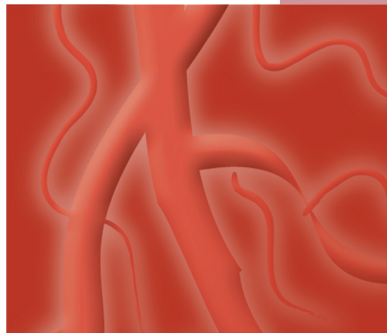


# Практична ангіологія



## ЗМІСТ

### Погляд на проблему

Сравнительный анализ гипотензивной и церебропротективной эффективности антагонистов кальция и  $\beta$ -блокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и хронической гипертензивной энцефалопатией  
Н.Л. Афанасьева, В.Ф. Мордовин, А.М. Русина и др. .... 5

### Рекомендації

Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (2008) ..... 11

Практические рекомендации по профилактике и лечению атеросклероза (2008)  
S.J. Lewis ..... 22

### Огляд

Ишемический инсульт в молодом возрасте  
Л.А. Калашникова ..... 28

Антигипертензивная терапия при сахарном диабете ..... 32

Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в профилактике и лечении инсульта  
В.И. Савченко ..... 34

### Лекція

Нейроциркуляторная дистония  
Т.М. Бенца ..... 39

### Зарубіжний досвід

Эластичность сосудов при кардиометаболическом синдроме  
S. Ganne, N. Winer ..... 48

### Практика

Перикардит после инфаркта миокарда  
Т.А. Dorfman, R. Aqel ..... 52

### Клінічні дослідження

Кардиогенная энцефалопатия: клиника поражения головного мозга и церебральная гемодинамика у больных с различной патологией сердца  
В.В. Машин, В.Вл. Машин, Н.Р. Васицкий и др. .... 56

Комплексное применение нейротрофических препаратов в лечении хронической цереброваскулярной недостаточности  
Е.И. Чуканова ..... 60

### Дайджест

Кормление грудью может значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых событий ..... 38

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

- кардиологам
- неврологам
- эндокринологам
- врачам общей практики



По вопросам приобретения  
дисков обращайтесь:  
Телефон: (044) 585-61-21  
e-mail: pm@health-ua.com

**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

**Медицинский редактор**  
Константин Кремец

**Литературный редактор/корректор**  
Маргарита Малашкевич

**Дизайн/верстка**  
Александр Воробьев

**Менеджер 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 07. 05. 2009  
Печать – Частное Предприятие  
«Р.К. Майстер-принт»  
04074, г. Киев, ул. Шахтерская, 5  
Подписной индекс – 94976

**Тираж 10000 экз.**

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

**Адрес редакции:**  
04123, г. Киев,  
ул. Светлицкого, 35 А, 2-й этаж  
Тел./факс: (044) 587-50-42,  
587-50-43

# Редакційна колегія

## Денисюк Виталий Иванович

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова

## Дзяк Георгий Викторович

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

## Долженко Марина Николаевна

Д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования 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)

## Мищенко Тамара Сергеевна

Д.м.н., профессор, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины (г. Харьков)

## Московко Сергей Петрович

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

## Никольников 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)

Н.Л. Афанасьева, В.Ф. Мордовин, А.М. Русина,  
В.Ю. Усов, А.Ю. Фальковская, Е.В. Федоренко, НИИ кардиологии ТНЦ СОРАМН, г. Томск

## Сравнительный анализ гипотензивной и церебропротективной эффективности антагонистов кальция и $\beta$ -блокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и хронической гипертензивной энцефалопатией

**А**ртериальная гипертензия (АГ) относится к числу широко распространенных заболеваний и представляет собой самую частую хроническую патологию, с которой приходится иметь дело врачам общей практики. Согласно результатам обследования российской национальной представительной выборки, стандартизированной по возрасту, распространенность АГ у мужчин составляет 37,2%, у женщин – 40,4% [1].

Сосудистая система и вещество головного мозга наряду с сердцем, почками и сетчаткой глаза являются «органами-мишенями» АГ, причем функциональные и органические изменения головного мозга и связанная с ними симптоматика часто занимают ведущее место в клинической картине АГ. При этом чем раньше манифестирует АГ, тем больше вероятность развития цереброваскулярных осложнений и когнитивных нарушений в последующем. В свою очередь, цереброваскулярные осложнения – мозговой инсульт (МИ) и транзиторная ишемическая атака (ТИА) значительно ухудшают качество жизни и прогноз у пациентов с АГ. МИ является одной из главных причин смертности и инвалидизации во всех развитых странах мира. В связи с этим особую актуальность приобретает повышение эффективности лечения больных с признаками хронической церебрососудистой недостаточности, направленного на снижение степени выраженности патологических церебральных изменений.

В настоящее время антагонисты кальция и  $\beta$ -блокаторы входят в группу основных классов препаратов, используемых для инициации и поддерживающего антигипертензивного лечения.

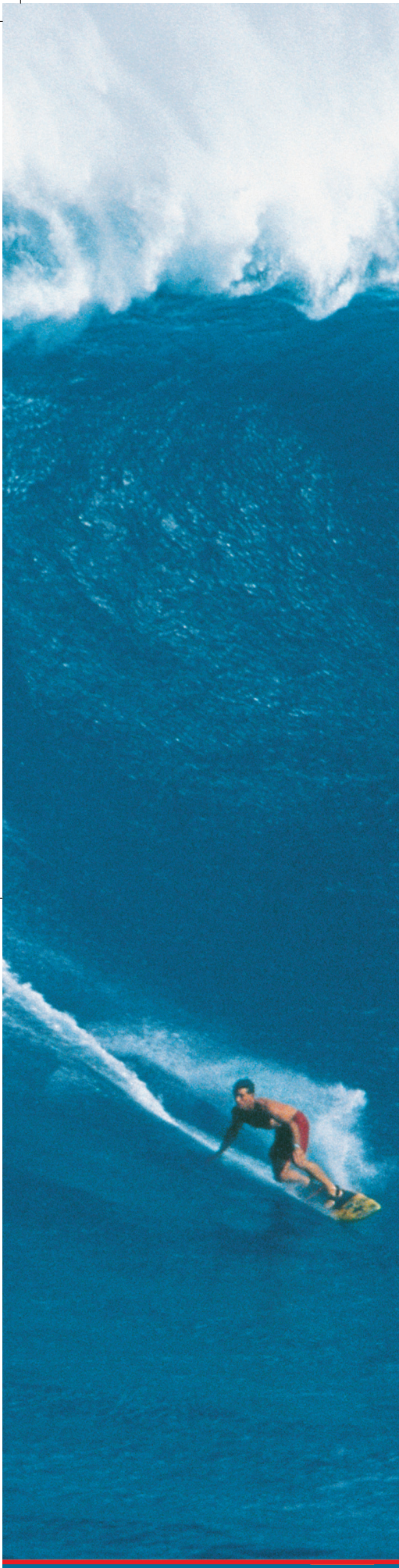
Однако объективная оценка их влияния на изменение степени выраженности признаков хронической гипертензивной энцефалопатии до настоящего времени остается чрезвычайно трудной клинической задачей. Распространенными методами количественной оценки кровотока в головном мозге являются радионуклидные исследования, такие как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО или  $^{99m}\text{Tc}$ -ЭЦД, либо позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  [3]. Однако в плане широкого практического клинического применения ОЭКТ и ПЭТ являются малодоступными для больных АГ ввиду высокой себестоимости, малой распространенности установок и довольно большой временной длительности собственно исследования.

В связи с этим использование контрастированной рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и спиральной рентгеновской компьютерной томографии (СРКТ) приобретает особую актуальность. Метод дает возможность точного количественного определения концентраций рентгенконтрастного препарата в сосудах и тканях, а также оценить тканевой кровоток в физиологических единицах (т. е. как мл/мин/100 г ткани), не ограничиваясь простым контрастированием гемодинамического просвета артерий. Следует, однако, отметить, что применение рентгенконтрастной компьютерной томографии с комплексным определением показателей мозгового кровотока для оценки гипотензивной эффективности проводимой терапии до настоящего времени не проводилось.

Целью исследования было определить особенности влияния  $\beta$ -блокаторов и антагонистов кальция на структурно-функциональные проявления гипертензивной энцефалопатии, оцениваемые по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и контрастированной динамической перфузионной спиральной рентгеновской компьютерной томографии головного мозга.

### Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено у 100 пациентов с эссенциальной АГ II стадии без тяжелой сопутствующей патологии, средний возраст которых был  $51,0 \pm 9,5$  лет, длительность АГ составляла  $11,4 \pm 9,5$  лет, офисные цифры АД –  $160,8 \pm 15,7/97,6 \pm 8,9$  мм рт. ст., уровень глюкозы крови натощак –  $6,3 \pm 1,7$  ммоль/л, уровень общего холестерина –  $6,2 \pm 1,3$  ммоль/л, креатинин крови –  $80,2 \pm 13,9$  мкмоль/л. Метопролол в дозе 25–100 мг был назначен 47 пациентам, фелодипин в дозе 2,5–15 мг назначался 29 больным и верапамил в дозе 120–480 мг – 24 пациентам. Препараты назначались в виде монотерапии или в комбинации с гипотиазидом. Доза препаратов подбиралась индивидуально методом титрования в течение первых трех месяцев лечения до достижения нормализации АД по данным суточного мониторинга. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по всем клиническим и метаболическим параметрам. Исходно и через 6 месяцев терапии всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), МРТ и контрастированная динамическая перфузионная спиральная РКТ (ДРКТ) головного мозга с количественным расчетом показателей мозгового кровотока.



P.C. №UA/4378/01/01-03 от 13.04.2006

# Фелодип

(Felodipine)

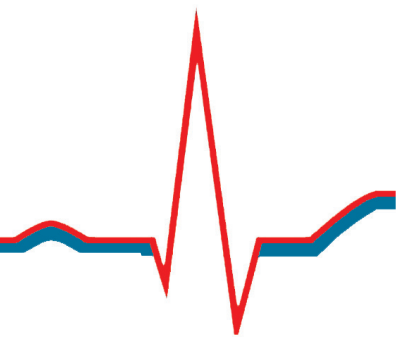
продолгованный антагонист кальция  
2,5 мг, 5 мг, 10 мг №30

ФЕЛОДИП – показан в первой линии  
антигипертензивной терапии у  
**ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 55 ЛЕТ**

ФЕЛОДИП – особенно эффективен  
при сочетании артериальной  
гипертензии с

- высоким риском развития инсульта
- сахарным диабетом
- нефропатиями
- хронической обструктивной болезнью легких

“Тева Фармацевтікал Індастріз ЛТД” в Україні  
02021, м. Київ, пр-т. Бажана, 12-А, 8 поверх  
Тел.: [38044] 594-70-80, факс: [38044] 594-70-81  
www.teva.ua



Мониторирование АД осуществлялось системами полностью автоматического измерения артериального давления SpaceLabs 90207 (SpaceLabs, Inc., USA), АВРМ-04 (Meditech, Hungary), CardioTens 0364 (Meditech Kft, Hungary), в основе работы которых лежит осциллометрический метод измерения АД. Измерения проводились в течение 24 часов с интервалами 15 минут во время бодрствования и 30 минут в ночной период. Определялись следующие параметры: среднесуточные (24 САД, 24 ДАД), среднедневные (день САД, день ДАД), среденочные (ночь САД, ночь ДАД) величины и САД, и ДАД, индексы времени для САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД в разные периоды суток, степень ночного снижения САД и ДАД (СИ для САД, СИ для ДАД).

Ориентировочные нормальные значения АД днем составляли < 135/85 мм рт. ст., ночью – 120/70 мм рт. ст. со степенью снижения АД в ночные часы 10–20%.

МРТ проводили на низкопольном томографе Magnetom-OPEN (Siemens AG, Германия), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Исследование проводилось в двух плоскостях (аксиальной и фронтальной) в режимах T1 (TR = 450 ms, TE = 15 ms,  $\alpha = 70^\circ$ ) и T2 (TR = 6000 ms, TE = 117 ms). Толщина срезов составляла 5 мм.

Анализ томограмм заключался в определении наличия МРТ-признаков внутричерепной гипертензии (ВЧГ), нарушения ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии. Признаками ВЧГ являлись: перивентрикулярный отек (ПВО), расширение борозд коры головного мозга и субкортикальный отек (СКО). Нарушение ликвородинамики определялось в оценке размеров тел передних и задних рогов боковых желудочков, тела третьего желудочка и субарахноидального пространства во фронтальных, парietальных и окципитальных областях.

Динамическую перфузионную СРКТ выполняли как последовательность ежесекундных томосрезов, толщиной по 5 мм, на уровне тел боковых желудочков и базальных ядер, в течение 40–45 с после болюсного введения рентгенконтрастного препарата (визипак или ультравист-370). При этом рентгенконтрастный препарат вводили в объеме до 50 мл со скоростью 4–6 мл/с. Непосредственно вслед за этим немедленно выполняли статическую РКТ – для оценки кровенаполнения, не меняя положения тела, на 60–75-й секунде после введения контрастного препарата. При динамическом исследовании выделялась передняя мозговая артерия, обычно видимая на этих срезах из артериальных стволов лучше всего, и по изменению рентгеноплотности (РП, ед. Хаунсфильда) изображения в ней строилась зависимость {РП-время}, которая затем при количественных расчетах мозгового кровотока использовалась в качестве входной артериальной функции. Кривые {РП-время} затем автоматически строились по всем точкам изображения. По результатам свертки входной артериальной функции и повоксельно полученных таким образом кривых {РП-время} были получены карты пространственного распределения регионального мозгового кровотока (рМК, в абсолютных физиологических единицах, мл/мин/100 г ткани).

В частности, региональный мозговой кровоток (рМК, мл/мин/100 г ткани) рассчитывался, исходя из

очевидного соотношения среднего времени прохождения (СВП, с) болюса контраста через исследуемую область мозга и ее кровенаполнение и кровоток:

$$СВП = pMOK/pMK$$

Поскольку величина рМОК соотносится с входной артериальной функцией, как:

$$pMOK = \int_{-\infty}^{+\infty} tC_{cer}(t)dt / \int_{-\infty}^{+\infty} tC_a(t)dt,$$

а среднее время прохождения рентгенконтраста в области ткани мозга, по определению, представляет собой отношение:

$$СВП = \int_{-\infty}^{+\infty} tC_{cer}(t)dt / \int_{-\infty}^{+\infty} C_{cer}(t)dt,$$

то по имеющимся данным оказывается возможным автоматически рассчитать величину рМК.

Расчет величин рМК выполнялся с помощью специально разработанного пакета прикладных программ обработки данных перфузионной СРКТ в формате Dicom 3.0 StrokeTool (разработка, кодирование и оптимизация ППП-Н.-J.Wittsack) [4]. Показатели кровотока анализировались отдельно для белого и серого вещества по артериальным бассейнам кровоснабжения головного мозга и отдельно – для области базальных ядер и области ПВО.

### Результаты исследования и их обсуждение

У 10 контрольных здоровых лиц без повышения АД и без установленной соматической патологии нормальные показатели кровотока в физиологических абсолютных единицах (мл/мин/100 г), полученные методом перфузионной ДРКТ, составили в перивентрикулярной области  $27,6 \pm 8,9$  мл/мин/100 г ткани, в области базальных ядер –  $98 \pm 22$  мл/мин/100 г. Величины мозгового кровотока при первичном обследовании пациентов с АГ составили в области базальных ядер  $51,2 \pm 17,3$  мл/мин/100 г, в области ПВО –  $23,6 \pm 7,5$  мл/мин/100 г. При исходном МРТ-исследовании расширение борозд коры головного мозга наблюдалось у 54% больных, расширение субарахноидальных пространств – у 96%, желудочки были расширены у 84% человек, ПВО наблюдался у 88% больных, субкортикальный отек – у 90% пациентов, фокальное повреждение белого вещества выявлено у 81%, лакунарные инфаркты – у 4,5% больных.

По данным суточного мониторинга, степень снижения АД на фоне лечения метопрололом, верапамилом и фелодипином существенно не различалась. Препараты статистически значимо снижали АД во все периоды суток (табл. 1).

Согласно результатам МРТ головного мозга, через 6 месяцев терапии метопрололом, верапамилом и фелодипином наблюдалась определенная положительная динамика признаков нарушения ликвородинамики в виде статистически незначимого уменьшения размеров латеральных желудочков, субарахноидальных пространств и третьего желудочка.

## ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

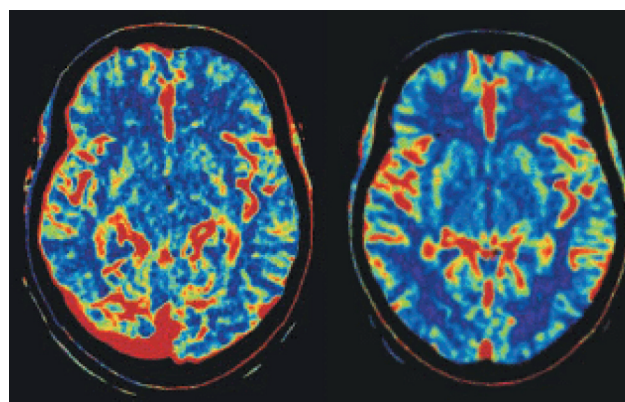
В то же время под влиянием терапии фелодипином и верапамилом отмечена выраженная положительная динамика признаков ВЧГ: статистически значимое уменьшение перивентрикулярного и субкортикального отека, тогда как при лечении метопрололом статистически значимо уменьшился только субкортикальный отек (табл. 2).

По результатам перфузионной СРКТ головного мозга, в области ПВО на фоне терапии метопрололом и верапамилом наблюдалась тенденция к увеличению мозгового кровотока, в то время как при лечении фелодипином отмечено статистически значимое улучшение мозгового кровенаполнения (рисунок). Кровоток в области базальных ядер под влиянием верапамила и фелодипина существенно не менялся, а под влиянием метопролола статистически значимо уменьшился (табл. 3).

При оценке мозгового кровотока в зависимости от уровня АД установлено, что на фоне терапии метопрололом максимальное увеличение мозгового кровотока в области ПВО выявлено при уровне среднесуточного САД по данным СМАД в пределах 125-130 мм рт. ст. ( $25,8 \pm 5,4$  мл/мин/100 г). При САД менее 125 мм рт. ст. и более 130 мм рт. ст. происходило значимое уменьшение мозгового кровенаполнения в области ПВО ( $17,5 \pm 7,7$  и  $21,0 \pm 15,5$  мл/мин/100 г соответственно). Значимых различий кровотока в зависимости от уровня ДАД на фоне терапии метопрололом не выявлено.

На фоне лечения верапамилом отмечено статистически значимое увеличение кровотока в области ПВО при САД менее 130 мм рт. ст. ( $46,0 \pm 10,0$  мл/мин/100 г) по сравнению с кровотоком при САД более 130 мм рт. ст. ( $31,4 \pm 0,8$  мл/мин/100 г,  $p = 0,03$ ). Кровоток в области ПВО статистически значимо увеличивался при ДАД менее 82 мм рт. ст. ( $38,4 \pm 10,7$  мл/мин/100 г) по сравнению с кровотоком при ДАД более 82 мм рт. ст. ( $32,0 \pm 7,0$  мл/мин/100 г,  $p = 0,04$ ).

При лечении фелодипином значимое улучшение кровотока в области ПВО определялось при уровне САД по данным СМАД менее 125 мм рт. ст. А снижение ДАД менее 82 мм рт. ст. приводило к статистически



До лечения

Через 6 месяцев лечения

Рисунок. Картина улучшения мозгового кровенаполнения в области ПВО и базальных ядер у пациентки Л. по данным перфузионной СРКТ головного мозга на фоне лечения фелодипом

значимому увеличению кровотока в области ПВО ( $33,5 \pm 5,0$  мл/мин/100 г) по сравнению с кровотоком при ДАД более 82 мм рт. ст. ( $26,0 \pm 4,2$  мл/мин/100 г,  $p = 0,03$ ).

Кровоток в области базальных ядер в зависимости от уровня АД существенно не менялся.

При оценке изменения ПВО в зависимости от интенсивности мозгового кровенаполнения на фоне терапии фелодипином установлено, что при кровотоке в области ПВО более 35 мл/мин/100 г отмечается статистически значимое уменьшение ПВО по сравнению с кровотоком менее 35 мл/мин/100 г (ПВО  $2,8 \pm 1,2$  и  $2,0 \pm 0,5$  мм соответственно,  $p = 0,03$ ).

При лечении метопрололом и верапамилом значимых различий по выраженности ПВО в зависимости от кровотока отмечено не было.

Чтобы выяснить, при каком уровне снижения АД происходит максимальное увеличение мозгового кровотока, пациенты были разделены на группы в зависимости от выраженности снижения АД. На фоне терапии метопрололом и верапамилом максимальное увеличение мозгового кровотока наблюдалось при снижении

Таблица 1. Динамика показателей АД по данным СМАД на фоне терапии метопрололом, верапамилом и фелодипином

Показатель АД, мм рт. ст.	Метопролол		Верапамил		Фелодип	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
24 САД	$141,6 \pm 10,8$	$127,5 \pm 7,5^*$	$144,0 \pm 13,0$	$127,4 \pm 5,5^*$	$144,6 \pm 8,0$	$128,5 \pm 6,4^*$
24 ДАД	$85,2 \pm 9,5$	$76,1 \pm 6,9^*$	$90,2 \pm 9,6$	$78,8 \pm 4,0^*$	$87,9 \pm 7,9$	$78,7 \pm 6,6^*$
День САД	$147,7 \pm 10,2$	$132,1 \pm 8,3^*$	$149,3 \pm 12,1$	$131,0 \pm 6,2^*$	$148,9 \pm 8,8$	$133,1 \pm 7,0^*$
День ДАД	$90,5 \pm 9,3$	$80,5 \pm 7,9^*$	$95,4 \pm 13,6$	$82,1 \pm 9,3^*$	$91,7 \pm 9,2$	$82,6 \pm 7,8^*$
Ночь САД	$131,5 \pm 15,3$	$118,9 \pm 8,0^*$	$131,3 \pm 16,8$	$119,5 \pm 6,5^*$	$135,5 \pm 11,4$	$119,4 \pm 8,6^*$
Ночь ДАД	$74,9 \pm 10,1$	$67,6 \pm 7,0^*$	$78,8 \pm 9,6$	$70,0 \pm 5,0^*$	$79,6 \pm 9,8$	$70,5 \pm 8,0^*$

Примечание: \* – статистически значимые различия с исходными показателями ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Динамика признаков ВЧГ на фоне терапии метопрололом, верапамилом и фелодипином

Показатель ВЧГ	Метопролол		Верапамил		Фелодип	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
ПВО, мм	$2,69 \pm 0,7$	$2,51 \pm 0,9$	$2,2 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,9^*$	$2,5 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,8^*$
СКО, мм	$2,1 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,6^*$	$2,0 \pm 0,6$	$1,0 \pm 0,6^*$	$2,0 \pm 1,0$	$1,1 \pm 0,7^*$

Примечание: \* – статистически значимые различия с исходными показателями ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Динамика мозгового кровенаполнения в области ПВО и базальных ядер под влиянием терапии метопрололом, верапамилом и фелодипином

Кровоток, мл/мин/100 г	Метопролол		Верапамил		Фелодип	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Обл. ПВО	$24,5 \pm 9,0$	$27,8 \pm 14,4^*$	$29,9 \pm 8,2$	$36,2 \pm 8,4$	$23,6 \pm 7,5$	$31,3 \pm 5,7^*$
Обл. баз. ядер	$61,0 \pm 17,0$	$54,9 \pm 15,8^*$	$53,2 \pm 17,0$	$51,2 \pm 14,7$	$51,2 \pm 17,3$	$54,5 \pm 8,4$

Примечание: \* – статистически значимые различия с исходными показателями ( $p < 0,05$ ).

САД на 16-20 мм рт. ст., при лечении фелодипином – на 16-25 мм рт. ст. При снижении АД менее чем на 16 мм рт. ст. или, наоборот, при интенсивном снижении АД более 25 мм рт. ст. на фоне терапии препаратами определялось статистически значимое уменьшение мозгового кровотока.

В настоящее время при назначении гипотензивной терапии особое значение придается способности лекарственных средств снижать частоту возникновения церебральных осложнений АГ. Проведенные крупные многоцентровые исследования (STONE, INSIGHT, ALLHAT, VALUE, ASCOT-BPLA, Syst-Eur, POCA и др.) доказали способность дигидропиридиновых антагонистов кальция снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ [5-7]. Недигидропиридиновые антагонисты кальция по частоте развития сердечно-сосудистых осложнений были сопоставимы с диуретиками [8] и  $\beta$ -блокаторами [9], а в исследовании NORDIL частота развития инсульта в группе больных, получавших дилтиазем, была достоверно меньше по сравнению с вышеуказанными препаратами. Относительно  $\beta$ -блокаторов, их ранее доказанная эффективность в плане улучшения отдаленного прогноза (исследования STOP-Hypertension, MAPHY) была поставлена под сомнение новыми данными крупных исследований LIFE [10] и ASCOT [11], что в значительной степени активизировало дискуссию о целесообразности назначения  $\beta$ -блокаторов для лечения АГ. Если рассматривать антигипертензивные средства именно по способности предупреждать МИ, то большинство исследователей отдают предпочтение трем классам препаратов: дигидропиридиновым АК, антагонистам рецепторов ангиотензина и диуретикам [7]. По данным литературы, имеются единичные сообщения об уменьшении степени выраженности структурных признаков цереброваскулярной недостаточности под влиянием лечения диуретиками и эналаприлом, а влияние  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов кальция на различные структурные признаки гипертензивной энцефалопатии остается практически не изученным.

