важливим результатом гіполіпідемічної терапії є зниження смертності від серцево-судинних захворювань і загальної смертності. Це було встановлено у багатьох фундаментальних дослідженнях з первинної і вторинної профілактики атеросклерозу та ІХС, у яких гіпохолестеринемічна терапія призводила до зменшення смертності від серцево-судинних захворювань на 30-42% і загальної смертності – на 22-30%.

Також одержані позитивні результати впливу антагоністів кальцію, β-адреноблокаторів на відновлення ендотеліальної дисфункції, однак патогенетичні механізми їх впливів остаточно не з'ясовані.

Імовірно, що у недалекому майбутньому буде синтезовано новий клас медикаментозних засобів, здатних регулювати синтез і секрецію NO і покращувати функцію ендотелію при різних серцево-судинних захворюваннях.

Висновки

Низка різноманітних причин, відомих як фактори ризику ІХС та її ускладнень (куріння, АГ, інсулінорезистентність), є первинними ланками серцево-судинного континууму, які у подальшому призводять до дисфункції ендотелію і ураження органів-мішеней.

Очевидним є той факт, що біологічно активні субстанції, які регулюють судинний тонус, одночасно модулюють низку важливих процесів, зокрема проліферацію гладеньких м'язів судин, ріст мезангіальних структур, стан екстрацелюлярного матриксу, визначаючи тим самим швидкість прогресування АГ та її ускладнень.

Ендотеліальна дисфункція як найбільш рання фаза ураження судин пов'язана насамперед з дефіцитом синтезу NO, який є одним із найважливіших факторів регуляції судинного тонусу і від якого залежать структурні зміни судинної стінки (ремоделювання).

У повсякденній практиці сімейного лікаря усунення факторів ризику і корекція ендотеліальної дисфункції повинні бути обов'язковою частиною профілактичних і лікувальних програм.

Список літератури знаходиться в редакції.

Volkov.qxd 29.09.2008 12:58 Page 53

В.И. Волков, С.А. Серик, Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков

Бета-адреноблокаторы при сахарном диабете: метаболические проблемы и их оптимальное решение

В настоящее время β-блокаторы применяются для лечения практически всех сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии (АГ), хронической ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда и при вторичной профилактике после перенесенного инфаркта, сердечной недостаточности (СН), суправентрикулярных и желудочковых аритмий, пролапса митрального клапана, нейроциркуляторной дистонии, гипертрофической кардиомиопатии, гликозидной интоксикации, синдрома удлиненного Q-T, тетрады Фалло, митрального стеноза. Кроме перечисленных кардиологических заболеваний, перечень показаний к использованию β-блокаторов включает в себя профилактику мигрени, эссенциальный тремор, абстинентный синдром *(delirium tremens)*, ситуативную тревогу, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, глаукому, портальную гипертензию и желудочно-кишечное кровотечение [1]. Пожалуй, нет другого класса сердечно-сосудистых препаратов с таким широким спектром показаний.

Вместе с тем есть клинические ситуации, когда отношение к назначению β-блокаторов не совсем однозначно из-за присущих им нежелательных эффектов. Одной из проблемных категорий пациентов, у которых применение β-блокаторов активно дискутируется со времени их внедрения в терапевтическую практику, являются больные сахарным диабетом (СД). Использование первых препаратов данной группы привело к формированию негативного образа, ассоциированного с неблагоприятными метаболическими свойствами [2]:

- типичные β-блокаторы способствуют повышению гликемии натощак, гликозилированного гемоглобина, инсулинорезистентности;
- типичные β-блокаторы повышают уровни триглицеридов и снижают холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
- неселективные β-блокаторы могут пролонгировать индуцированную инсулином гипогликемию и маскировать ее симптомы;
- β-блокаторы вызывают увеличение веса.

Эти опасения справедливы в отношении определенного ряда β-блокаторов. Но имеющиеся в современном арсенале β-блокаторы достаточно гетерогенны и различаются по избирательности связывания β-рецепторов (неселективные β_1-, β_2-адреноблокаторы и селективные β_1-адреноблокаторы), наличию внутренней симпатомиметической активности. Некоторые β-блокаторы обладают вазодилатирующими свойствами, опосредованными блокадой α_1-адренорецепторов (карведилол, лабеталол) или стимуляцией β_2-рецепторов (целипролол), или через механизмы, независимые от адреноблокады (небиволол, буциндолол). Кроме этого, β-блокаторы подразделяют на липофильные и гидрофильные (табл. 1) [3].

Свойства β-блокаторов напрямую связаны с тем, какие именно адренорецепторы они блокируют. В таблице 2 представлены локализация β_1-, β_2-адренорецепторов в различных тканях и эффекты, связанные с их активацией [3]. Блокада этих рецепторов вызывает обратный эффект. Очевидно, что все положительные эффекты β-блокаторов в основном обусловлены их воздействием на β_1-рецепторы, в то же время большинство негативных эффектов сопряжено с блокадой β_2-адренорецепторов.

Метаболические эффекты β-блокаторов при СД

Повышение инсулинорезистентности и ухудшение гликемического контроля – основные проблемы при использовании β-блокаторов у больных СД. Эти негативные эффекты отмечаются при использовании как неселективных β-блокаторов, так и β_1-селективных, например атенолола и метопролола. Так, терапия пропранололом в исследовании MRC приводила к повышению

Таблица 1. Фармакологическая классификация современных β-адреноблокаторов

Препарат	Внутренняя симпатомиметическая активность	Липофильность	Периферическая вазодилатация
Неселективные β_1- и β_2-адреноблокаторы			
Надолол	0	Низкая	
Пиндолол	++	Высокая	
Пропранолол	0	Высокая	
Соталол	0	Низкая	
Тимолол	0	Высокая	
Селективные β_1-адреноблокаторы			
Ацебуталол	+	Умеренная	
Атенолол	0	Низкая	
Бетаксолол	0	Умеренная	
Бисопролол	0	Умеренная	
Метопролол	0	Высокая	
Небиволол	0	Умеренная	+
Целипролол	+	Умеренная	+
Эсмолол	0	Низкая	
α_1- и β-адреноблокаторы			
Буциндолол	+	Умеренная	+
Карведилол	0	Умеренная	+
Лабеталол	+	Низкая	+

Volkov.qxd 29.09.2008 12:58 Page 54

глюкозы крови и увеличению назначения гипогликемических препаратов у постинфарктных больных в исследовании BHAT [2]. В британском проспективном исследовании UKPDS значение метаболических побочных действий обычных β-блокаторов проявилось в том, что у больных, получавших β_1-селективный блокатор атенолол, достоверно увеличилась потребность в сахароснижающих препаратах по сравнению с таковой у пациентов, получавших каптоприл [4]. В клиническом испытании GEMINI у больных СД и АГ метопролол способствовал увеличению концентрации гликозилированного гемоглобина [5].

Причины снижения чувствительности к инсулину под влиянием β-блокаторов не совсем понятны. Описаны несколько механизмов, которые, как предполагается, могут участвовать в усилении инсулинорезистентности (табл. 3).

Наиболее важны гемодинамические эффекты этих препаратов [7]. В нормальных условиях инсулин вызывает вазодилатацию и увеличивает кровоток в скелетных мышцах, что тесно сопряжено с утилизацией глюкозы. При СД эндотелийзависимая инсулинопосредованная вазодилатация нарушена, и это считается основной причиной снижения индуцированного инсулином захвата глюкозы в периферических тканях. В норме острая стимуляция симпатической нервной системы снижает стимулированный инсулином захват глюкозы в мышцах посредством вазоконстрикции и снижения кровотока. Этот эффект опосредован α_1-адренорецепторами. При лечении типичными β-блокаторами неблокированная α_1-активность может вызывать вазоконстрикцию и снижение кровотока, что приводит к уменьшению индуцированного инсулином захвата глюкозы, другими словами – к инсулинорезистентности.

Таблица 2. Эффекты, опосредованные β_1- и β_2-адренорецепторами

Ткань	Рецепторы	Эффект
Сердце:		
Синоатриальный узел	β_1, β_2	Увеличение частоты сердечных сокращений
Аурикуловентрикулярный узел	β_1, β_2	Повышение скорости проведения импульса
Предсердия	β_1, β_2	Повышение сократимости
Желудочки	β_1, β_2	Повышение сократимости, скорости проведения импульса и автоматизма идиовентрикулярных водителей ритма
Артерии и вены	β_2	Вазодилатация
Скелетные мышцы	β_2	Повышение сократимости, гликогенолиз, захват K^+
Печень	β_2	Гликогенолиз и глюконеогенез
Поджелудочная железа (β-клетки)	β_2	Секреция инсулина и глюкагона
Жировая ткань	β_1	Липолиз
Бронхи	β_2	Бронходилатация
Почки	β_1	Секреция ренина
Желчный пузырь и протоки	β_2	Релаксация
Мочевой пузырь	β_2	Релаксация
Матка	β_2	Релаксация
Желудочно-кишечный тракт	β_2	Релаксация
Окончания симпатических нервов	β_2	Выброс норадреналина
Щитовидная железа	β_2	Конверсия Т4 в Т3
Паращитовидные железы	β_1, β_2	Секреция паратгормона
Активность липопротеинлипазы	β_1, β_2	Повышение активности

Необходимо отметить, что стимуляция β_2-рецепторов вызывает вазодилатацию, поэтому неселективная β-блокада предотвращает β_2-стимулированное увеличение кровотока. В соответствии с этой теорией чувствительность к инсулину при использовании β_1-селективных адреноблокаторов ухудшается в меньшей степени, чем под влиянием неселективных β-блокаторов [6].

Лечение β-блокаторами может также влиять на секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. Бета-блокаторы способны подавлять первую фазу секреции инсулина, возможно, посредством угнетения β_2-опосредованного высвобождения инсулина.

Увеличение массы тела – еще один предполагаемый механизм снижения чувствительности к инсулину под влиянием β-блокаторов. Увеличение веса пациентов, принимающих β-блокаторы, отмечено во многих исследованиях. Перечень потенциальных механизмов этого эффекта включает снижение уровня метаболизма, изменения процессов обеспечения температурного баланса и потребления кислорода тканями организма, снижение термического эффекта пищи, ингибирование липолиза [8]. Хотя избыточная масса тела тесно взаимосвязана с инсулинорезистентностью, эта ассоциация не считается первостепенным механизмом снижения чувствительности к инсулину под влиянием β-блокаторов.

При инсулинзависимом СД β-блокаторы могут маскировать некоторые адренергические симптомы гипогликемии (тремор, тахикардию) при сохранении сильного потоотделения [3]. Выход из гипогликемического состояния у больных, получающих β-блокаторы, также затруднен. Это связано с тем, что основные механизмы повышения сахара в крови в ответ на гипогликемию (секреция глюкагона, гликогенолиз и глюконеогенез) заблокированы. Поэтому у инсулинзависимых пациентов высокоселективная β_1-адреноблокада наиболее предпочтительна. При СД 2-го типа проблема гипогликемии и β-адреноблокады минимальна, особенно при использовании метформина или тиазолидиндионов.

Бета-блокаторы способны оказывать негативное влияние на липидный спектр крови: они увеличивают уровни триглицеридов и снижают концентрацию холестерина ЛПВП, увеличивают количество малых плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что ассоциировано с инсулинорезистентностью [9]. Эти эффекты

Таблица 3. Механизмы влияния β-блокаторов на метаболизм глюкозы и липидов [6]

	Лечение β- или β_1-селективными адреноблокаторами	Метаболические последствия
Активность липопротеинлипазы	↓↓	↓ Клиренс триглицеридов
Активность лецитин-холестерин ацилтрансферазы	↓	↓ ЛПВП
Масса тела	↑	↓ Чувствительность к инсулину
Секреция инсулина	↓ 1-я фаза	↑ 2-я фаза, пролонгированная гиперинсулинемия
Клиренс инсулина	↓	↑ Гиперинсулинемия ↑ Инсулинорезистентность
Периферический кровоток	↓↓	↓ Доставка субстрата ↓ Захват глюкозы
Общая резистентность периферических сосудов	↑	↓ Периферический кровоток

Volkov.qxd 29.09.2008 12:58 Page 55

обусловлены ингибированием двух важных ферментов метаболизма липопротеидов: липопротеинлипазы и лецитин-холестерин ацилтрансферазы в результате β-блокады. Альфа-1-блокада, напротив, повышает активность этих ферментов, способствуя снижению уровней триглицеридов и повышению холестерина ЛПВП.

Таким образом, большинство негативных метаболических эффектов β-блокаторов при СД сопряжены с блокадой β_2-адренорецепторов (нарушение обмена глюкозы и липидов, снижение периферического кровотока). Вместе с тем всесторонняя адреноблокада (β_1, β_2 и α_1) дает возможность не только уменьшить негативные эффекты β-блокады, но и улучшить некоторые метаболические параметры. Очевидно, применение высокоселективных и неселективных β-блокаторов с дополнительной α_1-блокадой, вазодилатирующих β-блокаторов позволит избежать нежелательных метаболических нарушений.

Клинические данные

Действительно, в нескольких небольших исследованиях продемонстрировано отсутствие негативных метаболических эффектов у больных СД и АГ при использовании высокоселективного β_1-адреноблокатора бисопролола [10, 11]. А при терапии высокоселективным β_1-блокатором с вазодилатирующими свойствами небивололом отмечено улучшение метаболических параметров (снижение инсулинорезистентности и уровней гликозилированного гемоглобина) и уменьшение микроальбуминурии [12, 13]. С другой стороны, есть сообщения и о некоторых негативных эффектах небиволола у больных СД. В частности, по данным Peter P. и соавт. [14], при лечении АГ у больных СД небиволол не оказывал влияния на гликемический контроль, был нейтрален в отношении триглицеридов и общего холестерина и даже способствовал увеличению холестерина ЛПВП, но уменьшал общую антиоксидантную активность крови, в результате чего отмечалось формирование потенциально атерогенных субфракций ЛПНП.

Наиболее убедительными доказательствами метаболического преимущества при СД обладает карведилол – неселективный β-блокатор с α_1-блокирующими свойствами. Обусловленная α_1-блокадой вазодилатация в скелетной мускулатуре увеличивает инсулинопосредованное поступление глюкозы в миоциты и снижает инсулинорезистентность. Снижение инсулинорезистентности не только обеспечивает уменьшение гликемии и триглицеридов, но также повышает уровень холестерина ЛПВП. К важным дополнительным преимуществам карведилола относят его выраженные антиоксидантные свойства [15, 16]. Проведенные до настоящего времени сравнительные исследования метаболических характеристик карведилола и β_1-селективных адреноблокаторов при лечении больных СД неоспоримо свидетельствуют о превосходстве карведилола.

Так, при сравнении эффектов β_1-селективного блокатора атенолола и карведилола у больных СД 2-го типа с АГ установлено, что атенолол и карведилол одинаково эффективно снижали артериальное давление и уменьшали массу миокарда левого желудочка, но на метаболические параметры оказывали различное, в большей степени прямо противоположное действие: уровни гликемии и инсулина натощак снижались при терапии карведилолом и повышались под влиянием атенолола, чувствительность тканей к инсулину повышалась у больных, получавших карведилол, и снижалась в группе атенолола. Кроме того, карведилол уменьшал уровни триглицеридов, повышал холестерин ЛПВП, снижал перекисное окисление липидов. При этом карведилол, как и атенолол, не пролонгировал гипогликемию [17].

По нашим данным, трехмесячная терапия карведилолом (кориол, KRKA) у больных ИБС и СД приводила к снижению инсулинорезистентности, которую определяли по индексу HOMA-IR, уровня гликозилированного гемоглобина, признаков оксидативного стресса, тогда как β_1-селективный адреноблокатор бисопролол не оказывал позитивного влияния на эти показатели.

Наиболее крупным клиническим испытанием, в котором проводилось сравнение влияния β-блокаторов на метаболические параметры у больных СД, явилось исследование GEMINI (The Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) [5]. Целью этого испытания было изучение влияния метопролола тартрата и карведилола на контроль гликемии при лечении АГ у больных СД 2-го типа. В исследование были включены 1 235 пациентов, 737 из которых получали метопролол в дозе 50-200 мг дважды в день, а 498 – карведилол в дозе 6,25-25 мг дважды в день в течение 35 недель. До включения пациентов в исследование антидиабетическая терапия была стабильной в течение 3 месяцев, а гипотензивная (с обязательным использованием ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II) – в течение 1 месяца. После 5 месяцев наблюдения в группе карведилола средние значения гликозилированного гемоглобина не изменились, а в группе метопролола увеличились на 0,15% ($p < 0,001$). Чувствительность к инсулину (определяемая по индексу HOMA-IR) улучшилась на фоне приема карведилола (индекс снизился на 9,1%, $p < 0,004$), но не метопролола (- 2,0%, $p = 0,48$). Карведилол оказывал выраженное нефропротекторное действие: риск развития микроальбуминурии при приеме карведилола был значительно ниже, чем в группе метопролола (6,4 и 10,3% соответственно).

Исследователями GEMINI был проведен также анализ липидных показателей и изменения массы тела пациентов. При оценке влияния карведилола и метопролола на показатели липидного обмена оказалось, что в конце этого исследования в группе карведилола уровни общего холестерина, триглицеридов и холестерина не-ЛПВП были достоверно ниже, чем у пациентов, получавших метопролол. Кроме того, в группе метопролола чаще возникала необходимость первичного назначения статинов или увеличения их дозы [18]. При анализе влияния этих β-блокаторов на вес пациентов было установлено, что терапия метопрололом ассоциировалась с достоверным увеличением массы тела, тогда как в группе карведилола значимого изменения веса пациентов не отмечено [19].

Одной из вторичных точек исследования GEMINI было сравнение влияния карведилола и метопролола на качество жизни больных СД по опроснику Diabetes Symptom Checklist, в котором оценивались симптомы, ассоциированные с СД, по 6 доменам: психология (утомляемость, когнитивный дистресс), нейропатия

Volkov.qxd 29.09.2008 12:58 Page 56

(боль и чувствительность), кардиология, офтальмология, гипер- и гипогликемия [20]. Карведилол проявил явные преимущества перед метопрололом и привел к достоверно более выраженному уменьшению диабет-ассоциированных симптомов в целом и в доменах симптомов гипер- и гипогликемии. Полученные данные однозначно свидетельствуют об улучшении качества жизни больных СД с АГ при лечении карведилолом.

Доказана эффективность карведилола и при лечении СН у больных СД. В соответствии с современными рекомендациями по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД (2007) β-блокаторы являются обязательным компонентом лечения СН при СД [21]. При этом на основе результатов многоцентровых исследований рекомендуется использовать только следующие β-блокаторы: метопролол, бисопролол и карведилол. До настоящего времени не проводилось исследований, спланированных специально для лечения больных СД и СН. Рекомендации основаны на анализе подгрупп больных СД, включенных в исследования MERIT-HF, CIBIS-II, COPERNICUS. В клиническом испытании метопролола сукцината MERIT-HF установлена тенденция к снижению общей смертности у больных СД, однако это улучшение было недостоверным [22]. В исследовании CIBIS-II бисопролол у больных СД также способствовал проявлению тенденции к снижению риска смерти, которая не достигала статистической значимости [23]. И только в исследованиях карведилола (US carvedilol trials, COPERNICUS) установлено достоверное снижение смертности в подгруппах больных СД [24-26]. Интересно, что в одном из 4 исследований US carvedilol trials – MOCHA, в котором оценивались дозозависимые эффекты карведилола, снижение смертности и увеличение фракции выброса левого желудочка у больных СД с СН установлено при использовании всех доз карведилола, включая 6,25 мг [27].

Очевидно, преимущества использования карведилола у больных СД с СН определяются отмеченными ранее позитивными свойствами: вазодилатация, способствующая уменьшению инсулинорезистентности и дислипидемии, улучшение почечного кровотока и снижение резистентности периферических сосудов, повышение чувствительности к инсулину, уменьшение микроальбуминурии. Кроме того, поскольку в поврежденном сердце происходит перераспределение адренорецепторов в сторону увеличения β_2- и α_1-рецепторов (табл. 4), карведилол, вероятно, имеет большую способность уменьшать кардиотоксическое действие адренергической системы на миокард при СН [28].

Заключение

Бета-блокаторы являются обязательным компонентом терапии больных СД с ИБС, СН, в остром постинфарктном периоде и для профилактики повторного инфаркта миокарда, так как достоверно снижают риск общей и сердечно-сосудистой смертности. Неселективные β-блокаторы без вазодилатирующей активности (пропранолол), и, в меньшей степени, типичные β_1-селективные адреноблокаторы (атенолол, метопролол) усиливают инсулинорезистентность периферических тканей и способствуют развитию дислипидемии, поэтому их следует избегать в лечении больных СД. Высокоселективные β-блокаторы практически не оказывают негативных метаболических эффектов, а β-блокаторы с вазодилатирующей активностью, такие как небиволол, карведилол, способны улучшать показатели углеводного и липидного обмена и повышать чувствительность тканей к инсулину, оказывать нефропротекторный эффект, в связи с чем этим препаратам следует отдавать предпочтение при лечении пациентов с СД или метаболическим синдромом. При этом наиболее оптимальным выбором, «идеальным β-блокатором для больных СД» [15], с полным правом можно считать карведилол, доказанные преимущества которого определяются его α_1-блокирующими свойствами.

Таблица 4. Распределение адренорецепторов в нормальном и поврежденном миокарде

	β_1	β_2	α_1
Нормальный миокард	70%	20%	10%
Поврежденный миокард	50%	25%	25%

Литература

1. Hollenberg N.K. The Role of β-Blockers as a Cornerstone of Cardiovascular Therapy// Am J Hypertens. – 2005. – Vol. 18, № 12, Part 2. – P. 165S-168S.
2. Cruickshank J.M. Beta-blockers continue to surprise us // Eur Heart J. – 2000. – Vol. 21, № 5. – P. 354-364.
3. Lypez-Sendyn J., Swedberg K., McMurray J. et al. Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 25, № 15. – P. 1341-1362.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39 // BMJ. – 1998. – Vol. 317, № 7160. – P. 713-720.
5. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial // JAMA. – 2004. – Vol. 292, № 18. – P. 2227-2236.
6. Jacob S., Rett K., Henriksen E.J. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? // Am J Hypertens. – 1998. – Vol. 11, № 10. – P. 1258-1265.
7. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control // QJM. – 2006. – Vol. 99, № 7. – P. 431-436.
8. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S. et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis // Hypertension. – 2001. – Vol. 37, № 2. – P. 250-254.
9. Jacob S., Henriksen E.J. Metabolic properties of vasodilating beta blockers: management considerations for hypertensive diabetic patients and patients with the metabolic syndrome // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2004. – Vol. 6, № 12. – P. 690-696.
10. Janka H.U., Ziegler A.G., Disselhoff G., Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics // J Cardiovasc Pharmacol. – 1986. – Vol. 8, Suppl 11. – P. S96-S99.
11. Wang B., Song W.H., Liu G.Z. Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol. The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus // Zhonghua Nei. Ke. Za. Zhi. – 2005. – Vol. 44, № 7. – P. 503-505.
12. Schmidt A.C., Graf C., Brixius K., Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study // Clin Drug Investig. – 2007. – Vol. 27, № 12. – P. 841-849.

Полный список литературы, включающий 28 пунктов, находится в редакции.

Zaharov.qxd 29.09.2008 12:58 Page 57

В.В. Захаров, Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Лечение хронической сосудистой мозговой недостаточности

По итогам конференции «Совещание неврологов СНГ по проблеме лечения хронических сосудистых заболеваний головного мозга» под эгидой кафедры нервных болезней ММА имени И.М. Сеченова (заведующий кафедрой – академик РАМН, профессор Н.Н. Яхно)

Одним из наиболее часто встречаемых патологических состояний в неврологической практике являются поражения головного мозга сосудистой этиологии, к которым относятся инсульт и хроническая недостаточность кровоснабжения головного мозга [10]. Инсульт и хронические формы нарушений мозгового кровообращения вызываются общими причинами, самые распространенные из которых – атеросклероз церебральных артерий и артериальная гипертензия (АГ).

Вследствие этиологической общности острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, как правило, сосуществуют: у большинства пациентов с инсультом выявляются признаки хронической ишемии кровоснабжения мозга – инсульты в анамнезе. Кроме того, инфаркты мозга могут формироваться без клиники инсульта: так называемые «немые» инфаркты. Применение методов нейровизуализации свидетельствует, что у пациентов с первичным инсультом в большинстве случаев выявляются «немые» инфаркты, которые сформировались ранее. В неврологическом статусе в таких случаях еще до развития инсульта выявляются когнитивные нарушения и другие признаки сосудистого поражения головного мозга [2-5, 7].

В соответствии с общепринятой классификацией дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) относится к рубрике хронических нарушений мозгового кровообращения. Однако на практике разграничение роли острых и хронических нарушений в патогенезе прогрессирующего сосудистого поражения мозга не всегда возможно, а с точки зрения терапии – нецелесообразно. Поэтому в настоящее время под ДЭ принято понимать синдром хронического прогрессирующего поражения головного мозга сосудистой этиологии, в основе которого могут лежать как повторные острые нарушения мозгового кровообращения (с клиникой инсульта или по типу «немого» инфаркта), так и хроническая недостаточность кровоснабжения головного мозга или их сочетание [3-5]. Существуют также другие термины для обозначения данного клинического состояния, такие как хроническая ишемия мозга, цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь мозга и т. д. Однако термин «дисциркуляторная энцефалопатия» является наиболее удачным, поскольку отражает локализацию поражения (энцефалопатия), его природу (сосудистая недостаточность), и в то же время он не связан жестко с конкретным патогенетическим механизмом: только с острой или хронической церебральной ишемией. Патогенез симптомов ДЭ представлен на схеме. Лечение ДЭ должно быть направлено на основное сосудистое заболевание (этиотропная терапия), основные патогенетические механизмы и клиническую симптоматику, которая приводит к ухудшению качества жизни пациентов и их ближайших родственников.

Классификация сосудистых заболеваний головного мозга (Е.В. Шмидт и соавт., 1985)

1. Острые нарушения мозгового кровообращения.
1.1. Инсульт.
1.1.1. Ишемический инсульт (тромботический, эмболический, гемодинамический, лакунарный).
1.1.2. Геморрагический инсульт (паренхиматозное кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние).
1.2. Преходящие нарушения мозгового кровообращения.
1.2.1. Транзиторные ишемические атаки.
1.2.2. Гипертонические церебральные кризы.
2. Хронические нарушения мозгового кровообращения.
2.1. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга.
2.2. Дисциркуляторная энцефалопатия.

Диагностические критерии ДЭ (Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин, 2001)

Наличие признаков (клинических, анамнестических, инструментальных) поражения головного мозга.

Наличие признаков острой или хронической церебральной дисциркуляции (клинических, анамнестических, инструментальных).

Наличие причинно-следственной связи между нарушениями гемодинамики и развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики.

Клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

Этиотропная терапия ДЭ

Недостаточность мозгового кровообращения представляет собой осложнение различных сердечно-сосудистых заболеваний. В пожилом возрасте самыми распространенными причинами формирования синдрома ДЭ являются АГ, атеросклероз магистральных артерий головы и заболевания сердца с высоким риском

Zaharov.qxd 29.09.2008 12:58 Page 58

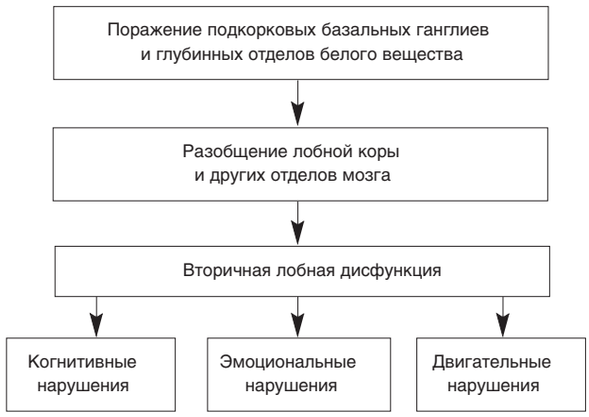


Схема. Патогенез симптомов ДЭ

тромбоэмболии в головной мозг (мерцательная аритмия предсердий, клапанные пороки, острый период инфаркта миокарда, аневризма сердца и др.). Следует также уделять внимание основным факторам риска ишемических событий, таким как курение, гиперлипидемия, сахарный диабет, избыточный вес, малоподвижный образ жизни [2, 5].

Адекватная антигипертензивная терапия является одним из наиболее важных мероприятий при ведении пациентов с сосудистой мозговой недостаточностью.

Длительная неконтролируемая АГ приводит к вторичным изменениям сосудистой стенки артерий небольшого калибра (артериолосклероз), что вызывает изменение физиологических свойств церебральных сосудов и нарушает механизмы ауторегуляции мозгового кровотока. Вследствие данных изменений возникают повторные эпизоды преходящей дисциркуляции и хроническая недостаточность кровоснабжения мозга, которая в первую очередь поражает глубинные церебральные отделы. Доказан также тот факт, что: АГ является самостоятельным фактором риска нейродегенеративного процесса, который нередко присоединяется к хронической сосудистой мозговой недостаточности [2, 5, 7].

Проведение антигипертензивной терапии является важным мероприятием по вторичной профилактике нарастания психических и двигательных симптомов ДЭ. Согласно данным ряда исследований, на фоне адекватной антигипертензивной терапии достоверно уменьшаются темпы прогрессирования когнитивных нарушений и заболеваемость деменцией. У пациентов без гемодинамически значимого стеноза следует стремиться к нормализации артериального давления (целевые цифры – не более 140/80 мм рт. ст.). При этом, однако, ее необходимо проводить медленно, в течение нескольких месяцев. Быстрое снижение артериального давления может приводить к усугублению церебральной перфузии вследствие неправильной реактивности измененных липогиалинозом артериол [14, 17, 24].

Наличие атеросклеротического стеноза магистральных артерий головы требует назначения антиагрегантов. К препаратам с доказанной антиагрегантной активностью относятся ацетилсалициловая кислота в дозе 50-100 мг/сут и клопидогрель в дозе 75 мг/сут. Исследования показали, что назначение данных препаратов снижает риск развития ишемических событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, периферические тромбозы) на 20-25%. Однако следует иметь в виду, что существуют индивидуальные различия в ответе на антиагреганты. В части случаев эффективность данных препаратов недостаточна, а у некоторых пациентов наблюдается парадоксальный проагрегантный эффект. Поэтому после назначения ацетилсалициловой кислоты или клопидогреля необходимо лабораторное исследование агрегации форменных элементов крови [2, 5].

При наличии высокого риска тромбоэмболии в головной мозг, например при мерцательной артитмии и клапанных пороках, антиагреганты могут быть малоэффективны. Перечисленные состояния являются показанием к назначению непрямых антикоагулянтов. Препаратом выбора является варфарин. Терапию непрямыми антикоагулянтами следует проводить под строгим контролем показателей коагулограммы. При этом международное нормализованное отношение необходимо исследовать каждые две недели [2, 5].

Наличие гиперлипидемии, не корригируемой соблюдением диеты, требует назначения гиполипидемических препаратов. Наиболее перспективно применение лекарственных средств из группы статинов. В настоящее время их назначение считается оправданным не только при гиперлипидемии, но и при нормальном уровне холестерина у пациентов с ишемической болезнью сердца или сахарным диабетом. Обсуждается также целесообразность назначения данных препаратов для профилактики развития когнитивных нарушений и деменции, что, однако, требует дальнейших исследований [11, 19].

Патогенетическая терапия ДЭ

При наличии сосудистой мозговой недостаточности патогенетически обоснованно назначение препаратов, оптимизирующих церебральную микроциркуляцию (вазоактивные) и нейрональный метаболизм (нейрометаболические). Следует отметить, что многие медикаменты, используемые для патогенетической терапии ДЭ, оказывают одновременное влияние как на мозговой кровоток, так и на церебральные метаболические процессы. Ожидаемыми эффектами патогенетической терапии ДЭ являются:

1. Увеличение мозгового кровотока как за счет расширения сосудов микроциркуляторного русла, так и в результате повышения текучести крови, но без «эффекта обкрадывания».

2. Благоприятное воздействие на нейрональную пластичность и вследствие этого – повышение на фоне терапии темпов и степени восстановления неврологических функций после острого повреждения головного мозга.

3. Нейропротективный эффект: увеличение на фоне терапии выживаемости нейронов при различных неблагоприятных воздействиях (ишемия, гипоксия, травматическое поражение, интоксикации и др.).

4. Неспецифический ноотропный эффект: повышение показателей памяти, концентрации и умственной работоспособности как у пациентов с различными заболеваниями головного мозга, так и у здоровых лиц. При этом в идеале ноотропный эффект патогенетической терапии не должен быть обусловлен дополнительными психотропными эффектами, которые присутствуют у ряда используемых препаратов (например, антидепрессивный, анксиолитический, психостимулирующий эффект и др.).

Zaharov.qxd 29.09.2008 12:58 Page 59

Из препаратов, воздействующих на церебральную микроциркуляцию, в клинической практике наиболее часто используются:

1. Ингибиторы фосфодиэстеразы: теофиллин, пентоксифиллин, винпоцетин, стандартизованный экстракт гинкго билоба и др. Сосудорасширяющий эффект данных препаратов связан с повышением в гладкомышечных клетках сосудистой стенки содержания циклического аденозинмонофосфата, что приводит к их расслаблению и увеличению просвета сосудов [5, 6]. Некоторые из данных препаратов обладают также некоторым антитромбицитарным действием и поэтому способствуют улучшению реологических свойств крови.

2. Блокаторы кальциевых каналов: циннаризин, флюнаризин, нимодипин, которые оказывают вазодилатирующий эффект благодаря уменьшению внутриклеточного содержания кальция в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [1, 5, 6]. Предполагается также нейропротективный эффект блокаторов кальциевых каналов, связанный с уменьшением на фоне их применения внутриклеточного содержания кальция. Как известно, накопление ионов кальция играет определенную патогенетическую роль в процессе повреждения нейронов при ишемии и гипоксии.

3. Норадренергические препараты: ницерголин, пирибедил, способствующие расширению церебральных сосудов микроциркуляторного русла за счет нормализации паттерна их норадренергической иннервации [5, 6]. Кроме того, норадренергические препараты оказывают прямой (то есть не связанный с вазоактивным действием) ноотропный эффект за счет оптимизации процессов синаптической передачи в церебральных норадренергических системах.

Одним из наиболее перспективных вазоактивных препаратов, широко используемых в клинической практике, является сермион (ницерголин). Данный препарат является блокатором α_2-адренорецепторов, с чем связано его благоприятное воздействие на церебральную и периферическую микроциркуляцию. Экспериментальные работы также свидетельствуют, что, помимо вазоактивного эффекта, сермион оказывает прямое воздействие на церебральные нейротрансмиттерные системы. Так, на фоне применения данного препарата увеличивается активность норадренергической, дофаминергической и ацетилхолинергической церебральных систем, что способствует оптимизации когнитивных процессов.

Следует отметить, что наличие у сермиона положительного ацетилхолинергического эффекта позволяет использовать этот препарат не только при сосудистой мозговой недостаточности, но и при когнитивных расстройствах первично дегенеративной природы [13, 25].