В нашем исследовании впервые проведена объективная оценка гипотензивной терапии  $\beta$ -блокаторами и антагонистами кальция на структурно-функциональные проявления гипертензивной энцефалопатии. Структурным изменениям, характерным для гипертензивной энцефалопатии, выявляемым при МРТ-исследовании, придается очень большое значение, поскольку некоторые из этих признаков имеют неблагоприятное прогностическое значение, значительно повышая вероятность возникновения мозговых инсультов. Особенно большое предикторное значение придается выявлению лакунарных инфарктов и признаков ПВО [12-14].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при сопоставимом гипотензивном эффекте выявлено значительное уменьшение ПВО на фоне терапии антагонистами кальция, а значимое увеличение мозгового кровенаполнения в области ПВО отмечено на фоне терапии фелодипином.

В нашем исследовании выявлено значимое увеличение мозгового кровотока при АД менее 125/82 мм рт. ст. на фоне терапии фелодипином, при АД менее

130/82 мм рт. ст. – на фоне лечения верапамилом и при АД 125-130/< 82 мм рт. ст. – при лечении метопрололом. Также определены границы снижения САД (16-25 мм рт. ст.), при которых улучшение мозгового кровотока было максимальным. Это еще раз подтверждает необходимость строгого контроля АД для профилактики сердечно-сосудистых осложнений АГ.

Результаты нашего исследования согласуются с результатами исследований HOT (Hypertension Optimal Treatment) и FEVER (Felodipine Event Reduction Study). В исследовании HOT [15] в качестве основного препарата использовался фелодипин, к которому при необходимости добавляли ингибитор АПФ или  $\beta$ -адреноблокатор. Выявлено, что наименьшее число конечных точек (развитие инфаркта миокарда, инсульта, а также сердечно-сосудистая смертность пациентов с АГ) регистрировалось в группе наиболее интенсивного снижения АД.

В исследовании FEVER [16] больные с АГ первоначально получали гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут, через 1 месяц к лечению добавляли генерический фелодипин (5 мг/сут) либо плацебо. В основной группе САД было на 4,1, а ДАД – на 2 мм рт. ст. ниже, чем в контрольной. Но даже такое незначительное снижение АД способствовало высоко достоверному снижению вероятности мозговых инсультов на 27%.

Протективное влияние дигидропиридиновых антагонистов кальция на головной мозг подтверждается рядом экспериментальных исследований на крысах с использованием методов микроанатомии. При лечении крыс со спонтанной АГ антагонистом кальция никардипином наблюдалось положительное влияние на мозговые сосуды и на мозговую ткань: выявлено уменьшение мышечной оболочки (медии) интрацеребральных артерий среднего (диаметр 50-150 микрон) и малого (диаметр менее 50 микрон), увеличение просвета артерий без значимого влияния на артерии крупного размера. Кроме того, лечение никардипином увеличило количество нейронов в коре фронтальной и окципитальной области крыс и препятствовало гиперплазии и гипертрофии GFAP-иммунореактивных астроцитов. Более того, никардипин увеличил количество нейронов в СА1-области гиппокампа и уменьшил количество и размеры астроцитов в белом и сером веществе головного мозга соответственно. Таким образом, препарат препятствовал повреждающим изменениям в артериях и собственно в тканях головного мозга из-за повышенного давления [17].

Влияние метопролола на головной мозг также оценено в условиях эксперимента. Установлено, что стимуляторы  $\beta_1$ - или  $\beta_2$ -адренорецепторов *in vitro* и только  $\beta_2$ -агонисты *in vivo* вызывают индукцию синтеза фактора роста и активацию астроцитов, основной источник питательных веществ в головном мозге, и тем самым обеспечивают нейропротекцию. Неселективные  $\beta_{1,2}$ -адреноблокаторы (пропранолол) и селективные  $\beta_2$ -блокаторы (ICI 118,551 и бутоксамин) подавляли нейропротекцию кленбутеролом против вызванной глутаматом гибели клеток гиппокампа, в то время как селективный антагонист  $\beta_1$ -адренорецепторов метопролол эти защитные эффекты не подавлял. Примечательно, что зона инфаркта мозга у мышей была уменьшена после совместного лечения кленбутеролом

и метопрололом, в отличие от лечения только кленбутеролом [18].

Относительно антагонистов кальция группы фенилалкиламина экспериментальные исследования проводились у крыс со спонтанной АГ в условиях фокальной церебральной ишемии с использованием левомопамила. В условиях ишемии мозга оценивались размеры отека головного мозга с использованием МРТ и размеры некроза мозга с помощью микроанатомии. Установлено дозозависимое уменьшение отека с помощью МРТ и уменьшение зоны инфаркта при микроскопическом исследовании у крыс, получавших левомопамил, по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о церебропротективных свойствах препарата [19].

### Выводы

1. Метопролол, верапамил и фелодипин в равной мере статистически значимо снижали АД по данным суточного мониторинга АД.

2. Статистически значимое уменьшение ПВО наблюдалось на фоне лечения фелодипином и верапамилом.

3. Значимое улучшение мозгового кровенаполнения в области ПВО отмечено под влиянием фелодипина.

4. Использование МРТ и перфузионной СРКТ головного мозга позволяет комплексно оценить как исходное структурно-функциональное состояние головного мозга у больных АГ, так и ее динамику в ходе гипотензивной терапии.

5. У больных с исходно низкими показателями мозгового кровотока по данным перфузионной СРКТ и выраженным ПВО по данным МРТ головного мозга при назначении гипотензивной терапии предпочтение следует отдавать фелодипину.

### Литература

1. Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Артериальная гипертензия, цереброваскулярная патология и сосудистые когнитивные расстройства. Актуальные вопросы. — М., 2006.
2. Скворцова В.И. Эпидемиология цереброваскулярных нарушений и их связь с АГ / Руководство по артериальной гипертензии под ред. Е.И.Чазова. — М., 2005. — С. 217-245.
3. Лишманов Ю.Б. Радионуклидная диагностика для практических врачей. — Томск: СТУ, 2004. — 394 с.
4. Wittsack H.-J. StrokeTool-CT. Manual. Koeln.: DigitalImageSolutions. — 2006. — 45 P.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT) // JAMA. — 2002. — 288. — P. 2981-2997.
6. Julius S., Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial // Lancet. — 2004. — 363. — 2022-31 P.
7. Марцевич С.Ю., Егоров В.А. Профилактика мозгового инсульта у больных артериальной гипертензией: возможности современной гипотензивной терапии // Consilium medicum. — 2006. — Т4. — №10.

8. Rosei E.A., Dal Palu C., Leonetti G. et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. VHAS Investigators // J Hypertens. — 1997. — 15. — P. 1337-1344.

9. Pepine C, Handberg EM, Cooper-deHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // JAMA. — 2003. — 290. — P. 2805-2816.

10. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. For LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. — 2002. — 359. — P. 995-1003.

11. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al., for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // Lancet. — 2005. — 366. — P. 895-906.

12. Lechner H., Schmidt R., Bertha G. et al. Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals // Stroke. — 1988. — Vol. 19, № 2. — P. 263-265.

13. Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Афанасьева Н.Л., Лукьяненко П.И., Карпов Р.С. Церебральная патология у больных с артериальной гипертензией. Диагностика и лечение. — Томск: ТГУ, 2007. — 125 с.

14. Шахматов М.А. Суточное мониторирование артериального давления и поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертензией. автореф. дисс... канд.мед.наук. — Томск, 1999. — 26 с.

15. Kiedlsen S.E., Hedner T., Jamerson K. Noor rahman, and lennart hansson. Hypertension optimal treatment (HOT) study: home blood pressure in treated hypertensive subjects // Hypertension. — 1998. — 31. — P. 1014-1020.

16. Liu L., Zhang Y., Liu G. et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients // J Hypertens. — 2005. — 23. — P. 2157-2172.

17. Amenta F., Strocchi P., Sabbatini M. Vascular and neuronal hypertensive brain damage: protective effect of treatment with nifedipine // J Hypertens Suppl. — 1996. — 14 (3). — P. S29-35.