Эффективность сермиона при ДЭ и когнитивных нарушениях иной природы была изучена в большой серии клинических рандомизированных исследований, проведенных с учетом всех современных требований доказательной медицины. В 80-90-е годы XX века были проведены 11 двойных слепых контролируемых плацебо исследований сермиона, в которых участвовали 1 260 пациентов из разных стран мира. Сермион назначали больным с хронической сосудистой мозговой недостаточностью, на ранних стадиях болезни Альцгеймера и при нарушениях памяти и внимания возрастного характера. На фоне терапии отмечался клинически и статистически значимый положительный эффект в отношении когнитивных функций, регресс поведенческих нарушений, повышение самостоятельности пациентов в повседневной жизни. Таким образом, применение сермиона при когнитивных нарушениях сосудистой и первично дегенеративной природы базируется на надежной доказательной базе [13, 25].

Вазоактивные препараты в отечественной неврологической практике принято назначать курсами по 2-3 месяца 1-2 раза в год. Однако подобный прерывистый режим терапии не является обоснованным с точки зрения патогенеза ДЭ [5, 6]. Поэтому в последние годы широко обсуждается целесообразность постоянного применения вазоактивных лекарственных средств. Не менее широко при хронической сосудистой мозговой недостаточности применяется нейрометаболическая терапия. Целью данной терапии является получение ноотропного эффекта, а также увеличение компенсаторных возможностей головного мозга, связанных с явлением нейрональной пластичности. Под нейрональной пластичностью понимают способность нейронов менять свои функциональные свойства в процессе жизнедеятельности, а именно – увеличивать количество дендритов, образовывать новые синапсы, изменять мембранный потенциал. Вероятно, нейрональная пластичность лежит в основе процесса восстановления утраченных функций, которое наблюдается после нетяжелого инсульта или иного повреждения головного мозга. Предполагается, что оптимизация церебрального метаболизма с помощью соответствующих медикаментозных средств может способствовать увеличению нейрональной пластичности и, соответственно, оказывать нейропротективный эффект, а также повышать компенсаторные возможности головного мозга.

К метаболическим препаратам относятся производные пирролидона (пирацетам, прамирацетам, карфедон), которые оказывают стимулирующее воздействие на метаболические процессы в нейронах. В эксперименте установлено, что применение пирацетама способствует увеличению внутриклеточного синтеза белка, утилизации глюкозы и кислорода. На фоне применения данного препарата отмечается также увеличение кровоснабжения головного мозга, что, вероятно, носит вторичный характер по отношению к увеличению метаболических процессов. В клинической практике был показан положительный эффект пирацетама у пациентов с легкими когнитивными нарушениями возрастного характера, в восстановительный период ишемического инсульта, особенно при корковых очагах с клиникой афазии, а также при умственной отсталости в детском возрасте [5, 6].

Другая стратегия воздействия на церебральный метаболизм заключается в применении пептидергических и аминокислотных препаратов. К ним относятся церебролизин, актовегин, глицин и некоторые другие.

Данные препараты содержат биологически активные соединения, которые обладают полимодальным положительным действием в отношении нейронов. Клинические и экспериментальные исследования пептидергических препаратов свидетельствуют об увеличении на фоне их применения выживаемости нейронов в различных патологических условиях, улучшении когнитивных функций, регрессе других неврологических нарушений [5, 6].

Zaharov.qxd 29.09.2008 12:58 Page 60

Как и вазоактивные препараты, метаболическую терапию традиционно назначают курсами 1-2 раза в год, однако обсуждается целесообразность более длительного ее применения.

Симптоматическая терапия ДЭ

В силу анатомофизиологических особенностей кровоснабжения головного мозга наиболее частой локализацией сосудистого поражения головного мозга являются подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества. Подкорковые базальные ганглии кровоснабжаются главным образом из мелких пенетрирующих мозговое вещество сосудов, которые подвержены развитию липогиалиноза при хронической неконтролируемой АГ. Кроме того, данная зона относится к зонам так называемого терминального кровоснабжения, поскольку находится на границе каротидного и вертебрально-базилярного сосудистого бассейнов. Поэтому при наличии гемодинамически значимых стенозов магистральных артерий головы кровоснабжение глубинных отделов мозга также может нарушаться. В результате указанные отделы головного мозга становятся «излюбленной» локализацией лакунарных инфарктов и лейкоареоза [3, 4, 7, 16, 18, 21].

Как известно, подкорковые базальные ганглии находятся в тесной функциональной взаимосвязи с корой лобных долей головного мозга. К настоящему времени описано пять лобно-подкорковых «кругов» циркуляции возбуждения, которые играют важную физиологическую роль в процессе построения двигательных актов и регуляции социального поведения. Поражение подкорковых базальных ганглиев и глубинных отделов белого вещества ведет к разобщению лобных долей и других отделов мозга с формированием вторичной лобной дисфункции. Данный механизм является основным для формирования наиболее частых симптомов ДЭ, таких как когнитивные и эмоциональные нарушения, а также двигательные расстройства (в первую очередь, нарушения походки по типу лобной дисбазии). Таким образом, симптоматическая терапия ДЭ чаще всего направлена на коррекцию когнитивных, эмоциональных и двигательных нарушений [3, 4, 8, 9, 18, 21].

Наиболее перспективным направлением терапии сосудистых когнитивных нарушений является воздействие на церебральные нейротрансмиттерные системы.

На этапе сосудистой деменции целесообразно применение ацетилхолинергических и глутаматергических препаратов. По данным контролируемых рандомизированных исследований, применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин) и/или обратимого блокатора NMDA-рецепторов мемантина у пациентов с легкой сосудистой деменцией способствует уменьшению выраженности когнитивных и поведенческих нарушений, повышает самостоятельность больных в повседневной жизни, уменьшает нагрузку, которая ложится на ближайших родственников [11, 12, 23].

Целесообразность использования ацетилхолинергических и глутаматергических препаратов на этапе недементных сосудистых когнитивных нарушений нуждается в дальнейшем уточнении. Между тем имеются весьма интересные данные об эффективности воздействия на другие нейротрансмиттерные системы у сосудистых пациентов без деменции, а именно дофаминергическую и норадренергическую [8, 9, 20, 22]. Наличие у больных выраженных эмоциональных нарушений требует назначения антидепрессантов. В большинстве случаев при сосудистой мозговой недостаточности эмоциональные нарушения сочетаются с когнитивными расстройствами. При этом следует учитывать, что депрессия сама по себе способствует ухудшению когнитивной деятельности, прежде всего, за счет негативного влияния на внимание и мотивацию пациентов. Поэтому коррекция эмоционального состояния больных, как правило, способствует также улучшению когнитивных функций. Обычно данный эффект отмечается на фоне применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и других препаратов без выраженного холинолитического эффекта. Напротив, препараты с холинолитическим действием, такие как трициклические антидепрессанты, могут усугублять имеющиеся когнитивные расстройства [19]. Весьма трудны для симптоматического лечения двигательные расстройства при ДЭ, в частности нарушения походки. На ранних стадиях сосудистой мозговой недостаточности положительный эффект в отношении равновесия и ходьбы наблюдался у многих вазоактивных и метаболических препаратов. Однако при наличии выраженных расстройств добиться клинически значимого улучшения бывает непросто. В редких случаях при так называемом «сосудистом паркинсонизме нижней половины тела» описывается симптоматический положительный эффект на фоне применения препаратов леводопы.

В заключение следует подчеркнуть, что всесторонняя оценка состояния сердечно-сосудистой системы пациентов с сосудистой мозговой недостаточностью, воздействие как на причину нарушений, так и на основные симптомы ДЭ, несомненно, способствует повышению качества жизни, вторичной профилактике инсульта и предотвращению тяжелых осложнений сосудистой мозговой недостаточности, таких как сосудистая деменция.

Литература

1. Андреев Н.А., Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической медицине. – М.: Фармединфо, 1995. – 161 с.
2. Варлоу Ч.П., Деннис М.С., Ж. ван Гейн и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных / Пер. с англ. – СПб., 1998. – С. 629.
3. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте / Автореферат дисс... докт. мед. наук. – М., 1997. – 32 с.
4. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н.Н. Яхно. – М., 2002. – С. 85.
5. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман. – М.: 2003. – С. 231-302.
6. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти // М.: ГеотарМед, 2003. – С. 150.
7. Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. и соавт. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией // Клиническая медицина. – 2000. – № 6. – С. 11-15.
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 2. – С. 13-17.
9. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Клиническая геронтология. – 2005. – Т. 11, № 9. – С. 38-39.

Полный список литературы, включающий 25 пунктов, находится в редакции.

Статья впервые опубликована в «Русском медицинском журнале», приложение «Неврология и психиатрия», 2008, С. 14-18.

Samosuk.qxd 29.09.2008 12:58 Page 61

И.З. Самосюк, Н.И. Самосюк, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Основные принципы и методы применения физических факторов для лечения болевых синдромов у постинсультных пациентов

Физиотерапия (ФТ) играет огромную роль на всех этапах медицинской реабилитации постинсультных больных, в том числе в поздний восстановительный и резидуальный периоды инсульта. В это время, как правило, у больного уже формируется стойкий неврологический дефект, и поэтому все усилия реабилитологов направлены на приспособление пациента к окружающим обстоятельствам. Большое внимание уделяется совершенствованию функции ходьбы и обучению навыкам самообслуживания. В эти периоды продолжают широко применяться такие методы ФТ, как лечебная гимнастика, массаж, нервно-мышечная электростимуляция, а также методики, направленные на обезболивание и улучшение трофики тканей, особенно паретичных конечностей.

У постинсультных больных часто отмечаются боли в области крупных суставов (особенно в верхней конечности), возникающие вследствие трофических расстройств и длительной обездвиженности. Имеют место болевые синдромы и с другой локализацией: боли в нижней части спины, головная и лицевая боль, невропатии, артралгии, миалгии, миофасциальная боль и боль по типу фибромиалгии, висцеральная боль и др. Боль является серьезным препятствием для тренировки нарушенных движений и функций.

Наиболее частые болевые синдромы у постинсультных больных

Плечелопаточный периартроз и периартроз других суставов.

Артропатии.

Синдром рефлекторной симпатической дистрофии или синдром плечо-кисть.

Нейродистрофические миалгии.

Центральная постинсультная или таламическая боль.

Вертеброгенные болевые синдромы (обострения вследствие длительной обездвиженности).

Висцероалгии.

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанные с реальным или потенциальным повреждением ткани либо описываемые в терминах такого повреждения. Боль выполняет очень важную для организма сигнальную функцию, предупреждая о внешнем или внутреннем воздействии повреждающего фактора.

В то же время во многих случаях боль, особенно хроническая (ХБ), которая чаще всего наблюдается у постинсультных больных и, как правило, сочетается с депрессией, выступает важным патогенным фактором, затрудняющим проведение необходимых реабилитационных мероприятий.

Особенностью проявления болевых синдромов у постинсультных больных является то, что они протекают на фоне значительной органической симптоматики: двигательные и чувствительные нарушения, нарушения речи, глотания и др.

Врач и пациент в таких случаях направляют основные усилия на ликвидацию указанных нарушений, а умеренная боль, что само собой разумеется, должна присутствовать при таких состояниях!? Однако следует заметить, что ее не должно быть. Ее ликвидация также актуальна, как и устранение проявлений инсульта, что зачастую становится первоочередной задачей.

Длительная (даже умеренная) ХБ у постинсультных больных остается тяжелым испытанием как для самого пациента и его семьи, так и для клиницистов. Для лечения болевых синдромов важным является знание механизма развития болевых синдромов и их классификационные характеристики.

У постинсультных больных превалируют невропатические (неврогенные) боли, реже – соматогенные, сочетающиеся с вегетативными и психогенными компонентами.

Невропатические боли по своим клиническим характеристикам более многообразны по сравнению с ноцицептивными, что определяется уровнем, обширностью, характером, длительностью поражения и другими соматическими и психологическими факторами. Однако всегда, независимо от уровня поражения нервной системы, включаются как периферические, так и центральные системы контроля боли.

Одним из существенных моментов правильного понимания и оценки феномена боли является ее разделение на острую (ноцицептивную) и хроническую.

Развитие острой боли связано, как правило, с вполне определенными раздражениями поверхностных или глубоких тканей и внутренних органов, нарушением функций гладкой мускулатуры, то есть в ее основе лежит местный патологический процесс. Длительность острой боли определяется временем восстановления поврежденных тканей и/или нарушенной функции гладких мышц.

ХБ (продолжительность должна составлять не менее 3 месяцев) – длительная, монотонная, которая нередко носит не строго локализованный, а распространенный характер, например фибромиалгия. При ХБ нередко головная боль сочетается с болями в спине, конечностях, животе и т. д.

Samosuk.qxd 29.09.2008 12:58 Page 62

Современные классификации боли подразделяют по [14]:

• временному фактору (острая и хроническая);

• типу (соматогенная, **неврогенная, вегетативная, психогенная и сочетанная**);

• месту локализации болевого синдрома (**головная**, лицевая, **боль в спине** и др.);

• характеру этиологического фактора или механизма, вызывающего болевой синдром (посттравматическая, **ишемическая**, воспалительная, **компрессионная**, интоксикационная);

• интенсивности и характеру проявления боли (от **умеренной** до непереносимой; **стреляющая**, **жгучая**, колющая и др.);

• механизму формирования болевых ощущений (ноцицептивная, **невропатическая**);

• степени вовлечения в процесс структур нервной системы – невропатическая боль (**местная, периферическая, центральная**).

При классификации невропатической боли (повреждения или изменения в периферической и/или ЦНС) обычно указывается уровень поражения нервной системы и возможные причины:

• болевые рецепторы и периферические нервы (травмы, туннельные синдромы, **моно-** и **полиневропатии** при диабете, уремии и др.);

• корешок и задний рог спинного мозга (компрессия корешка диском и др., постгерпетическая невралгия, сирингомиелия и др.);

• спинной мозг (компрессия – травма, опухоль, артериовенозная мальформация, **миелопатия** и др.);

• ствол мозга (тригеминальная невралгия, стволовой инсульт, опухоли и др.);

• таламус (**инсульт**, опухоли);

• кора большого мозга (**инсульт**, опухоли, черепно-мозговая травма и др.).

Примечание: полужирным шрифтом выделены наиболее важные пункты классификационной характеристики боли после перенесенного инсульта.

Международная ассоциация по изучению боли определяет ХБ как боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления и которая «оторвалась» от основного заболевания и приобрела «надорганный» характер.

Известно, что ХБ в большей степени зависит от психологических факторов, чем от интенсивности периферического ноцицептивного воздействия [1]. При этом ХБ в большинстве случаев (до 87%) связана или сочетается с депрессией, что объясняется общими звеньями патогенеза ХБ и депрессии [15].

Ведущую роль в развитии этих состояний играет недостаточность серотонинергических систем мозга, что подтверждается высокой (до 75%) эффективностью антидепрессантов при хронических болевых синдромах [12].

H.C. Hansen [17], обсуждая медикаментозное лечение ХБ, считает, что первоначально необходимо назначать нестероидные противовоспалительные препараты, далее – трициклические антидепрессанты и при отсутствии эффекта – опиаты. В этой же работе автор подчеркивает, что длительное применение указанных препаратов ведет к серьезным осложнениям или снижению их эффективности.

В свете современных, наиболее признанных теорий боли – «воротного контроля» [19] и генераторных механизмов формирования патологической алгической системы [6], методы ФТ в лечении болевых синдромов являются патогенетически обоснованными.

Наиболее частый методический подход к лечению боли – принцип непосредственного местного воздействия физическим фактором (факторами) на зону боли. Второй общепринятый принцип – метамерно-сегментарный, то есть воздействие не только на очаг поражения (боли), но и на соответствующие вегетативно-сегментарные образования.

При лечении болевых синдромов, как и при других заболеваниях, в ФТ традиционно используется воздействие на важные рефлексогенные зоны: шейно-воротниковую, поясничную и зоны Захарьина-Геда. В выборе зон воздействия при ФТ необходимо также учитывать дуалистический (системно-антисистемный) принцип регуляции любой функции, то есть многие явления в биологии двойственны: компенсация – декомпенсация; ассимиляция – диссимиляция; стресс – защита; адаптация – дезадаптация; преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы или парасимпатического; болевая система – противоболевая; депрессия – эйфория и др. Не случайно в современной ФТ, несмотря на значительные успехи в ее классических вариантах [9], постепенно начинают использовать принципы системности и многоуровневого воздействия [11, 21].

Принцип системности в лечении болевых синдромов является вполне оправданным, поскольку «организация» боли основана на системном принципе, то есть имеются болевая и противоболевая системы независимо от природы и характера боли (висцеральная или соматическая, острая или хроническая и др.).

Известно, что конвергенция соматической и висцеральной афферентации происходит не только на нейронах спинного мозга, но и на нейронах ретикулярной формации, ствола мозга, гипоталамуса, таламуса и коры большого мозга [2]. В этих случаях речь идет о многоуровневой нервной регуляции функций, то есть о системном принципе [3].

Примером многоуровневой организации системы может служить чувствительная сфера, в которой можно выделить пять основных уровней (составляющих) системы:

1. Кора головного мозга.
2. Подкорково-стволовые образования, включая зрительный бугор.
3. Сегментарные образования спинного мозга.
4. Спинальный ганглий и периферические нервы.
5. Рецепторы.

Практически речь идет об организации болевой системы.

Знание основ построения функциональных систем дает врачу возможность для выбора оптимальных зон воздействия: в одних случаях достаточно влияния на сегментарный аппарат и пораженный орган, в других – требуется подключение стволовых или корковых отделов мозга или их сочетания.

Подобный подход в ФТ может быть определен как многоуровневый системный, предусматривающий воздействие на различные уровни функциональной системы, и может быть реализован только с помощью методов ФТ и физиопунктуры. Следует предполагать, что воздействие на систему в целом или на несколько ее звеньев (уровней) более эффективно, чем на отдельную, хотя, возможно, очень важную зону.

При этом воздействие на тот или другой уровень противоболевой системы адекватным физическим фактором

Samosuk.qxd 29.09.2008 12:58 Page 63

При болевых синдромах многоуровневое воздействие физическими факторами предусматривает:

• при наличии периферических генераторов боли (миофасциальные болевые уплотнения, туннельные синдромы, невриномы и др.) – возможное их устранение;

• нормализацию функционирования болевых и противоболевых систем на различных уровнях ЦНС (стимуляция противоболевых систем и торможение болевых).

При этом следует учитывать, что:

• функционирование патологической болевой системы может поддерживаться структурно-функциональными изменениями на всех уровнях болевой системы, и требуется соответствующая корректировка на этих уровнях;

• в ноцицептивной стимуляции основную роль играют периферические нервные образования, тогда как противоболевые системы наиболее мощно представлены в ЦНС;

• антиноцицептивная система представлена не только «воротным контролем боли», коллатеральными связями определенных структур мозга с восходящими ноцицептивными путями, но и мощными гуморально-биохимическими механизмами, известными как опиоидергическая, серотонинергическая, адренергическая и дофаминергическая системы;

• при физической стимуляции тех или других образований нервной системы важно предусмотреть не только нормализацию их структуры (например, стимуляцию механизмов реституции, регенерации), но и функции.

имеет определенную специфику. В одних случаях, например, фотостимуляция зрительного анализатора влияет преимущественно на серотонинергическую систему [13], транскраниальная магнитолазерная терапия – на содержание дофамина [10], центральная электроанальгезия – на уровень β-эндорфина и субстанции Р [7], полисегментарная стимуляция спинного мозга на уровне болевого порога – также на субстанцию Р, а транскраниальная магнитостимуляция обладает значительным антидепрессивным действием [18].

Варианты ФТ с воздействием на различные уровни «болевой системы» в соответствии с системным принципом организации боли могут быть следующими:

1. Кора головного мозга: транскраниальная магнито- и магнитолазеротерапия (МТ и МЛТ), центральная электроанальгезия, электросон, трансорбитальный электрофорез по Бургиньону.

2. Подкорково-стволовые образования: электросон, эндоназальная и трансорбитальная гальванизация и электрофорез, аурикулярная электропунктура или электроакупунктура, лазеро- и крайне высокочастотная (КВЧ) пунктура.

3. Сегментарные образования спинного мозга: диадинамические токи (ДДТ), синусоидально-модулированные токи (СМТ), интерференционные и флюктуирующие токи, короткоимпульсная электроанальгезия и др.

4. Периферические нервы: те же методики, что и для п. 3.

5. Рецепторы: те же методики, что и для п. 3, фармакопунктура и др.

Применение физических факторов, основанных на многоуровневом системном принципе, стимулирует компенсаторные функции организма при различных патологических состояниях, оказывает значительный противоболевой эффект и составляет основу саногенеза.

Постинсультные артропатии

Одним из факторов, отрицательно влияющих на восстановление движений, навыков ходьбы и самообслуживания, являются трофические нарушения, нередко развивающиеся в первые месяцы постинсультного периода: артропатии суставов паретичных конечностей, «синдром болевого плеча» (обычно связанный с сублюксацией плечевого сустава), пролежни, артрозы и др.

Развитие постинсультных артропатий (ПА) может привести к образованию контрактур, при которых в связи с резкой болезненностью в области суставов значительно ограничивается объем активных и пассивных движений. Наиболее часто (в 20-40% случаев) в первые 4-5 недель после инсульта возникает «синдром болевого плеча», в генезе которого основную роль могут играть два фактора: трофические нарушения (артропатии) и выпадение головки плеча из суставной впадины из-за растяжения суставной сумки, возникающего под действием тяжести паретичной руки, а также вследствие паралича мышц.

Плечелопаточный периартроз

У многих постинсультных больных встречаются нейродистрофические синдромы в виде периартрозов, сопровождающиеся болью, которая «тормозит» проведение реабилитации.

Плечелопаточный периартроз у постинсультных больных чаще всего развивается постепенно, в течение нескольких недель или месяцев. Реже отмечается острое развитие боли (1-3 дня). Клинически плечелопаточный периартроз проявляется двумя ведущими синдромами: болью и контрактурами. Боль локализуется преимущественно в плечевом суставе, надплечье, плече, лопатке и шее, усиливается в ночное время и при изменении погоды, а также при движении в плечевом суставе, особенно при отведении руки или при ее закладывании за спину. Для плечелопаточного периартроза (артропатии) характерно также наличие болезненных зон.

Вторая группа синдромов связана с контрактурами мышечно-связочного аппарата в области плечевого сустава. Это приводит к резкому ограничению отведения руки в сторону и вверх, вперед и вверх, при заведении руки за спину, за голову или при ротации. Маятникообразные движения в суставе в небольшом объеме всегда сохраняются. Клиника заболевания, в особенности болевого синдрома, свидетельствует о вовлечении в патологический процесс нервных вегетативных образований как на сегментарном, так и на регионарном уровне.

При периартрозе лучшие результаты достигаются с помощью комбинированной терапии с использованием ниже приведенных методик. При этом важно воздействие на зоны фибропластических уплотнений и мышечных контрактур: массаж, акупунктура, фармакопунктура, ультразвуковая терапия (УЗТ), короткоимпульсная (чрескожная) стимуляционная электроанальгезия и др.

Синдром плечо-кисть, или синдром рефлекторной симпатической дистрофии

Синдром рефлекторной симпатической дистрофии (РСД) характеризуется болью в мышцах и суставах верхней конечности, гиперестезией и повышенной температурой тела, иногда отечностью и цианозом кисти. При неблагоприятном течении заболевания постепенно могут развиваться контрактуры суставов, остеопороз костей, а также атрофические изменения мышц, кожи, подкожной основы.

В последние годы РСД трактуется как комплексный регионарный болевой синдром (КРБС), представляющий

Samosuk.qxd 29.09.2008 12:58 Page 64

Основные признаки постинсультных артропатий

1. ПА чаще всего развиваются в плечевом суставе паретичной конечности из-за растяжения суставной сумки под действием силы тяжести паретичной руки. При этом существенное значение имеют изменения вегетативно-трофических функций у постинсультных больных. Меры профилактики должны включать раннее начало проведения пассивной и активной лечебной физкультуры, а при вертикальном положении больного паретичную руку следует «подвешивать» на косынке или специальной повязке.
2. ПА плечевого сустава встречается у 20-40% больных с постинсультными гемипарезами, у 3-5% возможны изменения в других суставах (в суставах пальцев паретичной руки, лучезапястном, локтевом, коленном и др.).
3. При ПА очаг поражения локализируется чаще всего в области подкорковых узлов и заднего бедра внутренней капсулы (возможно, страдает трофическое обеспечение из-за поражения этих древних образований).
4. ПА развивается через 1-3 месяца после инсульта.
5. Клинически и рентгенологически при ПА плечевого сустава может быть обнаружено выхождение головки из суставной щели, а позже (на 3-4-м месяце) – артроз (периартроз) соответствующего сустава. Наиболее сложны в клинических проявлениях и торпидны при лечении – плечелопаточный периартроз и синдром плечо-кисть (рефлекторная симпатическая дистрофия); последний встречается примерно у 3% постинсультных больных.
6. Боли при ПА необходимо отличать от таламических, последние обычно возникают сразу после инсульта, усиливаются спонтанно, носят жгучий характер. При ПА возникают при движении или надавливании на сустав.

Методы физической реабилитации больных с постинсультными артропатиями

1. Электростимуляция паретичных мышц, лечебная гимнастика, механотерапия, массаж.
2. МЛТ с воздействием на пораженный сустав, сегментарную зону C_8 – Th_3 (уровень C_7 – D_1 позвонков) и проекцию ствола мозга через большое затылочное отверстие (базисный комплекс).
3. Короткоимпульсная электроанальгезия (чрескожная стимуляционная анальгезия) с воздействием на болевые зоны и триггерные пункты на уровне болевого порога (продолжительность процедуры не менее 30 минут).
4. Проведение электротерапии с использованием СМТ и ДДТ, а также электрофорез анальгетических смесей, нестероидных противовоспалительных препаратов, например фастум геля.
5. Фармакопунктура в болевые точки с использованием новокаина, лидокаина, плазмола, препаратов фирмы Heel и др.
6. УЗТ и ультрафонофорез лекарственных мазей или гелей на область пораженного сустава.
7. Вакуумный и ручной массаж, теплолечение (парафиновые или озокеритовые аппликации), гидромассаж. УЗТ, вакуумный массаж, теплолечение на измененные суставы рекомендуется проводить только при отсутствии отечности (припухлости), явлений синовита.
8. Применение ретаболила (анаболического гормона) по 1,0 мл внутримышечно один раз в 7-10 дней (на курс – 5-6 инъекций) [20].

С целью обезболивания, как подчеркивалось, традиционно применяются ДДТ и СМТ, а также короткоимпульсная электроанальгезия (чрескожная электрическая нейростимуляция).

собой локальный болевой синдром, сочетающийся с вегетативными и трофическими нарушениями. Выделяют три типа КРБС. КРБС I типа формируется при различных ноцицептивных повреждениях, не сопровождающихся поражением периферического нерва (переломы, вывихи, растяжения, бурсит). О КРБС II типа говорят при развитии синдрома в случае поражения периферического нерва. К КРБС III типа относят случаи с преимущественным поражением структур ЦНС, в том числе при церебральных инсультах.

Назначается медикаментозное лечение (противоболевые препараты коротким курсом), а из методов ФТ используются транскраниальные варианты лечения, воздействие на сегментарные зоны и др. На зону боли допустимо применение КВЧ-терапии, лазеротерапии и МЛТ.

Методы акупунктуры при РСД можно проводить во всех возможных вариантах (электропунктура, электроакупунктура, классическая акупунктура, микроиглотерапия, названные выше методики ФТ). Синдром плечо-кисть нередко сочетается с туннельным синдромом карпального канала, и этот факт необходимо учитывать (уточнить клинически и с помощью электромиографии) в реабилитации.

После уменьшения болевых проявлений используется электромиостимуляция в сочетании с другими реабилитационными мероприятиями, подобными таковым при плечелопаточном периартрозе.

Основные методы ФТ при лечении болевых синдромов (при РСД) у постинсультных больных

Транскраниальные методики (электросон, центральная электроанальгезия, магнито- и магнитолазеростимуляция и др.).

Электротерапия – СМТ- и ДДТ-терапия, флюктуаризация, лекарственный электрофорез и суперэлектрофорез анестетиков и др.

Фототерапия – лазеротерапия и МЛТ, фототерапия белым светом, эритемные дозы кварца и др.

Акупунктура и пунктурная ФТ.

Локальная термотерапия (крио- или теплолечение).

УЗТ.

Местная дарсонвализация.

Местные скипидарные ванны.

Примечание: при выраженном болевом синдроме и в острый период РСД местные процедуры (на пораженную конечность) проводят с большой осторожностью (опасность усиления боли).

Центральная постинсультная боль

Центральная постинсультная боль (ЦПИБ) развивается у 6-8% больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения. Еще Дежерин и Руси (1906) описали интенсивные непереносимые боли в рамках так называемого таламического синдрома (поверхностная и глубокая гемианестезия, сенситивная атаксия, умеренный гемипарез, негрубый хореоатетоз) после инфарктов в области таламуса.

После внедрения в диагностику методов нейровизуализации удалось установить, что:

1. ЦПИБ развивается при поражении как таламуса, так и внеталамических структур, связанных с таламусом афферентной системы.

Samosuk.qxd 29.09.2008 12:58 Page 65

Таблица. Варианты ФТ при лечении болевых синдромов с воздействием на различные уровни болевой и противоболевой систем

Методы и зоны воздействия	Механизмы противоболевого действия
Кора головного мозга	
Транскраниальная магнитостимуляция Транскраниальная МЛТ* Центральная электроанальгезия и другие варианты транскраниальной электротерапии Психотерапия	Стимуляция образования дофамина и β-эндорфина, стабилизация мембранного потенциала нейронов, нормализация системной гемодинамики, нисходящая стимуляция других уровней противоболевых систем (таламус, ствол мозга, сегменты спинного мозга)
Подкорково-стволовые образования, включая таламус, ретикулярную формацию, эпифиз и гипофиз, ядра черепных нервов	
Электросон Эндоназальная и трансорбитальная гальванизация и электрофорез Аурикулярная электро-, лазеро- или КВЧ-пунктура Фототерапия белым светом, фотомагнитотерапия через зрительный анализатор Магнито- и магнитолазерная стимуляция стволовых структур мозга через большое затылочное отверстие	Стимуляция образования β-эндорфина в гипофизе Влияние на тригеминоваскулярную систему Стимуляция образования серотонина и его накопление в эпифизе Подавление генератора патологического возбуждения в клетках ретикулярной формации и таламусе Стимуляция механизмов «воротного контроля» на стволовом уровне
Сегментарные образования спинного мозга, включая вегетативные симпатические центры и спинальные ганглии, корешки	
Трансвертебральная магнито- и магнитолазерная стимуляция Моно-, би- и полисегментарная электростимуляция (ДДТ, СМТ, интерференционные и флюктуирующие токи, короткоимпульсная электроанальгезия, нисходящая гальванизация и др.) УЗТ и ультрафонофорез	Торможение ноцицептивных нейронов заднего рога путем активации энкефалинергических нейронов и угнетение образования субстанции Р Реализация механизма гетеросегментарной стимуляции (диффузный ноцицептивный ингибирующий контроль) Подавление генератора патологического возбуждения в заднем роге
Периферические нервы, блуждающий нерв и другие важные рефлексогенные зоны (*glomus caroticus*, крупные сосудисто-нервные образования)	
Электрическая стимуляция различными формами токов УЗТ и ультрафонофорез МТ и МЛТ КВЧ-терапия	Устранение симпатической активации при хронических болевых синдромах, особенно при стимуляции *n. vagus* Стимуляция реституционных и регенераторных процессов «Искажение» болевых импульсов от рецепторов
Рецепторные болевые зоны кожи, мышц, костей, зоны Захарьина-Геда и др.	
Короткоимпульсная электроанальгезия и другие варианты электротерапии (СМТ, ДДТ, электрофорез и др.) Ультрафиолетовое облучение Корио- и тепловоздействие МТ и МЛТ	Уменьшение воспалительных явлений в тканях, отека, нормализация возбудимости рецепторов посредством влияния на их мембранный потенциал (ионы Ca^{2+}, K^{+} и Na^{2+}), интерстициальные медиаторы (кинины, простагландины, гистамин, медиаторы воспаления и др.) Стимуляция механизмов «воротного контроля» путем подавления активности немиелинизированных С-проводников

Примечание: * – тот факт, что врачи отдают предпочтение лазерному излучению инфракрасного диапазона при воздействии на мозг, объясняется специфичностью акцепторов данного физического фактора – пигментосодержащих клеток, которыми являются нейроны коры головного мозга [4].

2. Болевой синдром при ЦПИБ имеет клинические особенности в зависимости от локализации инсульта.

3. ЦПИБ может рассматриваться как генетически детерминированная идиосинкразия, возникающая при повреждении сенсорных структур и связанная с дефицитом определенных тормозных процессов в ЦНС.

ЦПИБ сопровождается развитием выраженных аффективных расстройств, изменений личности астенического и депрессивно-ипохондрического типа, что замедляет функциональное восстановление пациента. Выделяют два возможных механизма формирования ЦПИБ: генератор патологического возбуждения и неадекватное функционирование антиноцицептивных систем.

Методы лечения больных предполагают включение в лечебный комплекс антиконвульсантов, которые подавляют пароксизмальную активность мозга, уменьшают функционирование генератора патологической активности, прежде всего карбамазепина, обладающего и антидепрессивным эффектом. Рекомендуется также назначение антидепрессантов (амитриптилина), обладающих не только антидепрессивным, но и антиноцицептивным действием. При лечении ЦПИБ используется транскраниальная электростимуляция (ТКЭС) [22], активирующая эндорфинные структуры антиноцицептивной системы мозга, обладающая также седативным и антидепрессивным действием. Клинико-экспериментальные исследования показали, что ТКЭС стимулирует синтез эндогенных опиатов. По данным электроэнцефалографического исследования, после курса ТКЭС наблюдалось достоверное увеличение β-составляющей с одновременным снижением θ-составляющей. Выраженность α-составляющей достоверно не изменилась. Кроме этого, после курса ТКЭС наблюдалось достоверное снижение выраженности болевых ощущений (по визуально-аналоговой шкале), сопровождающееся повышением психической активности больных и снижением ипохондрического фона настроения (по шкале Гамильтона). ТКЭС можно проводить на аппаратах для центральной электроанальгезии и электросна.

Помимо ТКЭС, при лечении больных с ЦПИБ в НИИ неврологии РАМН используют метод биоуправления по электроэнцефалограмме (альфа-тренинг) [23]. При таламических болях в отдельных случаях остроту боли помогают уменьшить ДДТ. Получены положительные результаты терапии таламического синдрома при локализации ишемического инсульта в бассейне задней мозговой артерии воздействием на корпоральные точки гелий-неоновым лазером.

Значительное облегчение больным с последствиями мозгового инсульта и наличием таламического болевого синдрома может принести использование импульсного низкочастотного электромагнитного поля. Применяется транскраниальная (лобно-затылочная) методика с постепенным, от процедуры к процедуре, увеличением частоты (30-80 Гц) и длительности воздействия (3-15 минут). Лечение проводят ежедневно, курс – 15-18 процедур [24].

Возможные варианты ФТ при лечении болевых синдромов с воздействием на различные уровни болевой и противоболевой систем представлены в таблице.

В заключение подчеркнем, что применение физических факторов в лечении болевых синдромов у постинсультных больных является патогенетически обоснованным, высокоэффективным и практически не имеет противопоказаний. Использование методов ФТ позволяет существенно снизить «лекарственную нагрузку» на больного или вообще отказаться от препаратов. Требуется дальнейшее изучение и детализация методик ФТ при различных состояниях пациентов после перенесенного инсульта.

Список литературы находится в редакции.