18. Junker V., Becker A., Huhne R. Stimulation of beta-adrenoceptors activates astrocytes and provides neuroprotection // Eur J Pharmacol. — 2002. — 20; 446 (1-3). — P. 25-36.

19. Elger B., Seega J., Raschack M. Oedema reduction by levomepamil in focal cerebral ischaemia of spontaneously hypertensive rats studied by magnetic resonance imaging // Eur J Pharmacol. — 1994. — 11; 254 (1-2). — P. 65-71.

Статья впервые опубликована в «Русском медицинском журнале», 2009, Т. 17, № 2.



# Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (2008)

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 1 (20), 2009.

## Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (СН) возникает вследствие повреждения миокарда, но иногда может быть результатом развития аритмии или механических осложнений (недостаточность митрального клапана или дефект межжелудочковой перегородки). Наличие СН в острой фазе ОИМ с элевацией сегмента ST связано с неблагоприятным прогнозом. Клиническими признаками СН являются: диспноэ, синусовая тахикардия, наличие третьего тона, хрипы в легких (в нижних долях, но могут распространяться по всей поверхности). Степень СН можно классифицировать по Killip:

- I класс – отсутствие третьего тона и хрипов;
- II класс – наличие застоя в легких, хрипов, которые распространяются на 50% их поверхности, или наличие третьего тона;
- III класс – отек легких с хрипами, которые распространяются на 50% их поверхности;
- IV класс – шок.

Гемодинамические нарушения, которые могут возникнуть при ОИМ с элевацией сегмента ST, указаны в таблице 3.

К основным мероприятиям относятся: контроль аритмий, выявление нарушения водно-электролитного баланса, наличие сопутствующих патологических состояний (заболевания легких или нарушение работы клапанов). Наличие застоя в легких можно определить с помощью проведения рентгенографии легких. ЭхоКГ является ключевым методом диагностики объема повреждения миокарда и возможных осложнений (недостаточность митрального клапана или дефект межжелудочковой перегородки).

При СН средней степени тяжести (II класс по Killip) кислород следует назначать как можно раньше (через маску или интраназально), однако нужно учитывать наличие хронических заболеваний легких. Следует контролировать сатурацию крови кислородом.

При начальных проявлениях СН назначение нитратов и диуретиков (фуросемид в дозе 20-40 мг медленно внутривенно, если необходимо – повторное введение через 1-4 часа) даст быстрый эффект. Более высокие дозы диуретиков следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (ПН) или при постоянном приеме диуретиков. При отсутствии гипотонии больным внутривенно вводят нитраты. Их доза должна регулироваться под контролем АД для предотвращения развития гипотонии. При отсутствии гипотонии, гиповолемии или значительной ПН пациенту в течение 24 часов следует назначить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), если использование иАПФ противопоказано.

При тяжелой степени СН и шоке (III и IV класс по Killip) следует назначать кислород и контролировать сатурацию крови. Необходимо регулярно проверять состав газов крови, возможно проведение интубации с последующей механической вентиляцией (режим РЕЕР). Неинвазивную подачу кислорода пациенту с острым кардиогенным отеком легких следует организовать как можно раньше. Больным, для которых подача кислорода через маску или интраназально неадекватна, следует проводить интубацию и организовывать механическую вентиляцию. Также такие мероприятия проводят пациентам с гиперкапнией.

Таблица 3. Гемодинамические нарушения при ОИМ с элевацией сегмента ST

Гемодинамические состояния	Клинические проявления
<b>Норма</b>	Нормальные АД, частота сердечных сокращений, частота дыхания, показатели периферической циркуляции
<b>Гипердинамическое состояние</b>	Тахикардия, громкие сердечные тоны, хорошая периферическая циркуляция
<b>Гипотензивное состояние</b>	
Брадикардия	«Теплая гипотензия», брадикардия, венодилатация, нормальное центральное венозное давление, снижение тканевой перфузии. Обычно возникает при нижнем ОИМ, но может быть спровоцировано опиатами. Эффективно применение атропина и электрокардиостимуляция
Инфаркт правого желудочка	Высокое венозное югулярное давление, недостаточная перфузия тканей или шок желудочка, брадикардия, гипотония
Гиповолемия	Веноконстрикция, низкое центральное венозное давление, недостаточная перфузия тканей. Эффективна инфузия жидкости
<b>Нарушение насосной функции</b>	
Застойные изменения в легких	Тахикардия, тахипноэ, хрипы в базальных отделах легких
Отек легких	Тахикардия, тахипноэ, хрипы в легких на протяженности более 50%
<b>Кардиогенный шок</b>	Очень низкая перфузия тканей, олигурия, тяжелая гипотензия, низкое пульсовое давление, тахикардия, отек легких

Больным при отсутствии гипотонии следует назначить внутривенное введение нитроглицерина, начиная с 0,25 мкг/кг/мин и повышая ее каждые 5 минут, пока САД не опустится на  $\geq 30$  мм рт. ст. или  $< 90$  мм рт. ст. При наличии гипотонии пациентам следует назначать инотропные препараты. Если АД очень низкое, следует назначить допамин в дозировке 5–15 мкг/кг/мин. Если есть признаки почечной гипоперфузии, доза допамина должна составлять  $< 3,0$  мкг/кг/мин. Данные клинических исследований ограничены.

При неэффективности лечения следует провести катетеризацию легочной артерии.

У пациентов с острой СН миокард может быть «оглушенным» (отсроченная сократительная способность) или может отмечаться его гипоперфузия. Определение жизнеспособного миокарда и последующая реваскуляризация улучшают функцию левого желудочка (ЛЖ).

### Кардиогенный шок

Кардиогенный шок (КШ) — это клиническое состояние, которое характеризуется гипоперфузией, САД  $< 90$  мм рт. ст. и центральным давлением наполнения  $> 20$  мм рт. ст. или сердечным индексом  $< 1,8$  л/мин/м. Это состояние вызвано обширным повреждением миокарда. Также диагноз «шоковое состояние» можно установить, если необходимо внутривенное введение инотропов или использование внутриаортального баллонного насоса для поддержания САД  $> 90$  мм рт. ст. и сердечного индекса  $> 1,8$  л/мин/м.

Диагноз «кардиогенный шок» устанавливается, когда все другие причины гипотонии исключены (такие как гиповолемия, вазовагальные реакции, нарушение электролитного баланса, медикаментозные побочные эффекты, тампонада или аритмии). Обычно это состояние связано с обширным повреждением ЛЖ, но также оно может возникнуть и при инфаркте правого желудочка. Для оценки функции ЛЖ и наличия механических осложнений следует проводить ЭхоКГ в двух измерениях. Гемодинамику оценивают с помощью флотирующего баллонного катетера. Давление наполнения должно составлять 15 мм рт. ст., сердечный индекс —  $> 2$  л/кг/мин. В некоторых случаях при развитии КШ введение инотропных препаратов может стабилизировать гемодинамику и дать возможность назначить более определенную терапию. Для улучшения функции почек следует назначить допамин в дозе  $< 3$  мкг/кг/мин. Более высокие дозы допамина или добутамин в дозе 5–20 мкг/кг/мин улучшают и стабилизируют гемодинамику.

Рекомендуется проведение поддерживающей терапии с баллонным насосом. Данная методика является переходом от консервативных мероприятий к более радикальным (механическое вмешательство).

Проведение ЧКВ или оперативного вмешательства может быть спасительным и поэтому должно проводиться на ранних стадиях. Если проведение данных мероприятий невозможно, следует прибегнуть к фибринолитической терапии.

Использование препаратов для поддержания работы ЛЖ не соответствует стандартному лечению, в том числе внутриаортальный баллонный насос. Эти аппараты используются для поддержки больного

при необходимости трансплантации, но данные исследований ограничены.

### Механические повреждения: разрыв сердца Острый разрыв свободной стенки

Это состояние характеризуется сердечно-сосудистым коллапсом с электромеханической диссоциацией, например продолжительная электрическая активность и одновременное снижение уровня сердечного выброса и пульса. Смерть наступает в течение нескольких минут, при этом методы стандартной сердечно-легочной реанимации неэффективны. Только в очень редких случаях есть период времени для транспортировки пациента в операционную.