Cerebrolisin.qxd 29.09.2008 12:59 Page 66

Использование церебролизина при сосудистой деменции

Цереброваскулярные заболевания являются частой причиной инвалидизации, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Вследствие сосудистых заболеваний головного мозга могут возникать не только двигательные и сенсорные нарушения, а также расстройства нервно-психического профиля, включая когнитивные нарушения, в своей выраженной степени достигающие уровня деменции, делирий, личностные изменения, аффективные расстройства, галлюцинации, а также более ограниченные дефекты высших мозговых функций (апраксия, афазия, мнестические расстройства).

Сосудистые поражения головного мозга рассматриваются как вторая по частоте причина деменции у лиц пожилого возраста (примерно 20% случаев всех деменций). По некоторым данным, в зависимости от критериев, которые применялись в том или ином исследовании, частота сосудистой деменции составляет до 50% от всех случаев деменции.

Заболеваемость сосудистой деменцией составляет 6-12 случаев на 1 тыс. населения старше 70 лет в год. Это состояние чаще встречается у мужчин, чем у женщин, особенно в возрастной группе до 75 лет. В старческом возрасте (после 85 лет) сосудистая деменция несколько чаще встречается у женщин. Однако в литературе подчеркивается, что в настоящее время окончательных суждений о превалировании сосудистой деменции у мужчин или у женщин высказать нельзя.

Качество жизни пациентов с сосудистой деменцией ниже, чем с деменцией иного генеза, что обусловлено характерным для цереброваскулярных расстройств сопутствующим двигательным и сенсорным дефектом. Средняя продолжительность жизни пациентов с сосудистой деменцией после постановки диагноза составляет около 5 лет, что меньше, чем продолжительность жизни пациентов с болезнью Альцгеймера (около 6 лет). Непосредственной причиной летального исхода являются пневмонии, инсульт (нередко повторный) или инфаркт миокарда.

В целом, сосудистая деменция рассматривается как весьма гетерогенное по своему течению состояние, которое в ряде случаев (что отлично от болезни Альцгеймера) может протекать с восстановлением когнитивного дефекта.

Одним из частых вариантов сосудистой деменции является постинсультная деменция. Проблема постинсультной деменции особенно активно изучается в течение двух последних десятилетий. Считается, что перенесенный инсульт увеличивает в 4-12 раз риск возникновения деменции. У больных старше 60 лет риск возникновения деменции в первые три месяца после инсульта в 9 раз выше, чем в контрольной группе пациентов без инсульта. Деменция возникает у 10-17% пациентов, перенесших инсульт и до инсульта не имевших выраженных когнитивных нарушений. T. Tatemichi et al. выявили деменцию у 16% лиц, перенесших инсульт. Детального нейропсихологического тестирования в этом исследовании не проводилось, и деменция диагностировалась на основе клинических данных, что позволяло выявлять лишь тяжелые случаи мнестико-интеллектуальных нарушений. Существенно более высокие цифры приводят T. Pohjasvaara et al. – 31,8%, при этом частота возникновения деменции после первого инсульта составила 28,9%. По данным R. Barba et al., в течение первых 3 месяцев после перенесенного инсульта деменция была выявлена у 30% больных. Рассматривая различия в приводимых цифрах, следует заметить, что, вероятно, результаты, полученные C. Kase et al., являются более точными, поскольку они основаны на популяционном проспективном исследовании. Можно предположить, что у части больных, которые вошли в исследование T. Pohjasvaara et al., еще до инсульта имелась субклинически протекавшая болезнь Альцгеймера. Тем не менее, в настоящее время показано, что у 20-30% больных старше 65 лет, перенесших ишемический инсульт, в дальнейшем возникает постинсультная деменция.

Следует подчеркнуть, что инсульт может рассматриваться как непосредственная причина деменции лишь у 50% больных с постинсультной деменцией. У остальных пациентов характер когнитивного дефекта и его последующее прогрессирующее течение заставляет предполагать первично-дегенеративную (чаще – альцгеймеровскую) природу деменции либо сочетание сосудистых и альцгеймеровских изменений.

Cerebrolisin.qxd 29.09.2008 12:59 Page 67

В любом случае не вызывает сомнений то, что в ближайшее время в связи с увеличением заболеваемости инсультами и кардиологическими расстройствами различного характера сосудистая деменция станет наиболее частой причиной когнитивных расстройств у пожилых лиц как сама по себе, так и в сочетании с первично-дегенеративными деменциями. До настоящего времени сколь-либо обнадеживающих данных, свидетельствующих о снижении заболеваемости сосудистой деменцией, несмотря на успехи в терапии инсульта и артериальной гипертензии, нет. При этом отмечается определенный парадокс: чем лучше обстоит дело с лечением инсульта и чем ниже летальность при инсультах, тем выше заболеваемость сосудистой деменцией, которая возникает после острого нарушения мозгового кровообращения.

Выраженность когнитивных нарушений при сосудистом поражении головного мозга варьирует от легких расстройств до деменции и определяется целым рядом до конца не изученных факторов, включая возраст больных. Когнитивные нарушения сосудистого генеза, не достигающие степени деменции, – легкие и умеренные когнитивные расстройства – в последнее время привлекают все большее внимание исследователей. Ряд авторов умеренные когнитивные расстройства сосудистого генеза считают прогностически неблагоприятными. В частности, смертность среди больных этой группы в 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующей возрастной группы в популяции. За период наблюдения 32 ± 8 месяцев летальный исход вследствие различных причин наступил у 30% больных с сосудистыми умеренными когнитивными расстройствами и сосудистой деменцией (за этот период времени не умер ни один больной среди пациентов с умеренными когнитивными расстройствами первично-дегенеративного генеза). Еще более удручающие цифры были получены при наблюдении продолжительностью 40 месяцев – за этот период времени умерли 50% больных с сосудистыми умеренными когнитивными расстройствами и сосудистой деменцией. Однако проведение адекватных терапевтических мероприятий позволит существенно улучшить прогноз. Кроме того, даже при сосудистой деменции когнитивный дефект не во всех случаях прогрессирует – у части больных он может оставаться относительно стабильным на протяжении весьма продолжительного периода времени. Несмотря на серьезный прогноз, все же следует подчеркнуть потенциальную обратимость сосудистых умеренных когнитивных расстройств при проведении адекватного лечения. В частности, у больных с выраженным стенозом сонных артерий после хирургического лечения отмечено существенное уменьшение глобального когнитивного дефекта по краткой шкале оценки психической сферы, нарушений памяти и внимания. При этом в 45% случаев после операции когнитивный статус не отличался от нормального. В профилактике возникновения сосудистой деменции большое значение придается использованию дезагрегантов. Адекватное лечение артериальной гипертензии уменьшает риск развития у лиц пожилого возраста не только деменции, но и когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции.

В МКБ-10 [8] сосудистая деменция трактуется как «результат церебральных инфарктов вследствие сосудистого заболевания, включая цереброваскулярные расстройства, обусловленные артериальной гипертензией». В соответствии с этими критериями, для диагностики сосудистой деменции необходимо наличие деменции, гетерогенного (непропорционального) когнитивного дефекта (в одних когнитивных сферах нарушения могут быть выражены значительно, другие могут быть сохранны), очаговой неврологической симптоматики (по меньшей мере, одно из следующих: центральный гемипарез, одностороннее повышение глубоких рефлексов, патологические стопные рефлексы, псевдобульбарный паралич) и анамнестических, клинических или параклинических признаков выраженного цереброваскулярного заболевания, которое этиологически связано с деменцией (инсульт в анамнезе, признаки церебрального инфаркта). Снижение памяти и нарушения других когнитивных функций должны быть объективизированы сколь-либо (достоверные анамнестические данные и/или нейропсихологическое исследование), оценка этих нарушений не должна основываться лишь на жалобах больного. В зависимости от нарушений в повседневной активности больного выделяют три степени тяжести снижения памяти и когнитивных нарушений: легкие, умеренные и тяжелые. Основным недостатком критериев МКБ-10 является переоценка значимости инфарктов в генезе сосудистой деменции и недооценка роли патологии белого вещества при сосудистых поражениях головного мозга.

Несомненным достоинством является то, что в МКБ-10 выделены различные типы сосудистой деменции: деменция с острым началом, мультиинфарктная деменция, субкортикальная деменция, смешанная кортикальная и субкортикальная формы сосудистой деменции.

Деменция с острым началом характеризуется возникновением в течение первого месяца (но не более 3 месяцев) после инсульта, как правило, ишемического, в редких случаях причиной может быть массивное кровоизлияние. Мультиинфарктная сосудистая деменция является преимущественно корковой, начало носит более постепенный характер (в течение 3-6 месяцев) после серии малых ишемических эпизодов, между которыми могут быть периоды клинического улучшения.

Для кортикальной (чаще мультиинфарктной) сосудистой деменции характерно, помимо внезапного начала, наличие асимметричной очаговой неврологической симптоматики (нарушения полей зрения, гемипарез, асимметрия рефлексов и др.).

Cerebrolisin.qxd 29.09.2008 12:59 Page 68

Нарушения в когнитивной сфере при этом типе довольно разнообразны, что обусловлено локализацией очагов.

У больных с субкортикальным типом сосудистой деменции, как правило, имеется артериальная гипертензия и признаки (клинические и инструментальные) сосудистого поражения глубинных отделов белого вещества полушарий головного мозга с сохранностью коры. Клинически субкортикальный тип характеризуется наличием двусторонней пирамидной симптоматики, чаще в ногах, могут выявляться изолированные гемипарезы, нарушения ходьбы, недержание мочи, дизартрия, положительные аксиальные рефлексы, насильственный плач и смех, паркинсонизм и депрессия. При нейропсихологическом исследовании выявляется замедление психических процессов, нарушения исполнительных функций, аспонтанность и апатия. Сходный когнитивный дефект может отмечаться при других заболеваниях, приводящих к поражению фронтосубкортикальных отделов (двигательных, дорсолатеральных префронтальных, передней цингулярной): болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе, хорее Гентингтона, демиелинизирующих заболеваниях, травматических повреждениях и опухолях головного мозга. Указания на эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе отмечаются не во всех случаях субкортикальной сосудистой деменции, ступенеобразное прогрессирование когнитивных нарушений для этого типа не характерно. Развитие субкортикальной сосудистой деменции связано с гемодинамическими нарушениями, повреждением сосудистой стенки, нарушением гематоэнцефалического барьера. У лиц пожилого возраста к факторам риска этого типа деменции, помимо артериальной гипертензии, относят метаболические нарушения: ожирение, сахарный диабет и гиперхолестеринемию, а также курение и низкий уровень образования.

Возможно одновременное наличие у больных клинических признаков как кортикальной, так и субкортикальной сосудистой деменции, что подтверждается и нейровизуализационными данными.

Среди хронических цереброваскулярных заболеваний в МКБ-10 выделяют прогрессирующую сосудистую лейкоэнцефалопатию (болезнь Бинсвангера, субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия). Нозологическая самостоятельность этого заболевания является предметом дискуссий, иногда она рассматривается как вариант мультиинфарктной деменции. D. Bennett et al. считают болезнь Бинсвангера относительно редким типом сосудистой деменции. Это заболевание обычно возникает на 6-7-й декадах жизни; чаще встречается у мужчин. Впервые описанная O. Binswanger в 1894 г. субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия характеризуется прогрессирующей деменцией и эпизодами острого развития очаговой симптоматики или прогрессирующими неврологическими расстройствами, связанными с поражением белого вещества полушарий головного мозга. Однако детальный клинический анализ и описание макроанатомических изменений были даны O. Binswanger лишь в одном случае из восьми. A. Alzheimer, предложивший термин «болезнь Бинсвангера», в 1902 г. в деталях описал гистопатологические изменения и сделал вывод, что это состояние является отдельной нозологической формой.

Основная проблема, возникающая при лечении сосудистой деменции, связана с неоднозначностью суждений в отношении причин возникновения этого состояния. Раньше, исходя из теории «атеросклеротической деменции», которая связывала возникновение мнестико-интеллектуальных нарушений с атеросклеротическим поражением сосудов, использовались вазодилататоры. После разработки концепции «мультиинфарктной деменции» стала применяться терапия, направленная на уменьшение риска развития церебральных инфарктов, учитывая их причины: поражение магистральных артерий и кардиальную патологию. В настоящее время считается, что к пациентам с сосудистой деменцией необходим дифференцированный подход, что определяется гетерогенностью патологического процесса.

Целью лечения является коррекция имеющихся сосудистых факторов риска и профилактика острых нарушений мозгового кровообращения, улучшение мозгового кровотока и метаболизма, а также компенсация нередко отмечающихся, особенно у больных пожилого возраста, сопутствующих соматических заболеваний.

Представляется весьма перспективным применение препаратов, обладающих нейротрофическими и нейропротективными свойствами, улучшающих метаболизм мозговой ткани. Потенциальная терапевтическая роль при деменциях нейротрофических факторов и препаратов им подобных активно обсуждается в литературе. Особый интерес к этим средствам обусловлен тем, что имеются доказательства, свидетельствующие о роли дисфункции нейротрофических факторов при многих патогенетически различных заболеваниях нервной системы, эти вещества избирательно действуют на холинергические нейроны, а также оказывают влияние на процессы нейрогенеза и нейропластичности. Поэтому теоретически обоснованным выглядит предположение об использовании подобных субстанций с целью затормозить прогрессирование патологического процесса – сосудистого и нейродегенеративного, стимулировать процессы восстановления, в том числе и связанные с формированием новых синапсов.

Одним из эффективных средств, обладающих нейротрофическими и нейропротективными свойствами, является церебролизин. Его клиническая эффективность и мультимодальное нейроспецифическое действие были установлены в различных экспериментальных исследованиях,

Cerebrolisin.qxd 29.09.2008 12:59 Page 69

а клиническая эффективность препарата подтверждена в ходе проспективных рандомизированных двойных слепых контролируемых плацебо клинических исследований.

В ряде исследований была подтверждена нейротрофическая активность церебролизина, сходная с активностью естественных нейротрофических факторов. Действие церебролизина по своему эффекту и его выраженности напоминает действие фактора роста нервов (NGF – Nerve Growth Factor). Проводилось сравнение эффективности естественно образующегося в организме NGF, который вводился в желудочки головного мозга, и церебролизина, вводившегося интраперитонеально. Было отмечено, что церебролизин более значительно уменьшает мнестические расстройства, чем фактор роста нервов. Кроме того, церебролизин ускорял процесс обучения, в то время как введение фактора роста нервов не влияло на способность к обучению. Также отмечено, что улучшение возникало только после применения препарата в течение 4 недель, а его применение в течение 2 недель приводило только к временному эффекту. Высказывается мнение, что церебролизин препятствует развитию мнестических расстройств как при его применении непосредственно после повреждения, так и через несколько месяцев после повреждения головного мозга.

Проведенные в последнее время исследования позволили обнаружить в церебролизине активные фрагменты цилиарного нейротрофического фактора (CNTF – Ciliary Neurotrophic Factor), глиального нейротрофического фактора (GDNF – Glial Derived Neurotrophic Factor) и инсулиноподобные факторы роста первого и второго типов (IGF-1, IGF-2 – Insulinlike Growth Factor 1, 2). Наличие этих факторов, возможно, является определяющим в положительном влиянии церебролизина на процессы нейрогенеза и нейродегенерации.

Способность церебролизина к восстановлению иммунотрофического баланса нервной ткани за счет нормализации уровней IGF-I и TNF доказана работами A. Alvarez et al. (2006, 2007), при этом наиболее выраженный эффект наблюдался при использовании доз 30 и 60 мл. Это свойство препарата также может изменять течение болезни Альцгеймера, приводя к замедлению ее прогрессирования.

Таким образом, на основании последних исследований представляется возможным суммировать механизмы действия церебролизина.

Механизмы действия церебролизина

Обладает активностью, сходной с активностью естественных нейротрофических факторов.

Способствует выживанию нейронов (в том числе холинергических) в патологических условиях.

Влияет на процессы метаболизма бета-амилоида, активизирует спраутинг.

Способен увеличивать образование нейронов в головном мозге и замедлять процессы апоптоза.

На сегодняшний день доказательная база по клиническому использованию церебролизина включает результаты исследований, проведенных различными коллективами во многих странах мира. Так, Н.В. Верещагин и соавт., используя двойной слепой метод, изучали эффективность церебролизина у больных с мультиинфарктной деменцией. В исследование были включены 60 больных, которые получали 15 мл церебролизина на 100 мл физиологического раствора в течение 28 дней. После курса терапии у пациентов было отмечено улучшение абстрактного мышления и памяти по результатам теста Арнольда-Кольмана, положительная динамика ЭЭГ.

G.F. Hebenstreit в двойном слепом контролируемом плацебо исследовании изучал эффект церебролизина в дозах 10 и 30 мл в течение 4 недель у 60 больных с сосудистой деменцией. Автор зафиксировал дозозависимое благоприятное влияние препарата на практическое мышление по результатам теста Арнольда-Кольмана. Была отмечена положительная динамика ЭЭГ. Кроме того, выявилось благоприятное влияние церебролизина на биохимические показатели: у пациентов, принимавших препарат, достоверно снизился уровень холестерина и триглицеридов.

Церебролизин также используется при инсультах. K. Klein [61] применял препарат у пациентов в остром периоде инсульта в дозе 20 мл на 500 мл раствора декстрана в течение 5 дней. Была отмечена положительная динамика общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, повысились показатели выживаемости, улучшилось общее состояние больных. G.S. Barolin et al. на большой группе больных с ишемическим инсультом показали, что чем раньше от начала инсульта вводится этот препарат, тем более благоприятно протекает реабилитационный период.

D.Volc et al. отметили наиболее существенное улучшение у больных более молодого возраста. Было показано, что у пациентов, получавших церебролизин, происходит более быстрое и существенное восстановление двигательных и когнитивных функций, они лучше справляются с необходимыми в повседневной жизни действиями.