### Подострый разрыв свободной стенки

Только в 25% случаев начало этого состояния подострое (тромб или адгезия закрывают разрыв), что дает время для каких-либо вмешательств. Клиническая картина схожа с картиной повторного ОИМ — возобновление боли, повторный подъем сегмента ST, но чаще всего возникает внезапное нарушение гемодинамики с кратковременной или продолжительной гипотензией. Признаки тампонады сердца можно обнаружить при помощи ЭхоКГ. Данный метод не всегда позволяет визуализировать место разрыва, но может указать на наличие жидкости в перикардиальной сумке с или без признаков тампонады. Наличие жидкости в перикардиальной сумке не всегда свидетельствует о подостром разрыве сердца и часто встречается при ОИМ. Типичной находкой является гиперэхогенная масса в перикардиальной сумке, которая состоит из тромбов (гемоперикард). Следует немедленно проводить оперативное вмешательство.

### Разрыв межжелудочковой перегородки

Первыми признаками разрыва межжелудочковой перегородки является внезапное острое клиническое ухудшение состояния, далее возникает громкий систолический шум. При помощи ЭхоКГ определяют увеличение уровня кислорода в правом желудочке, место и размер межжелудочкового дефекта; наличие шунта слева-направо можно определить с помощью доплеровского исследования. Если нет КШ, возможно использование вазодилататоров (нитроглицерин), но более эффективным является применение внутриаортальной баллонной контрпульсации, которая поддерживает циркуляцию для дальнейшего проведения оперативного вмешательства. Срочное оперативное вмешательство — единственный метод лечения пациентов с большим постинфарктным дефектом межжелудочковой перегородки с КШ. Даже если нет нарушения гемодинамики, необходимо провести оперативное вмешательство, поскольку возможно увеличение дефекта. К сожалению, на сегодня не существует единого решения об оптимальном периоде времени для проведения операции, поскольку особенно в раннем периоде очень сложно ее осуществить в связи с рыхлостью некротической ткани. В настоящее время проводят чрескожное закрытие дефекта, однако необходимо большее количество статистических данных касательно его эффективности.

### Недостаточность митрального клапана

Недостаточность митрального клапана возникает часто, в течение 2-7 дней после ОИМ. Существует три основных механизма возникновения острой недостаточности:

- увеличение просвета митрального клапана в связи с увеличением ЛЖ и нарушением его работы;
- нарушение работы папиллярной мышцы в связи с инфарктом передней стенки;
- разрыв тела или верхушки папиллярной мышцы.

У большинства пациентов недостаточность митрального клапана возникает вследствие нарушения работы папиллярной мышцы (встречается чаще, чем разрыв данной мышцы). Наиболее частой причиной полного или частичного разрыва является небольшой инфаркт заднемедиальной папиллярной мышцы (правая или огибающая коронарная артерия). Разрыв проявляется внезапным нарушением гемодинамики. Вследствие внезапного и резкого повышения давления в левом предсердии определяется шум низкой интенсивности. При проведении рентгенографии грудной клетки отмечаются застойные явления в легких, которые могут определяться только с одной стороны. Определение и оценка тяжести недостаточности митрального клапана проводится с помощью ЭхоКГ с доплер-датчиком. Вначале можно определить гипердинамичный ЛЖ. Левое предсердие нормальных размеров или несколько увеличено. Возможно, некоторым пациентам может потребоваться проведение трансэзофагальной ЭхоКГ для постановки диагноза. Установление катетера в легочной артерии целесообразно использовать для коррекции лечения. Показатели заклинивающего давления в легочных капиллярах в виде больших V-волн. Большинству пациентов с недостаточностью митрального клапана необходимо проведение операции в раннем периоде для предотвращения нарушения гемодинамики. Больным с КШ, отеком легких и недостаточностью митрального клапана тяжелой степени необходимо срочное оперативное вмешательство. Большинство пациентов нуждаются в установлении внутриаортального баллонного насоса во время приготовления к проведению коронарной ангиографии и операции.

Замена клапана является методикой выбора для пациентов с разрывом папиллярной мышцы, хотя у некоторых больных она может оказаться неудачной.

### Аритмии и нарушение проводимости в острой фазе ОИМ

Первым проявлением ишемии могут быть аритмии, такие как желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и полная атриовентрикулярная блокада. Данное состояние требует немедленного лечения. Эти аритмии могут вызывать внезапную смерть пациентов с синдромом острой ишемии. В 20% случаев у больных с ОИМ с элевацией сегмента ST была зафиксирована фибрилляция желудочков или постоянная желудочковая тахикардия.

Механизмы развития аритмии при острой ишемии могут отличаться от таковых при хронической ишемической болезни сердца. Часто аритмии являются проявлениями серьезных нарушений, таких как продолжительная ишемия, недостаточность клапана, изменение уровня калия, нарушения вегетативной нервной системы, гипоксия, нарушение кислотно-основного баланса, что требует дальнейшей

коррекции. Необходимость лечения аритмии зависит от гемодинамических нарушений, которые возникают вследствие нарушений ритма.

### Стандартное профилактическое лечение в острой фазе

Рекомендации по проведению стандартного профилактического лечения в острой фазе приведены в таблице 4.

#### Антитромбоцитарная терапия

**Чрескожное коронарное вмешательство.** Всем пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST следует назначать аспирин как можно раньше. Существует несколько противопоказаний к использованию данного препарата. Аспирин не следует назначать пациентам с гиперчувствительностью, нарушением свертываемости крови или острыми заболеваниями печени, при желудочно-кишечном кровотечении. Данный препарат может вызвать бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой. Аспирин следует назначать в начальной дозе 150-325 мг перорально (не следует назначать таблетки с энтеросолюбильной оболочкой из-за позднего всасывания). При отсутствии возможности перорального приема препараты вводятся внутривенно в дозе 250-500 мг, однако пока не существует достоверных данных о преимуществе этой стратегии. Более низкую дозу (75-160 мг) назначают перорально ежедневно пожизненно.

Основываясь на данные исследований CURE, CREDO и др., всем пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым проводится ЧКВ, следует назначать клопидогрель как можно раньше, начиная с дозы 300 мг. При назначении дозы 600 мг достигается более быстрое и более сильное ингибирование агрегации тромбоцитов. Далее ежедневная доза составляет 75 мг.

Ингибиторы GP IIb/IIIa блокируют на последнем этапе агрегацию тромбоцитов. В большинстве исследований роль ингибитора GP IIb/IIIa играет абсиксимаб, в отличие от тирофибана и эптифибатида. В нескольких рандомизированных исследованиях оценивали эффективность внутривенного введения абсиксимаба в дополнение к аспирину и гепарину.

**Фибринолиз.** Убедительная эффективность аспирина была продемонстрирована при проведении исследования ISIS-2, в котором преимущества аспирина и стрептокиназы

Таблица 4. Основные лекарственные средства для профилактического лечения ОИМ

Рекомендации	Класс рекомендаций, уровень доказательности
Аспирин, поддерживающая доза 75-100 мг	I, A
Клопидогрель, поддерживающая доза 75 мг	I, A
Неселективные и селективные ЦОГ-2 препараты	III, C
β-блокаторы внутривенно	IIb, A
ИАПФ перорально с первых дней для всех пациентов, у которых нет противопоказаний	I, A
Пациентам с высоким риском	II, A
Нитраты	IIb, A
Блокаторы кальциевых каналов	III, B
Магнезия	III, A
Лидокаин	III, B
Глюкозо-инсулино-калиевая смесь внутривенно	III, B

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

дополняли друг друга. Начальная доза аспирина должна составлять 150–325 мг в жевательной форме (без энтеросолюбильного покрытия вследствие позднего времени действия), а далее ежедневно в дозировке 75–100 мг. Если невозможен пероральный прием, рекомендуется внутривенное введение (250–500 мг).

В исследовании CLARITY пациентам в возрасте менее 75 лет после проведения стандартного фибринолиза выборочно назначался клопидогрель в начальной дозе 300 мг с последующим снижением до 75 мг ежедневно и плацебо одновременно с аспирином, включая день проведения ангиографии (максимум на 8 дней, среднее время госпитализации составляло 3 дня). В течение первых 30 дней в группе пациентов, которые принимали клопидогрель и аспирин, уровень сердечно-сосудистой смертности, частота случаев повторного ОИМ и повторной ишемии снизились. Необходимость в проведении срочной реваскуляризации снизилась на 20%. Частота случаев внутримозговых и внутримозговых кровоизлияний была одинаковой в двух группах. В исследовании COMPELL, в котором принимали участие 45 852 пациента из Китая разного возраста (менее 1 тыс. пациентов в возрасте более 75 лет) с подозрением на развитие ОИМ (93% с элевацией сегмента ST), сравнивали действие плацебо, аспирина и комбинации аспирина и клопидогреля (75 мг). При приеме клопидогреля значительно снизился уровень общей смертности, частота случаев повторного инфаркта и инсульта (на 1 тыс. пациентов приходилось на 9 смертельных случаев меньше) при курсе лечения в течение двух недель, что свидетельствует о возможности назначения клопидогреля в острой фазе.