Таким образом, выполненные исследования позволяют лучше понять, за счет каких механизмов церебролизин влияет на течение сосудистой деменции, болезнь Альцгеймера, и, возможно, определить новые направления в исследованиях.

В целом, остается еще много не выясненных вопросов, требующих проведения фундаментальных исследований и целенаправленного поиска по профилактике и лечению такой масштабной проблемы, каковой на сегодняшний день является деменция.

Материал предоставлен компанией «ЭБЕВЕ Фарма».

***

Vakaluk.qxd 29.09.2008 12:59 Page 70

В.А. Левченко, Івано-Франківський державний медичний університет

Застосування вазоактивних середників при лікуванні гіпотонічної форми нейроциркуляторної дистонії

В організмі людини більшість вегетативних ефектів здійснюється через зміни судинного тонусу і серцевої діяльності. Тому дисфункція вегетативних структур, як правило, супроводжується судинними розладами, а саме порушеннями адекватної відповіді судинного тонусу на вимоги внутрішнього і зовнішнього середовища [1, 5]. Динамічні вазомоторні розлади є однією з важливих ланок патогенезу нейроциркуляторної дистонії (НЦД), які спостерігаються у 85-90% пацієнтів з цією патологією [3]. На думку багатьох дослідників, саме порушення мікроциркуляції (МЦ) значною мірою формують клінічні прояви дистоній [8, 11]. При НЦД судини звужуються і розширюються, хаотично і раптово, що викликає досить поліформну клінічну симптоматику – головний біль, відчуття надмірного серцебиття, тимчасові порушення зору, «мигтіння мушок» перед очима, відчуття пульсації в голові, запаморочення, схильність до запаморочень та ортостатичних реакцій, респіраторні розлади, мерзлякуватість кистей і стоп тощо [8]. У таких хворих формується фізична та психоемоційна дезадаптація, погіршується якість життя [5].

За останні роки серед молодих людей, особливо жінок та дівчат, значно зросла (від 3,7 до 41%) частота артеріальної гіпотензії на фоні вегетативних дисфункцій, що створює ризик розвитку цереброваскулярної патології, ранньої артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця [6, 10, 14].

Гемодинамічні порушення при артеріальній гіпотонії також доповнюються розладами реологічних властивостей крові, судинної проникності, змінами, які мають місце і при НЦД з гіпертонічною формою дистонії [7].

Лікування цієї категорії хворих досить складний процес, який потребує не тільки нормалізації умов праці і відпочинку, але й прийому медикаментозних середників [12]. При цьому залишаються відкритими питання медикаментозного впливу на окремі патогенетичні ланки і прояви ангіодистонії. Одним із таких напрямків може бути оптимізація систолічної функції, тонусу гладеньких м'язів артерій через блокування накопичення внутрішньоклітинного кальцію, покращання реологічних властивостей крові при НЦД. Метою даної роботи було вивчення стану периферичної та центральної гемодинаміки при гіпотонічній формі нейроциркуляторної дистонії у пацієнток молодого віку, оцінити клінічну ефективність верапамілу та курантилу у цих хворих.

Матеріал та методи дослідження

Для оцінки стану гемодинаміки було обстежено 43 пацієнтки віком 17-19 років, які знаходилися на обліку щодо гіпотонічної форми НЦД (основна група). Тривалість захворювання становила від 3 до 5 років. У 20,93% пацієнток відмічався стійкий перебіг захворювання з практично відсутніми періодами ремісій, майже щоденним вживанням медикаментозних середників, значним зниженням працездатності. Найчастіше відмічалась середня за ступенем тяжкості дистонія – у 51,16% дівчат, при якій спостерігалося помірне зниження психоемоційної та фізичної активності, лікування проводилося в стаціонарі чи амбулаторно несистематично; у решти пацієнток (27,91%) симптоми дистонії проявлялись рідко, працездатність знижувалась незначно, зазвичай у перші години після сну, і не потребували активного медикаментозного втручання. У 14 дівчат основної групи відмічалася лабільна артеріальна гіпотензія (ЛАГ), у 29 – фіксувалася стабільна артеріальна гіпотензія (САГ). До контрольної групи увійшли 14 практично здорових дівчат того ж віку. В обох групах виключалась органічна патологія з боку серцево-судинної системи.

Під час обстеження в стані спокою досліджували показники центральної гемодинаміки, крім систолічного артеріального тиску (САТ) та ЧСС, визначали ударний об'єм крові (УОК), серцевий індекс (СІ). Також вивчався стан периферичного кровообігу шляхом оцінки показників пальцевої реовазографії – амплітуди систолічної (А) та діастолічної (Д) хвилі, величини інцизури (В), дикротичного індексу (ДІ) та індексу діастолічно-систолічного (Д/А) співвідношення. Показники центральної гемодинаміки визначали шляхом розрахунку вказаних показників за допомогою стандартних формул [2, 4]. Стан периферичного кровотоку вивчали за допомогою реоплетизмографа РПГ 202 і реєстратора 6NEK-4 зі швидкістю руху стрічки 50 мм/хв. Електроди накладались на вказівний палець на відстані 3-4 см [9, 13]. АТ і ЧСС визначали за допомогою автоматичного реєстратора Relax (SBM 05).

Під час лікування одна частина хворих отримувала верапаміл у добовій дозі 120-160 мг, інша – верапаміл у попередній добовій дозі в комбінації з курантилом – 100-150 мг/добу; загальний курс терапії тривав 3-4 тижні.

Статистична обробка проведена за допомогою програми Excel 2003, всі показники представлені у вигляді $M \pm m$.

Vakaluk.qxd 29.09.2008 12:59 Page 71

Таблиця 1. Досліджувані показники реографічної хвилі

Тип МЦ при артеріальній гіпотонії	Досліджувані показники реографічної хвилі				
	А, мм	Д, мм	В, мм	ДІ	Д/А
Спастичний	12,07 ± 0,69*	10,36 ± 0,48*	8,64 ± 0,31	0,73 ± 0,04**	0,88 ± 0,04**
Атонічний	20,56 ± 0,60**	7,56 ± 0,53***	4,00 ± 0,46***	0,20 ± 0,03***	0,37 ± 0,2***
Нормотонічний	16,75 ± 0,59	12,42 ± 0,85	8,67 ± 0,54	0,52 ± 0,02	0,74 ± 0,03

Примітки: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними реовазографії судин пальця, у 12 пацієнток відмічався спастичний тип мікроциркуляції (табл. 1), який супроводжується зниженням амплітуди систолічної хвилі, зростанням дикротичного та діастолічно-систолічного індексів. У 20 дівчат виявився атонічний тип, систолічна хвиля була вищою, а хвиля інцизури (В) та обидва індекси (ДІ і Д/А) нижчими від показників контрольної групи. У решти пацієнток (11) визначався нормотонічний тип.

В контрольній групі систолічна та діастолічна хвилі становили відповідно 16,14 ± 0,67 та 11,64 ± 0,60 мм, хвиля інцизури – 8,21 ± 0,53 мм, ДІ і Д/А 0,54 ± 0,02 та 0,69 ± 0,03 відповідно.

У дівчат з ЛАГ спастичний тип спостерігався у 35,71% випадків, атонічний і нормотонічний у 21,43 і 42,86% відповідно. При стабільно пониженому АТ спастичний та нормотонічний типи МЦ виявлялися рідше (табл. 2), у цих хворих переважала частка з атонічним типом (58,62%). В контрольній групі нормотонічний тип МЦ відмічався у 71,43% пацієнток.

Однак слід враховувати той факт, що при НЦД судинний тонус, тип МЦ може через певний час змінюватись. Зниження систолічної амплітуди при гіпотонічній формі НЦД свідчить про погіршення пульсового кровонаповнення досліджуваної ділянки кінцівки, що може бути пов'язано зі зменшенням ударного об'єму серця, підвищенням тонусу стінок артерій. Зміни діастолічно-систолічного та дикротичного індексів вказують на погіршення процесів притоку та відтоку крові, зміну тонусу артерій.

Підвищення тонусу артерій погіршує МЦ, сприяє ішемії, вторинному зниженню тонусу венул і вен, що розглядається як компенсаторна реакція, яка забезпечує централізацію крові. Зниження тонусу артерій і артеріол супроводжується непропорційно пониженим системним АТ, що збільшує артеріальний притік і амплітуду пульсації артерій. В цьому разі має місце ангіодистонія за гіпотонічним типом. Компенсаторне підвищення тонусу венул і вен, що має місце при цьому, не забезпечує адекватного венозного відтоку, тому відкриваються артеріовенозні анастомози для шунтування артеріального потоку. Констрикторна реакція венозних судин зменшує венозний притік до правого передсердя, що зменшує серцевий викид, викликаючи в свою чергу рефлекторне прискорення ЧСС. Погіршення венозного відтоку крові також здатне посилювати існуючі порушення МЦ.

Аналізуючи показники ЧСС і САТ (табл. 3), можна відмітити, що як при ЛАГ, так і при стабільно зниженому АТ мали місце тахікардія і зниження САТ порівняно з контрольною групою. При транзиторній гіпотонії ЧСС і САТ були достовірно вищими, ніж у групі дівчат зі стабільно низьким АТ, що, можливо, пов'язано зі станом вегетативного гомеостазу – зниженням та виснаженням компенсаторних механізмів у хворих зі стабільно зниженим АТ.

Надмірна ЧСС у стані спокою при гіпотонічній формі НЦД свідчить про активацію симпатоадреналової системи, з якою часто асоціює зниження толерантності до фізичного навантаження, зменшення кардіального резерву, збільшення напруження артеріальної стінки і звичайно компенсаторну реакцію, необхідну для адекватного кисневого забезпечення організму, насамперед клітин міокарда і головного мозку. При цьому показники УОК при лабільній та стабільній артеріальній гіпотензії були достовірно нижчими від показника, отриманого в контрольній групі, і не різнились між собою. Зменшення одного з основних показників, який відображає систолічну функцію серця – УОК, може свідчити про недостатнє діастолічне наповнення, що частково пов'язано з розладами периферичного кровообігу.

Пульсові коливання УОК хронотропно згладжуються пульсовими змінами ЧСС для забезпечення стабільної перфузії кисню, яка характеризується серцевим індексом. Останній є динамічно мінливим показником, який слід підтримувати на стабільному та адекватному рівні. Величини серцевого індексу у дівчат з лабільним та постійно низьким АТ були достовірно вищими від показників, отриманих у контрольній групі, відповідно на 17,36 і 9,97%.

Важливе місце у виникненні вищевказаних змін належать розладам, пов'язаних з кальцій-індукованими регуляторними процесами, порушеннями внутрішньоклітинного метаболізму кальцію, який здатен змінювати біомеханіку міокарда, посилювати вивільнення симпатичними волокнами катехоламінів, підвищувати тонус гладеньких м'язів судин та агрегаційні властивості формених елементів крові. З таких міркувань закономірним

Таблиця 2. Характер артеріальної гіпотонії за типом пальцевої МЦ

Характер артеріальної гіпотонії	Тип пальцевої МЦ, %		
	спастичний	атонічний	нормотонічний
Лабільний	35,71	21,43	42,86
Стабільний	24,14	58,62	17,24
Контроль	21,43	7,14	71,43

Таблиця 3. Характер артеріальної гіпотонії за показниками центральної гемодинаміки

Характер артеріальної гіпотонії	Показники центральної гемодинаміки			
	ЧСС, уд./хв	САТ, мм рт. ст.	УОК, мл	CI, мл/хв/м^{2*}
Лабільний	102,43 ± 3,38***	97,43 ± 2,20**	56,74 ± 2,28*	3,65 ± 0,15**
Стабільний	94,72 ± 1,74***	89,00 ± 1,03***	54,35 ± 1,15**	3,42 ± 0,12*
Контроль	82,00 ± 1,86	110,54 ± 2,50	64,05 ± 1,73	3,11 ± 0,10

Примітки: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

Vakaluk.qxd 29.09.2008 12:59 Page 72

могло б бути призначення препаратів, здатних блокувати повільні кальцієві канали, та середників, які здатні покращувати стан МЦ шляхом впливу на реологічні властивості крові.

В групі хворих зі спастичним типом МЦ лікування антагоністом кальцію верапамілом і його комбінацією з курантилом було ефективним у 75 і 100% випадків відповідно. При атонічному типі МЦ монотерапія верапамілом була ефективною лише у 37,5% пацієнток, після комбінованого лікування – у 58,32% дівчат. Число хворих дівчат з нормотонічним типом кровообігу після курсу верапамілу збільшилось в 2,2 раза, а після комбінації верапамілу і курантилу – в 3,5 раза.

Вивчаючи динаміку показників центральної гемодинаміки серед хворих з ЛАГ, встановлено, що монотерапія верапамілом і його комбінація з курантилом достовірно зменшували ЧСС (відповідно на 10,72 та 16,17%). При цьому монотерапія верапамілом у цій групі дівчат не викликала достовірних змін САТ, хоча мала місце певна тенденція до його підвищення з 100,17 ± 1,22 до 103,67 ± 1,91 мм рт. ст., водночас після комбінованої терапії у хворих відмічалося незначне, але достовірне підвищення САТ з 95,38 ± 1,96 до 102,0 ± 1,37 мм рт. ст. ($p < 0,05$), що частково відображає тиск вигнання шлуночка. Динаміка показників УОК у відповідь на проведену терапію була такою: після лікування верапамілом УОК достовірно не змінювався, водночас після комбінованої терапії УОК достовірно збільшився з 56,63 ± 2,23 до 65,39 ± 2,02 мл ($p < 0,05$). При дослідженні стану показників СІ виявилось їх зниження як після монотерапії верапамілом, так і після його комбінації з курантилом, що, можливо, свідчить про певну економізацію серцевої діяльності.

Лікування хворих на НЦД зі стабільною артеріальною гіпотонією показало, що монотерапія верапамілом у зазначеній дозі сповільнювала тахікардію у 58,33% пацієнток, після комбінованої терапії – у 76,47%. САТ, УОК після монотерапії у більшості хворих не зазнали достовірних змін. Після застосування комбінації верапамілу і курантилу САТ підвищився з 88,12 ± 1,51 до 94,59 ± 1,16 мм рт. ст. ($p < 0,05$), а УОК збільшився на 8,32% ($p < 0,05$). Однак при цьому СІ достовірно не змінився.

Позитивна динаміка досліджуваних об'єктивних показників супроводжувалася покращанням самопочуття хворих. В результаті аналізу скарг, проведеного через 3 місяці шляхом анкетування, виявлено, що після комбінованої терапії серед пацієнток з ЛАГ суб'єктивні прояви хвороби зменшились чи зникли у 87,5% хворих: зменшились цефалгія, відчуття надмірного серцебиття, запаморочення, респіраторного дискомфорту, кисті і стопи стали «теплішими». Після монотерапії суб'єктивний позитив спостерігався у 66,67% випадків. У хворих зі стабільно низьким АТ зменшення скарг після комбінованого лікування відмічалось у 76,47% випадків, після монотерапії у 58,33% пацієнток. Таким чином, найбільш несприятливим виявився варіант судинної дистонії зі стабільно зниженим АТ.

Слід відмітити, що в обох групах хворих призначення верапамілу у вищезазначеній добовій дозі не викликало додаткового зниження АТ і прискорення пульсу.

Отже, оптимізація функціонального стану центральної і периферичної гемодинаміки при гіпотонічній формі нейроциркуляторної дистонії шляхом призначення блокатора повільних кальцієвих каналів верапамілу в комбінації з вазоактивним середником курантилом є перспективним напрямком терапії судинних дистоній для подальшого вивчення та практичного застосування. Саме специфічна додаткова дія курантилу дозволила розширити діапазон дії верапамілу, що в цілому поліпшило стан мікроциркуляції, центральної гемодинаміки і значно зменшило суб'єктивну симптоматику дистоній.

Висновки

Протягом останніх років значно розширилися наші уявлення про механізми розвитку вегетосудинних дисфункцій з одного боку, з іншого – збільшилися можливості медикаментозного і немедикаментозного впливу на них. Стає все більш очевидним, що одним із основних напрямків сучасної терапії НЦД зі зміненим АТ є корекція розладів не тільки центральної, а й периферичної гемодинаміки через регуляцію рівня внутрішньоклітинного кальцію і пов'язаних з ним складною взаємодією кардіоміоцитів, клітин ендотелію, гладеньких м'язів судин, формених елементів крові, продуктів коагуляції.

Пальцева реовазографія – нескладний і досить інформативний метод оцінки стану периферичної гемодинаміки і контролю за ефективністю призначеної терапії у хворих на нейроциркуляторну дистонію. Представлена комбінована терапія (верапаміл + курантил) переслідує насамперед три основні мети: покращання стану центральної та периферичної гемодинаміки, поліпшення якості життя, попередження розвитку можливих ускладнень нейроциркуляторної дистонії.

Перспективи подальших досліджень

Механізми розвитку артеріальної гіпотонії при НЦД складні і недостатньо вивчені. Подальші дослідження в цьому напрямку дозволять об'єктивізувати та відкорегувати комплексну терапію проявів артеріальної гіпотонії при нейроциркуляторній дистонії.

Література

1. Апанасенко Г.Л., Попова Л.А. Медицинская валеология. – К.: Здоров'я, 1998. – 248 с.

2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 296 с.

3. Гембицкий Е.В. Артериальная гипотензия // Клин. мед. – 1997. – № 1. – С. 56-60.

4. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А. Тестирование в спортивной медицине. – М.: ФиС, 1988. – 208 с.

5. Кушнир С.М., Антонова Л.К. Вегетативная дисфункция и вегетативная дистония. – Тверь, 2007. – 215 с.

6. Левина Л.И. и соавт. Проблемы здоровья молодежи, пути решения // Новые С-Петерб. Врачебные ведомости. – 1998. – № 4. – С. 12-15.

7. Леонтьева И.В. Артериальная гипотония у детей и подростков // Лекция для врачей. – М., 2002. – 62 с.

8. Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. – М.: Медицина, 1997. – 191 с.