*Антитромботическая терапия без проведения реперфузии.* Пациентам, которые госпитализированы в течение 12 часов от начала заболевания и которым не проводилась реперфузия, а также пациентам, госпитализированным после 12 часов от начала заболевания, следует как можно раньше назначить клопидогрель, аспирин и антитромбиновый препарат (гепарин, эноксапарин или фондапаринукс).

**Антиаритмические препараты**

Стандартов по назначению антиаритмических средств не существует.

**Бета-блокаторы**

Преимущества β-блокаторов длительного действия у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST хорошо изучены. Влияние их раннего внутривенного введения изучено меньше. В двух небольших рандомизированных исследованиях изучалось внутривенное введение β-блокаторов пациентам, которым была проведена фибринолитическая терапия. При проведении анализа данных исследования GUSTO-I по применению атенолола преимущество внутривенного введения β-блокаторов в раннем периоде отсутствовало.

Согласно данным исследования COMPELL CCS 2 с участием 45 852 пациентов с подозрением на развитие инфаркта, при внутривенном введении метопролола, которое было продолжено пероральным приемом в течение 4 недель или до выписки, уровень выживаемости не изменялся. У некоторых больных отмечалось развитие повторного инфаркта или фибрилляции желудочков

при приеме метопролола, а также значительное повышение частоты случаев КШ. Раннее внутривенное введение β-блокаторов противопоказано пациентам с клиническими признаками гипотонии или СН. Раннее использование β-блокаторов обладает незначительным преимуществом у больных со стабильной гемодинамикой. Для большинства пациентов более предпочтительно перед пероральным введением β-блокаторов стабилизировать гемодинамику.

**Нитраты**

В исследовании GISSI-3 рассматривалось использование стандартного трансдермального введения нитратов и подобранного лечения при продолжительной ишемии у 19 394 пациентов. При стандартном введении не отмечалось значительного снижения уровня смертности. Согласно данным исследования ISIS-4, использование мононитрата в течение одного месяца (и в остром периоде) также не оказало должного эффекта. Стандартное введение нитратов в острой фазе ОИМ с элевацией сегмента ST не рекомендуется.

**Антагонисты кальция**

При проведении метаанализа данных исследований, в которых использовались антагонисты кальция в ранней фазе ОИМ с элевацией сегмента ST, не было обнаружено каких-либо значительных неблагоприятных эффектов. Не существует необходимости в назначении антагонистов кальция в профилактических целях в острой фазе.

**Ингибиторы АПФ и БРА**

Широко известно, что иАПФ следует назначать всем пациентам с фракцией выброса (ФВ) < 40% или СН

**Таблица 5. Дозировки иАПФ, БРА и антагонистов альдостерона в различных исследованиях в профилактическом лечении ОИМ**

Исследование	Препарат	Начальные дозировки	Целевые дозы
GISSI-3	Лизиноприл	5 мг	10 мг/день
ISIS-4	Каптоприл	Вначале – 6,25 мг; через 2 часа – 12,5 мг; через 10-12 часов – 25 мг	50 мг 2 раза в день
CHINESE	Каптоприл	Вначале – 6,25 мг; через 2 часа – 12,5 мг при нормальной переносимости	12,5 мг 3 раза в день
SMILE	Зофеноприл	Вначале – 7,5 мг; повторить через 12 часов; повторить еще раз при нормальной переносимости	30 мг 2 раза в день
AIRE	Рамиприл	2,5 мг 2 раза в день, повышая дозу до 5 мг 2 раза в день при нормальной переносимости	5 мг 2 раза в день
SAVE	Каптоприл	Пробная доза – 6,25 мг; повышается до 25 мг 3 раза в день при нормальной переносимости	50 мг 3 раза в день
TRACE	Трандолаприл	Пробная доза – 0,5 мг	4 мг/день
VALIANT	Валсартан	20 мг, титруя в 4 приема	160 мг 2 раза в день
OPTIMAAL	Лозартан	12,5 мг	50 мг/день
EPHESUS	Эплерон	25 мг	50 мг/день

в раннем периоде. Данные исследований GISSI-3, ISIS-4 и Chinese study продемонстрировали, что прием иАПФ с первых дней снижает уровень смертности. При систематическом обзоре данных трайлов было обнаружено, что использование иАПФ в ранней стадии ОИМ с элевацией сегмента ST безопасно, хорошо переносится и связано с небольшим, но значительным снижением уровня смертности в течение первых 30 дней (наибольший эффект отмечается в первую неделю). Введение иАПФ следует начинать в первые 24 часа, если нет противопоказаний. До сих пор существуют разногласия относительно того, назначать иАПФ всем пациентам или только с высоким уровнем риска. Больным, которым противопоказаны иАПФ, следует назначить БРА. Дозировка препаратов указана в таблице 5.

#### **Препараты магния**

Данные большого исследования MAGIC не подтверждают целесообразность использования препаратов магния. Также рассматривалась проблема неоптимального режима. Результаты исследования подтвердили сведения о том, что нет показаний для внутривенного назначения препаратов магния пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST.

#### **Глюкозо-инсулино-калиевая смесь**

Согласно данным небольших исследований, введение высоких доз раствора глюкозо-инсулино-калиевой смеси обладает благоприятным эффектом на метаболизм ишемизированного миокарда, но не влияет на уровень смертности, частоту случаев остановки сердца и случаев КШ у более 20 тыс. пациентов (CREATE-ECLA). Доказательных данных большого исследования для использования этого раствора у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST на сегодняшний день нет.

#### **Особенности лечения ОИМ при различных патологических состояниях ОИМ правого желудочка**

Определение ОИМ правого желудочка очень важно, потому что инфаркт может проявляться кардиогенным шоком. Лечение данного вида КШ (вследствие ОИМ правого желудочка) отличается от лечения шока, который вызван острой дисфункцией ЛЖ.

Подозрение о развитии ОИМ правого желудочка может возникнуть при появлении специфической клинической триады: гипотония, нормальный бронхолегочный рисунок и повышение давления в яремных венах у пациента с ОИМ задней стенки с элевацией сегмента ST. Наличие элевации сегмента ST в отведении  $V_{4R}$  очень важно в постановке диагноза. Следует использовать это отведение во всех случаях ОИМ задней стенки и КШ (если оно не используется как стандартное). Наличие Q-волн и элевации сегмента ST в отведениях  $V_1$ - $V_3$  также указывает на развитие ОИМ правого желудочка. Проведение ЭхоКГ подтверждает диагноз. При ОИМ задней стенки возможна разная степень вовлечения правого желудочка.

Если ОИМ правого желудочка сопровождается гипотонией или шоковым состоянием, следует поддерживать уровень преднагрузки (конечно-диастолическое давление) правого желудочка. Необходимо избегать введения

вазодилаторов, таких как опиоиды, нитраты, диуретики, иАПФ и БРА. Внутривенное восполнение объема жидкости эффективно во многих случаях и его следует проводить как можно скорее под контролем показателей гемодинамики. ОИМ правого желудочка часто осложняется фибрилляцией предсердий. Данное состояние требует немедленной коррекции, так как оно может повлиять на наполнение правого желудочка. Если развивается блокада (остановка сердца), необходимо проводить электростимуляцию. Как можно скорее следует провести прямое ЧКВ для улучшения гемодинамики. Долгое время спорным был вопрос об эффективности фибринолитической терапии при ОИМ правого желудочка, однако пациентам с гипотонией проведение такой терапии необходимо.

#### **ОИМ у пациентов с сахарным диабетом**

У 20% пациентов с ОИМ есть сахарный диабет (СД). Этот показатель увеличивается. Важно отметить, что ОИМ у больных СД может проявляться нетипично, основным его осложнением является СН. У пациентов с СД, которые перенесли ОИМ с элевацией сегмента ST, уровень смертности в два раза выше, чем у больных без СД. Несмотря на это, пациенты с СД не получают такого же экстенсивного лечения, как и больные без СД. Это связано с более неблагоприятным исходом и развитием осложнений, связанных с лечением. Не следует отменять фибринолизис у пациентов с СД даже при наличии ретинопатии. Статины,  $\beta$ -блокаторы и иАПФ также эффективны у больных СД, как и у пациентов без него.