9. Матвейков Г.П., Пшоник С.С. Клиническая реография. – Минск: Беларусь, 1976. – 175 с.

10. Отева Э.А., Николаева А.А., Николаев К.Ю. и др. Синдром вегетососудистой дисфункции как интегральный показатель высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста с отягощенной наследственностью // Тер. арх. – 2000. – № 4. – С. 31-34.

Повний список літератури, що включає 14 пунктів, знаходиться в редакції.

hertkov_gur4.qxd 29.09.2008 12:59 Page 73

Ю.И. Чертков, заместитель генерального директора
ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», г. Киев

Особенности работы с возрастным поколением

Молодость – вот время для усвоения мудрости,
старость – время для ее применения.

Пациенты, возраст которых 60 лет и выше, являются самыми многочисленными.

К концу XX века демографическая ситуация в корне изменилась.

Структура населения большинства стран мира, в том числе Украины, характеризуется относительно малой численностью детей, лиц молодого и зрелого возраста и высокой численностью лиц старших возрастных групп.

Эти люди требуют к себе особого подхода и понимания. Из-за плохого слуха и зрения они часто многое недопонимают и переспрашивают. Во время болезни пожилые люди эмоционально более лабильны и тревожны; их мучают разные вопросы: хватит ли денег на лекарства? Правду ли говорит врач? Часто у них возникает чувство отчужденности и ненужности обществу. Женщины по сравнению с мужчинами в целом больше обеспокоены состоянием собственного здоровья и активнее лечатся. Из-за замедленного обмена веществ у людей пожилого возраста приходится долго ждать результатов терапии, что только способствует нарастанию у них чувства беспокойства и подавленности.

Что можно порекомендовать врачу при работе с пожилыми пациентами?

Прежде всего, нужно говорить короткими понятными фразами, четко выговаривая слова. Пожилые люди лучше воспринимают низкие тона и хуже высокие. Речь нужно сопровождать сдержанными жестами. Не стесняйтесь переспросить, все ли правильно понял пациент. Иногда нужно записать необходимую информацию.

Говорить нужно громко, но не чрезмерно, иначе можно получить ответ: «Чего же Вы так кричите, я не глухая!».

Во многих случаях пожилые люди не могут прочитать написанную мелким шрифтом аннотацию, поэтому полезно ручкой прямо на упаковке написать режим приема лекарства крупными буквами. На все это уходит дополнительное время, однако терпение и доброжелательность врача положительно скажутся на приверженности пациента к лечению, а значит – сделают назначенную терапию более эффективной.

Часто с возрастом меняется вкус, и пациенты приходят с жалобами, мол, лекарство стало другим, однако реальность такова, что сам человек с возрастом меняется.

Мне вспоминается случай с моим дедом, который был чемпионом по шахматам города Ивано-Франковска. Он в свои 90 лет частенько играл в шахматы с соседом по даче, которому было 40 лет.

Один раз он проиграл и сказал, что, мол, этот сосед прибавил в игре, раньше он мог выиграть только одну партию из десяти, а сейчас выигрывает каждую третью.

Я ему ответил: «Это не он прибавил, это ты немножко постарел».

Характерным образом снижается память, особенно на текущие события. Например, пожилая женщина помнит все детали, как она выходила замуж, но при этом не помнит, куда она подевала очки, долго их ищет и обнаруживает их у себя на лбу.

Если пожилой человек частый посетитель поликлиники, то он привыкает к определенному расположению кабинетов, порядку прохождения обследования и медицинских процедур. Он привыкает к доктору и тяжело переносит, когда нужен совет, а того нет на месте.

Кроме того, он привыкает к лекарствам.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА
Дарница
www.darnitsa.ua

hertkov_gur4.qxd 29.09.2008 12:59 Page 74

Наверное, все помнят недавний скандал в России, который разразился из-за ошибочного постановления правительства, предусматривавшего уголовную ответственность за оборот фенобарбитала. Соответственно в черный список попали такие популярные лекарства, как валокордин и корвалол (в Украине эта «сердечная линейка» капель пополнилась замечательным препаратом дарвилол, который выпускается в европейском флаконе с высокоточной капельницей-дозатором и отличается по составу содержанием изовалериата калия). Прослышав про постановление, возрастное поколение бросилось в панике сметать с полок эти препараты.

О чем говорит этот случай? Пожилое поколение очень консервативно в потребительских привычках, поэтому при работе с такими пациентами лучше не употреблять фразы: «Это каменный век, этим уже давно не лечат!».

Например, препарат каптопрес, который используют миллионы украинцев, неоднократно пытались заменить другие производители, выпуская аналоги, но безрезультатно. Пожилые люди привыкают к лекарствам, которые раньше им помогали.

Способность мыслить штампами очень активно прививалось в советское время. Многие еще помнят эти частые речевые обороты, которыми активно пользовались партийные работники: «Распространилось мнение...», «Некоторые товарищи считают...». Поэтому частой особенностью пожилого поколения является склонность мыслить штампами: «Я старый ревматик!». При поверхностном опросе выясняется, что ревматизма у него никогда не было, а есть деформирующий остеоартроз или остеопороз, которыми страдает 2/3 населения после 60 лет, и этим объясняется популярность таких препаратов, как ремисид гель, который содержит нимесулид, ментол и димексид, наносится локально и действует быстро и эффективно прямо в очаге воспаления.

Также существуют стереотипы относительно пожилых людей: «У них нет денег, а значит, не стоит назначать дорогой и эффективный препарат».

Однако не стоит забывать, что пожилые люди бывают разного достатка, кроме того, дети и внуки часто готовы оплатить качественную результативную терапию.

Многие пожилые пациенты готовы бороться за качество своей жизни, что во многом зависит от душевного настроя.

Вспоминается история, которую описал ученый П. Гинео в своей книге «Чтобы жить сто лет»: 31 июля 1554 года кардинал Д'Арманяк, проходя по улице, увидел плачущего на пороге своего дома 80-летнего старика. На вопрос кардинала старик ответил, что его побил отец. Удивленный кардинал пожелал увидеть отца. Ему представили очень бодрого старца 113 лет. Старик объяснил кардиналу, что он побил сына за неуважение к деду, мимо которого тот прошел, не поклонившись. Войдя в дом, кардинал увидел там еще одного старика 143 лет.

Что отличает всех долгожителей? Позволю себе выделить 4 главных момента:

1. Умеренное питание.
2. Трудолюбие.
3. Добрый характер.
4. Оптимизм.

Я знаю одного московского дерматовенеролога, которому уже более 90 лет. Он был неоднократно замечен в обществе молодых дам на конференциях и симпозиумах.

Я задал ему вопрос: «Как в таком возрасте Вы умудряетесь так хорошо выглядеть?».

Ответ был удивительным! Есть три правила:

1. Никогда не делай подлостей другим людям.
2. Никогда не изменяй любимой женщине.
3. Если тебе чего-то очень хочется, а нельзя – сделай обязательно.

Я задумался и спросил:

«А Вам не кажется, что между вторым и третьим пунктом есть какое-то несоответствие?».

Он тут же глубоко задумался и ответил:

«А моя любимая женщина – ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ!».

Т. Мор говорил: «Мудрец будет избегать болезней, нежели выбирать лекарства».

Однако правда такова, что в современном мире достаточно мало мудрецов и очень много заболеваний, избежать которых невозможно.

Поэтому, если к Вам на прием пришел пожилой человек, постарайтесь его понять и оказать максимальную помощь.

***

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА
Дарница
www.darnitsa.ua

hertkov_gur4.qxd 29.09.2008 12:59 Page 75

Симвакор®-Дарница

СИМВАСТАТИН 10 МГ №20

К вершинам стремятся все,
но находиться там
могут лишь единицы...

ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ СИМВАСТАТИН

Эффективное гиполипидемическое действие

Прямое антиатеросклеротическое действие

Предупреждает развитие сердечно-сосудистых осложнений

Р.С. МЗ Украины № UA/4205/01/01 от 27.02.2006

Большие инвестиции в здоровье нации

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА
Дарница
www.darnitsa.ua

hertkov_gur4.qxd 29.09.2008 12:59 Page 76

Российская академия медицинских наук
Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Научный центр неврологии РАМН
Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития РФ

I Национальный конгресс с международным участием «Кардионеврология»

1-2 декабря 2008 г., Москва, ул. Новый Арбат, 36

Основные направления научной программы:

1. Болезни системы кровообращения и эпидемиология инсульта в РФ.
2. Атеросклероз и атеротромбоз в ангионеврологии и кардиологии.
3. Сердце и мозг – органы-мишени артериальной гипертонии. Антигипертензивная терапия при цереброваскулярных заболеваниях.
4. Актуальные вопросы первичной и вторичной профилактики инсульта.
5. Кардиогенный инсульт: вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики.
6. Постинсультная реабилитация больных с кардиологической патологией.
7. Хроническая ишемия мозга и когнитивные нарушения при кардиальной патологии.
8. Хирургическое лечение при сочетанном поражении сердца и брахиоцефальных артерий. Неврологические осложнения при кардиохирургических вмешательствах.
9. Актуальные вопросы нейропротекции (защиты мозга).
10. Кардиогенные синкопальные состояния.

В конгрессе принимают участие ведущие научные и клинические центры РАМН и Минздравсоцразвития РФ: Научный центр неврологии РАМН, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева РАМН, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Институт хирургии имени А.В. Вишневского Росмедтехнологий, Российский Научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Российская медицинская академия последипломного образования.

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, круглые столы, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. В рамках конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, приборов для функциональной и лабораторной диагностики, медицинского оборудования нейро- и кардиореабилитации, физиотерапевтического оборудования.

Технический организатор конгресса – ООО «ДИАЛОГ», тел./факс 8-10-7 (495) 631-73-83
Оргкомитет конгресса: тел. 8-10-7 (495) 490-20-39 – ответственный секретарь Фонякин Андрей Викторович,
тел./факс 8-10-7 (499) 740-80-79 – Гнедовская Елена Владимировна,
Байдина Екатерина Вадимовна, Глебов Максим Владимирович
E-mail: nko@neurology.ru

Требования к оформлению тезисов

Тезисы представляются в электронном виде как текстовый документ Microsoft Word, объемом не более **1 страницы** (все поля 2 см, шрифт Times New Roman, размер 12, межстрочный интервал одинарный). Отступы в тексте не задаются, выравнивание текста производится по левому краю.

В первой строке набирается название **жирным шрифтом;** далее с новой строки указываются авторы (инициалы и фамилия), далее с новой строки – место работы авторов. Основной текст тезисов отделяется от вышеуказанных данных одной строкой (см. образец).

Текст тезисов разбивается на следующие **обязательные разделы** (их название набирается прописными буквами): ВВЕДЕНИЕ, ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ, МЕТОДЫ, РЕЗУЛЬТАТЫ, ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Тезисы не должны

hertkov_gur4.qxd 29.09.2008 12:59 Page 77

содержать рисунки и ссылки на литературные источники. Библиографический указатель в конце тезисов не дается; при необходимости сослаться на какую-либо работу в тексте в круглых скобках дается ссылка на автора и год публикации (не более 2-3 ссылок).

На второй странице текстового файла должна быть помещена **полная контактная информация** одного из авторов, ответственного за презентацию: Ф.И.О., ученое звание и ученая степень, должность и место работы, полный почтовый адрес с индексом, адрес электронной почты, номера контактных телефонов и факса. Если авторы хотели бы представить доклад по материалам тезисов, то на этой же странице указывается предпочтительный характер презентации (Устное сообщение, Стендовое сообщение). Окончательное решение о докладах по материалам присланных тезисов остается за оргкомитетом конгресса.

Присылаемый файл с тезисами и контактными данными должен быть озаглавлен следующим образом: фамилия первого автора и его инициалы (без пробелов), далее – дефис, далее – слово «Кардионеврология». Если один и тот же автор является первым в нескольких тезисах, после его фамилии и инициалов следует указать порядковый номер тезисов (1, 2 и т. д.).

Например: ИвановВА-Кардионеврология; ПанкратовЧерныйЮИ-Кардионеврология; СмирновРИ1-Кардионеврология; СмирновРИ2-Кардионеврология.

Тезисы необходимо направлять электронной почтой в оргкомитет конгресса по адресу: **nko@neurology.ru** (тема сообщения – **Тезисы на Конгресс «Кардионеврология»).** Тезисы можно также представить на диске (дискете) непосредственно в оргкомитет по адресу: Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, Научный центр неврологии РАМН (2-й этаж, научно-координационный отдел, каб. 273, Екатерине Вадимовне Байдиной, Елене Владимировне Гнедовской).

Оргкомитет подтвердит электронной почтой получение каждого из направленных на его адрес тезисов.

Присланные тезисы будут опубликованы в сборнике материалов конгресса. Перед публикацией все тезисы (текст и иллюстративные материалы) будут проходить научное рецензирование и редактирование.

Пример оформления тезисов

(файл ИвановАА-Конгресс)

Стр. 1

Кардиоэмболический инсульт и нарушения ритма сердца

А.А. Иванов, В.В. Петров, Г.Г. Сидоров

Кафедра неврологии и нейрохирургии АбвГМУ (Абвинск)

ВВЕДЕНИЕ _____

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ _____

МЕТОДЫ _____

РЕЗУЛЬТАТЫ _____

ЗАКЛЮЧЕНИЕ _____

Стр. 2

Иванов Александр Александрович, кандидат мед. наук

Доцент кафедры _____

Адрес: _____

E-mail: _____

Тел.: _____, факс: _____

Стендовое сообщение

Регистрационная форма участника
I Национального конгресса «Кардионеврология»
Москва, 1-2 декабря 2008 года

Стр. 1

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Ученая степень _____

Ученое звание _____Место работы (указывается полное название организации и подразделения _____

Должность _____

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ДОМАШНИЙ

Индекс _____

Страна _____

Город _____

Улица _____

Дом _____, кв. _____

РАБОЧИЙ

Индекс _____

Страна _____

Город _____

Улица _____

Дом _____, кв. _____

ТЕЛЕФОНЫ:

Код города (_____)

Рабочий _____

Факс _____

Домашний _____

Мобильный _____

E-mail: _____

Стр. 2

Форма участия в конгрессе (отметить нужное)

Посещение заседаний да нет

Публикация тезисов да нет

Стендовый доклад да нет

Устный доклад да нет

Необходимо ли бронирование гостиницы

(отметить нужное) да нет

Гостиница «Дом медицинского работника»
м. «Сокол», Волоколамское шоссе, д. 30, к. 1
Тел. отдела бронирования
8-10-7 (499) 190-13-11
Тел. отдела регистрации
8-10-7 (499) 190-11-51
Предоплата – 100% по квитанции

Характеристика номера	Дата заезда	Дата выезда
Стандартный на 3 человек (блоки 2 + 1): место в двухместном (1 575 руб/сут)		
Одноместный (2 300 руб/сут)		
Место в двухкомнатном двухместном (1 800 руб/сут)		

В стоимость включен завтрак.

Последний день получения тезисов – 01 октября 2008 г.

Регистрационный взнос за участие в конгрессе (публикация тезисов, посещение заседаний и т. д.) не взимается.

По всем вопросам, связанным с оформлением и направлением тезисов, обращаться в **оргкомитет конгресса.**

Необходимая информация представлена на сайте Научного центра неврологии РАМН *www.neurology.ru*

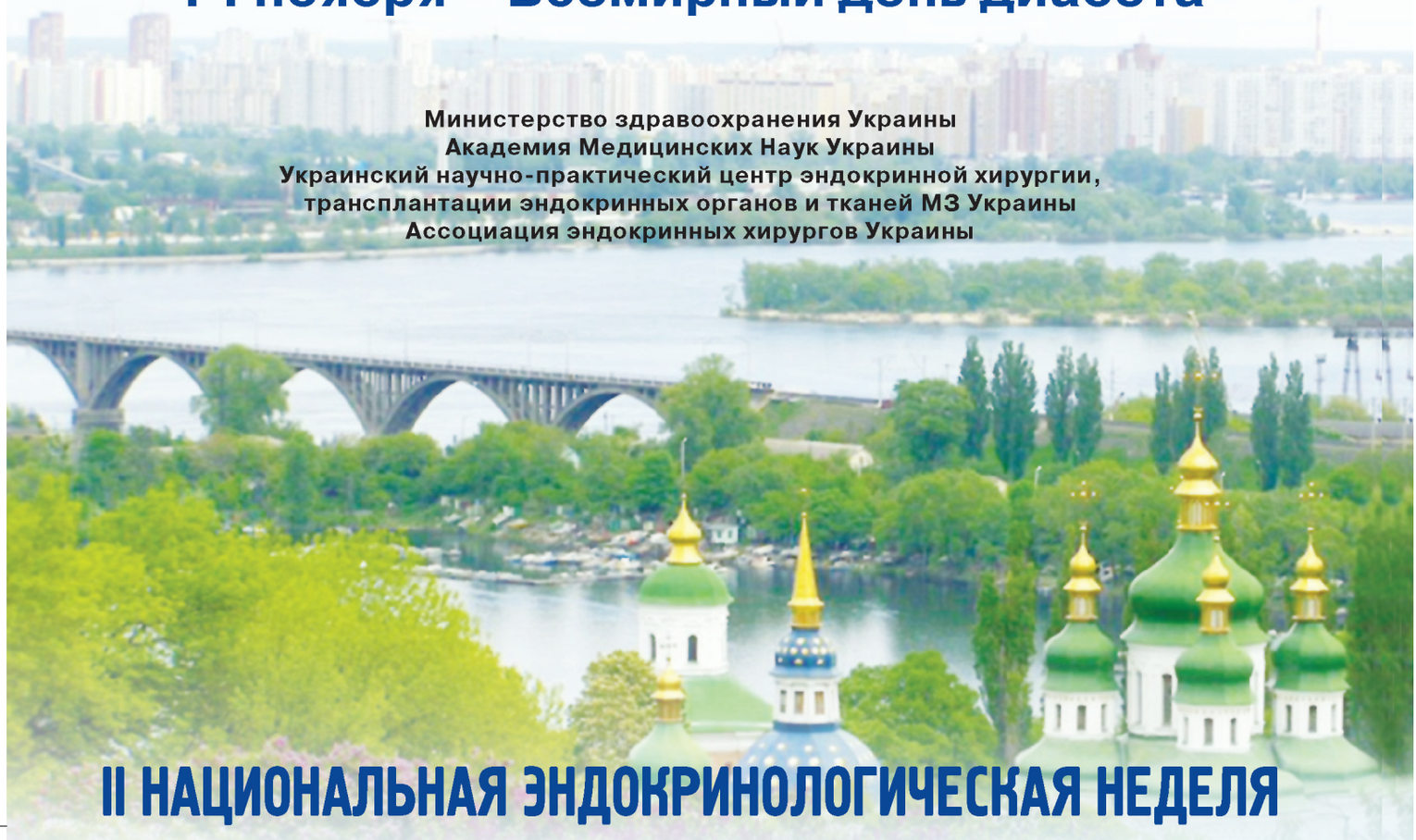
Регистрационную карту участника следует направить в Научно-координационный отдел ГУ НЦН РАМН до 01 октября 2008 года по электронной почте nko@neurology.ru или факсу: 8-10-7 (499) 740-80-79.

Научно-координационный отдел подтвердит получение регистрационной карты по электронной почте.

hertkov_gur4.qxd 29.09.2008 12:59 Page 78

14 ноября – Всемирный день диабета

Министерство здравоохранения Украины
Академия Медицинских Наук Украины
Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины
Ассоциация эндокринных хирургов Украины



II НАЦИОНАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

12-14 ноября 2008 г.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Данный форум высоких технологий будет способствовать обмену опытом, повышению квалификации практикующих врачей и усилению профилактической направленности здравоохранения

- ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ
- ТИРЕОДОЛОГИЯ
- ДИАБЕТОЛОГИЯ
- МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
- ЭНДОКРИННАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ
- ОСТЕОПОРОЗ
- ДИЕТОЛОГИЯ

Место проведения: Дом Кино (ул. Саксаганского,6), проезд: ст.метро «Дворец спорта»

Организаторы: Ассоциация эндокринных хирургов Украины
Тел: 8-044-253-66-26
Компания (Ad) Vivo
Тел: 8-044-499-70-11, e-mail: o.lubchenko@advivo.net

hertkov_gur4.qxd 29.09.2008 12:59 Page 79

Упражнения на тредмиле улучшают реабилитацию у постинсультных больных

Согласно результатам исследования, опубликованным в журнале *Stroke*, пациенты, перенесшие инсульт, которые постоянно занимаются на тредмиле, могут значительно улучшить показатели своего здоровья и функциональной активности спустя месяцы, а в некоторых случаях – и годы. В процессе тренировок идет переключение мозговых процессов, отвечающих за однообразные механические движения, на неповрежденные области с последующим восстановлением утраченных функций.

Эти данные являются очень оптимистичными для пациентов, так как показывают возможности физической реабилитации даже на протяжении десятилетий после перенесенного инсульта. Исследователи из трех клинических центров – университета Мериленда, медицинского центра департамента по делам ветеранов Мериленда и медицинского центра по изучению лиц пожилого возраста – поставили задачу объединенными усилиями добиться восстановления трудоспособности у 71 пациента, перенесшего инсульт в среднем шестью месяцами ранее, на протяжении четырех лет.

В начале исследования половина пациентов могла передвигаться самостоятельно, остальные пользовались вспомогательными средствами, включая трость и инвалидную коляску.

Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы независимо от тяжести состояния и степени нетрудоспособности. Всем больным обеих групп были проведены дополнительные обследования, оценивающие уровень подвижности, аэробную способность, 32-м лицам обеих групп проводили функциональную магнитно-резонансную томографию (МРТ) для оценки мозговой активности при движении ног.

Одна группа проходила курс реабилитации по программе, включавшей 40-минутную ходьбу на тредмиле 3 раза в неделю. Пациентам, которые при выполнении этой нагрузки нуждались в посторонней помощи, создавались специальные условия. За каждым больным был закреплен физиотерапевт, который постепенно в течение длительного времени повышал интенсивность нагрузок путем увеличения скорости ходьбы и уровня наклона дорожки, однако при этом показатель максимального V_{O_2} не превышал 60%.

Пациентам 2-й группы проводили программу, включавшую упражнения на растяжку, в течение такого же количества времени.

Результаты исследования показали значительное преимущество у пациентов, занимавшихся в 1-й группе. Так, скорость ходьбы на тредмиле в среднем увеличивалась на 51% у пациентов 1-й группы и всего на 11% – 2-й. Скорость обычной ходьбы также увеличивалась больше у пациентов 1-й группы, и ее прирост в среднем составлял 19%, тогда как во 2-й – только 8%. Упражнения на тредмиле в значительной мере помогали улучшить показатель аэробной способности, тогда как во 2-й группе этот показатель даже немного уменьшался. По результатам МРТ-исследования, в 1-й группе было обнаружено увеличение метаболической активности в стволе мозга, тогда как во 2-й – таких изменений обнаружено не было.

Таким образом, в исследовании показано, что увеличение мозговой активности связано с упражнениями на тредмиле.

Исследователи пришли к выводу, что программы по реабилитации у постинсультных больных не должны прекращаться после нескольких месяцев, а продолжаться и в последующем, что может значительно уменьшить риск развития повторного инсульта и улучшить их функциональные возможности. Примером этому может послужить значительное улучшение показателей здоровья и функциональной активности у больного, перенесшего инсульт около 20 лет назад.

http://stroke.ahajournals.org

Применение нитропруссида натрия при миокардиальной реваскуляризации

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ФП) – частое осложнение после аортокоронарного шунтирования (АКШ), следствием которого является повышенный уровень смертности и госпитализации.

Было проведено проспективное рандомизированное исследование, в котором изучали, влияет ли нитропруссид натрия (донор оксида азота), вводимый во время оперативного вмешательства, на снижение частоты ФП. В исследовании приняли участие 100 пациентов после планового АКШ, которые были разделены на группу контроля (5% раствор декстрозы в воде) и группу нитропруссида натрия (0,5 мг/кг$^{-1}$/мин$^{-1}$ препарата при нагревании). В период госпитализации частота ФП в группе нитропруссида натрия значительно снизилась, а ее продолжительность была меньше, чем в группе контроля. Уровень С-реактивного белка в послеоперационный период был выше в группе контроля по сравнению с группой нитропруссида натрия. Пациенты с послеоперационной ФП имели длительный период госпитализации. По результатам исследования можно сделать вывод, что интраоперационное лечение нитропруссидом натрия снижает частоту возникновения послеоперационной ФП.

http://stroke.ahajournals.org

Влияние показателей индекса массы тела и окружности талии на исходы при инфаркте миокарда

Проведено исследование, в котором выявлена распространенность повышенного индекса массы тела (ИМТ) (четверть пациентов) и увеличенной окружности талии у больных с инфарктом миокарда (ИМ) (половина). Пока не удается противостоять увеличению распространенности ожирения в достаточной мере, и кардиологи сталкиваются с растущей проблемой ожирения у пациентов с острым ИМ. Поэтому необходимо ясно осознавать степень сердечно-сосудистого риска, связанного с ожирением.

В большинстве проведенных исследований наблюдался более низкий уровень смертности после ИМ у пациентов с повышенным ИМТ, что получило название «парадокс ожирения». Ни ИМТ, ни окружность талии не были независимыми предикторами выживаемости. Однако и у мужчин, и у женщин увеличенная окружность талии и низкий ИМТ были предикторами повышенного уровня смертности в течение года. Это свидетельствует о необходимости измерения ИМТ и окружности талии у пациентов с ИМ, чтобы определить значение этих величин при высоком риске смерти.

http://stroke.ahajournals.org

hertkov_gur4.qxd 29.09.2008 12:59 Page 80

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки – новейшая технология в медицине

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПС-клетки) стали новым открытием в восстановительной медицине. Получение ИПС-клеток из клеток кожи человека – новейшая технология в медицине, основывающаяся на регенеративных процессах, которая не вызывает правовых и этических дискуссий относительно эмбриональных стволовых клеток. Проведено исследование, в котором изучали систематический дифференциальный метод использования мышиных ИПС-клеток, которые могут воздействовать на сердечно-сосудистую систему и помочь разработке научно-технологической основы для дифференцировки ИПС-клеток человека. Также в нем рассматривали клеточный и молекулярный механизмы клеточной дифференцировки в сердечно-сосудистой системе, тем самым способствуя определению новых целей генной терапии и в исследовании препаратов. Кроме того, эти механизмы могут быть непосредственно включены в процесс скрининга молекул для определения регенерирующих клеток сердечно-сосудистой системы.

Данное открытие может поспособствовать применению в медицинской практике ИПС-клеток и развитию новых методов восстановительной медицины при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Недостаточное количество источников клеток – по-прежнему самое большое препятствие при проведении кардиальной заместительной клеточной терапии. Преобразование стволовых клеток в кардиомиоциты до сих пор неоднозначно (противоречиво). Эмбриональные стволовые клетки человека не могут являться источником аутологических клеток. Доступность ИПС-клеток на сегодняшний день является значительным прогрессом в изучении аутологических клеток, то есть собственных клеток пациента.

Было проведено исследование, цель которого – определить роль кардиомиоцитов, дифференцированных из ИПС-клеток при восстановлении миокарда и изучить их образование. Молекулярный, структурный и функциональный анализ показал, что такие кардиомиоциты обладают типичными признаками кардиомиоцитов, дифференцированных из эмбриональных стволовых клеток. Полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой и иммуноцитология указывают на экспрессию типичных кардиальных маркерных генов. Были рассмотрены спонтанные периодические интрацеллюлярные изменения Ca^{2+} с амплитудой импульсов Ca^{2+}, аналогичные производным ИПС-клеток. Одновременное освобождение Ca^{2+} в кластерах кардиомиоцитов, преобразованных из ИПС-клеток, указывает на функциональное сопряжение клеток, а электрофизиологические обследования с помощью многоэлектродной системы демонстрируют функциональность и наличие β-адренергического и мускаринергического сигнального каскада.

В заключение следует отметить, что извлечение аутологических функциональных кардиомиоцитов из ИПС-клеток имеет большое значение для клеточной кардиомиопластики и тканевой инженерии.

http://stroke.ahajournals.org

Связь между ишемической болезнью сердца и качеством жизни пациентов

Проведено исследование, в котором изучали влияние ишемической болезни сердца (ИБС) на связанное со здоровьем качество жизни, а также другие показатели состояния здоровья пациентов. Согласно опроснику Short Form 12 (оценка состояния физического и психического компонентов здоровья) и шкале EuroQoL (индекс EQ-5D и визуально-аналоговая шкала EQ), в исследованиях Medical Expenditure Panel Surveys (2000, 2002) обнаружено ухудшение состояния здоровья пациентов с ИБС по всем показателям как физического, так и психического здоровья. Отмечались следующие различия между пациентами с ИБС и без: психический компонент здоровья – 1,2 и 2,4%, физический – 4,6 и 9,2% соответственно. В некоторых случаях ухудшение было более явным у больных молодого возраста, женщин и представителей негроидной расы, что указывало на различия качества жизни в разных демографических группах. Кроме того, согласно результатам исследования, для предотвращения возникновения ИБС необходимо развивать более тесное сотрудничество между медицинскими специалистами и организациями здравоохранения, чтобы улучшить качество жизни и состояние здоровья пациентов с ИБС. Особое внимание следует уделять группе риска.

http://stroke.ahajournals.org

hertkov_gur4.qxd 29.09.2008 12:59 Page 81

Редакция журнала «Практична ангіологія» приглашает авторов к сотрудничеству

Журнал публикует обзоры литературы, клинические лекции, рекомендации, результаты исследований, интересные клинические случаи.

Обращаем внимание на правила оформления статей, направляемых в редакцию:

- статья должна быть набрана на компьютере через 1,5 интервала, шрифтом Times, кеглем 12 на листе формата А4;
- объем статьи – до 15 страниц формата А4;
- материал представляется в электронном или печатном виде (с приложением копии на дискете);
- обязательны сведения об авторах статьи: фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение);
- препараты, указанные в статье, должны быть представлены в виде соответствующих им международных непатентованных названий; дозировки должны быть тщательно выверены, единицы измерения поданы в системе СИ;
- следует использовать только стандартные сокращения (аббревиатуры), не применять сокращений в названии статьи; полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если это не стандартная единица измерения);
- таблицы, графики, диаграммы и т. д. должны быть разработаны в программах пакета MS Office и иметь соответствующие ссылки в тексте;
- иллюстративный материал (рисунки, фотографии) даются отдельно в формате TIFF (CMYK или Grayscale, 300 dpi) или JPEG maximum qulity, 300 dpi;
- к каждой иллюстрации (рисунку, таблице, графику, диаграмме и т. д.) делается подпись, при необходимости объяснены все цифровые и буквенные обозначения;
- статья должна содержать список цитируемой литературы, ссылки на литературу должны быть оформлены соответственно списку литературы в квадратных скобках;
- работы необходимо перечислять в алфавитном порядке согласно фамилии первого автора, в первую очередь подаются работы, напечатанные кириллицей, затем – латинским шрифтом;
- если цитируется несколько работ одного автора, их располагают в хронологическом порядке.

Все материалы, поступающие в редакцию, при необходимости редактируются и сокращаются. Редакция подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с ее содержанием. Полученные работы не возвращаются, статьи, ранее опубликованные или представленные для публикации в другие издания, не рассматриваются.

Просьба указывать электронный адрес для переписки, контактный телефон/факс.

Рукописи направлять по адресу:

03035, г. Киев,
ул. Урицкого, 45, офис 810
редакция журнала «Практична ангіологія»,
тел.: (044) 587-50-43, 495-86-96.
E-mail: pm@health-ua.com

Внимание! Подписка на 2009 год

Оформить подписку на наше издание можно в любом почтовом отделении связи Украины по каталогу «Укрпошти» в разделе «Охорона здоров'я України. Медицина».

Подписной индекс – 94976.

Стоимость редакционной подписки
на журнал «Практична ангіологія» на полгода – 60 грн,
на год – 120 грн.
Для оформления редакционной подписки
на журнал «Практична ангіологія» необходимо:
- перечислить на наш расчетный счет указанную сумму почтовым переводом;
- отправить в редакцию копию квитанции, которая подтверждает факт оплаты, и указать адрес для доставки журнала.

Наши реквизиты:
ООО «ОИРА «Здоров'я України»,
ул. Урицкого, 45, оф. 810, г. Киев 03035
Р/с 26003301361334
в филиале «Залізничне відділення ПІБ» г. Киева
МФО 322153, код ЗКПО 30217352
Тел./факс: (044) 587-50-43, 495-86-96

hertkov_gur4.qxd 29.09.2008 12:59 Page 82

Новые маркеры инфаркта миокарда

На сегодняшний день диагностика острого коронарного синдрома с помощью лабораторных методов с первых минут его развития является проблематичной, так как маркеры повреждения миокарда часто обнаруживаются только спустя несколько часов. Однако благодаря прогрессивным методам лабораторной диагностики и новым маркерам повреждения миокарда в ближайшем будущем удастся значительно усовершенствовать методики постановки диагноза.

Как известно, любые изменения физиологических процессов в организме приводят к появлению большого количества нестойких метаболитов, которые могут исчезать в течение нескольких минут. Образцы крови могут содержать сотни комбинаций этих метаболитов и показывать изменения, происходящие в организме, в зависимости от этиологии заболеваний. Однако технологии, способные оценить эти изменения, еще мало изучены.

Исследователи из Массачусетского технологического института и Гарвардского университета провели оценку различных метаболитов, появлявшихся в первые минуты после повреждения миокарда в результате хирургического вмешательства при гипертрофии миокарда.

Также были проведены исследования по определению метаболитов в образцах анализов крови 36 пациентов, взятых в первые минуты от начала развития сердечного приступа. Используя передовую систему масс-спектрометрии, с помощью которой можно оценить сотни метаболитов всего за 10 минут, ученые идентифицировали изменения, связанные с поражением миокарда в сравнении с образцами крови здоровых людей. Эти изменения сохранялись в течение часа, а последующие тестирования подтвердили, что их причиной служили повреждения миокарда.

При сравнении результатов анализов образцов крови с «запланированным» повреждением миокарда и образцов крови с истинными изменениями было обнаружено четыре метаболита, концентрация которых увеличивалась, что указывало на то, что они являются маркерами миокардиального повреждения.

Ученые не остановились на достигнутом и изучили влияние этих метаболитов на культуру миокардиальных клеток в лабораторных условиях. В результате удалось установить, что один из метаболитов ускоряет гибель кардиомиоцитов, тогда как два метаболита обладают кардиопротекторными свойствами. Таким образом, их дальнейшее изучение может послужить появлению новых кардиопротекторных средств, способных защитить миокард с первых минут.

Результаты данного исследования могут оказать значительную помощь в разработке новых методов более ранней диагностики острого инфаркта миокарда.

http://www.jci.org

Уважаемые читатели!

Мы будем рады узнать ваше мнение относительно информационного наполнения журнала, какие темы, на ваш взгляд, заслуживают особого внимания, что бы вы хотели видеть на наших страницах, какая информация вам необходима в работе, а также получить от вас отзывы, предложения и пожелания.

Пожалуйста, укажите 5 наиболее актуальных и интересных для вас тем. Спасибо за помощь.

1. . . . . .
. . . . . .
2. . . . . .
. . . . . .
3. . . . . .
. . . . . .
4. . . . . .
. . . . . .
5. . . . . .
. . . . . .

Редакция журнала «Практична ангіологія»
03035, г. Киев, ул. Урицкого, 45, офис 810
e-mail: pm@health-ua.com