Ухудшение состояния больного СД при поступлении отображает острый ответ на нарушение работы ЛЖ, что также влияет на исход заболевания. Высокий уровень глюкозы при поступлении связан с увеличением уровня смертности у пациентов с СД и с ОИМ с элевацией сегмента ST. Строгий контроль уровня глюкозы при помощи введения инсулина (далее следует продолжительное лечение инсулином) снижает уровень смертности по сравнению со стандартным противодиабетическим лечением. Согласно данным последнего исследования DIGAMI-2 ( $n = 1253$ ), уровень смертности значительно не отличается у пациентов с СД при немедленном введении инсулина, которое продолжено длительным введением; при стандартном введении инсулина, которое продолжено стандартным введением; при стандартном лечении глюкометаболического состояния (возможно вследствие отсутствия значительной разницы между этими тремя группами). Так как гипергликемия является одним из наиболее важных факторов риска в этом исследовании, необходимо удерживать уровень глюкозы в пределах нормы (90-140 мг/дл [5-7,8 ммоль/л]). Также следует избегать уровня глюкозы 80-90 мг/дл (4,4-5 ммоль/л), так как ишемия, вызванная гипогликемией, также влияет на исход заболевания у пациентов с СД и острым коронарным синдромом (ОКС).

#### **Пациенты с нарушением функции почек**

Уровень смертности в течение двух лет у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST и последней стадией заболевания почек (клиренс креатинина — 0 мл/мин)

более высокий, чем в общей популяции. С одной стороны, такое явление можно объяснить большим количеством факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, с другой – таким пациентам реже проводят реперфузионную терапию из-за опасности развития кровотечения и ПН, которая вызвана введением контраста.

Рекомендации для больных ОИМ с элевацией сегмента ST и ПН такие же, как и для пациентов с заболеваниями почек. Следует учитывать риск ухудшения функции почек при введении контраста при проведении первичного ЧКВ и при назначении иАПФ, БРА и диуретиков.

### **Дальнейшее внутригоспитальное ведение пациентов**

Оно зависит от объема некроза миокарда, демографических характеристик больных, наличия сопутствующих заболеваний. Пациентов с бессимптомным течением заболевания и небольшим повреждением миокарда госпитализируют только на несколько дней после успешно проведенного ЧКВ. Больным со значительным нарушением функции ЛЖ или высоким риском развития повторных эпизодов может потребоваться более длительная госпитализация.

### **Амбулаторное лечение**

Пациенты со значительным повреждением ЛЖ должны находиться в постели первые 12-24 часа. За это время становится ясно, есть ли у пациента осложнения инфаркта. При их отсутствии в конце первого дня больной может подниматься с постели, кушать и самостоятельно себя обслуживать. Амбулаторное лечение начинают на следующий день. Через несколько дней пациент может проходить расстояние в 200 метров по ровной поверхности или подниматься по лестнице. Больные, перенесшие СН, шок или проявления серьезной аритмии, должны находиться в постели дольше, физическая активность увеличивается постепенно в зависимости от симптомов и объема повреждения миокарда.

### **Лечение специфических внутригоспитальных осложнений**

#### **Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии**

Эти осложнения встречаются довольно редко у пациентов после перенесенного инфаркта, кроме больных, которые соблюдали постельный режим в связи с СН. Таким пациентам для предотвращения развития данных состояний назначают профилактические дозы низкомолекулярного гепарина и компрессионные гольфы. При возникновении осложнений следует назначить терапевтические дозы низкомолекулярного гепарина, которые далее будут заменены пероральной антикоагулянтной терапией в течение 3-6 месяцев.

#### **Внутрижелудочковый тромбоз и системная эмболия**

С помощью ЭхоКГ можно выявить внутрижелудочковый тромб, особенно у пациентов с большим размером ОИМ передней стенки. Если тромб подвижный или выпуклый, следует ввести внутривенно нефракционированный или низкомолекулярный

гепарин. Далее в течение 3-6 месяцев проводят пероральную антикоагулянтную терапию.

### **Перикардит**

Острый перикардит может развиваться у пациентов, которые перенесли трансмуральный ОИМ с элевацией сегмента ST. Он проявляется возникновением боли в грудной клетке, что может быть ложно истолковано как повторный инфаркт или стенокардия. Боль острая, связана с дыханием и положением тела. Диагноз может быть установлен при определении шума трения перикарда. Если боль невыносима, назначают внутривенное введение высоких доз аспирина (1 000 мг/24 часа) или НПВП. Геморрагический выпот или тампонада встречаются редко и могут быть побочным эффектом антиромбоцитарной терапии. Данные осложнения определяются с помощью ЭхоКГ. Если возникает нарушение гемодинамики, проводят перикардиоцентез. Следует прервать антиромбоцитарное лечение, если только нет абсолютных показаний к его дальнейшему проведению.

### **Поздние желудочковые аритмии**

Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, которые возникают в течение первых 24-48 часов, обладают низкой прогностической ценностью в определении риска аритмий в дальнейшем. Аритмии, которые развиваются позже, могут возникать повторно и могут быть связаны с увеличением риска развития внезапной смерти.

Пациентам с желудочковой тахикардией следует провести лечение СН и определить место повреждения миокарда. Для снижения риска развития внезапной смерти у больных с фибрилляцией желудочков или полиморфной желудочковой тахикардией проводят реваскуляризацию пораженного миокарда. В неконтролируемых исследованиях была оценена эффективность проведения реваскуляризации пациентам с желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков после перенесенного ОИМ с элевацией сегмента ST. Наблюдательные исследования демонстрируют, что реваскуляризация не предотвращает развитие остановки сердца у пациентов с выраженным нарушением функции ЛЖ или длительной желудочковой тахикардией (даже если аритмия возникла как результат кратковременной ишемии).

В нескольких проспективных многоцентровых клинических исследованиях было зафиксировано улучшение выживаемости у пациентов с постинфарктным нарушением функции ЛЖ (ФВ < 40%), которым был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. При проведении имплантации кардиовертера отмечается снижение уровня смертности с 23 до 55%. Таким образом, установка кардиовертера является методикой № 1 для пациентов со значительным нарушением функции ЛЖ, которые были доставлены с длительной тахикардией желудочков и нестабильной гемодинамикой или для пациентов, которым проводилась реанимация в связи с фибрилляцией желудочков, которая не возникала в течение первых 24-48 часов. При обнаружении обратимых аритмий (re-entry) проводят электрофизиологический тест с катетерной абляцией.

У больных с длительной мономорфной желудочковой тахикардией без нарушения гемодинамики уровень риска развития внезапной смерти низкий (2% ежегодно). Если эпизоды тахикардии редки, следует проводить

имплантацию кардиовертера с целью профилактики неэффективности лечения и развития осложнений лекарственной терапии. Также имплантация кардиовертера является методом лечения рецидивирующей длительной желудочковой тахикардии у пациентов с нормальной функцией ЛЖ. В настоящее время уже не проводится медикаментозное тестирование эффективности антиаритмических препаратов.

Так как нет информации о том, что подавление кратковременных эпизодов желудочковой тахикардии увеличивает продолжительность жизни, нет показаний для их лечения (если только они не связаны с нарушениями гемодинамики). Если прием  $\beta$ -блокаторов не имеет должного эффекта, рекомендуется назначить соталол или амиодарон.

Согласно данным рандомизированных клинических исследований, наиболее эффективными препаратами в первичном лечении жизнеугрожающих желудочковых аритмий или для предотвращения развития внезапной смерти являются  $\beta$ -блокаторы. Амиодарон используют только в определенных ситуациях. Согласно данным исследования SCD-HeFT, амиодарон не обладает преимуществом при лечении пациентов с СН II функционального класса (ФК) по NYHA и наносит вред при лечении пациентов с СН III ФК и ФВ < 35%.

#### Постинфарктная стенокардия и ишемия

Стенокардия, повторная ишемия или повторный ОИМ в ранней постинфарктной стадии, которая возникает после успешно проведенного фибринолиза или ЧКВ, являются абсолютным показанием для проведения неотложной повторной коронарной ангиографии и в случае необходимости – повторного ЧКВ и АКШ.

Несмотря на то что проведение метаанализа данных показало, что открытие просвета сосуда, который вызвал инфаркт, улучшает отдаленный исход заболевания, позднее проведение ЧКВ для открытия просвета сосуда не обладает должным преимуществом. Согласно данным исследования OAT, проведение ЧКВ в течение 3–28 дней после инфаркта у 2 166 пациентов (без боли за грудиной или признаков продолжающейся ишемии) не уменьшило частоту развития внезапной смерти, случаев развития повторного ОИМ или СН. Также вызвало увеличение частоты случаев развития повторного инфаркта в течение четырех лет.

АКШ рекомендуется, если симптомы не купируются другими средствами, если при проведении коронарной ангиографии определяется стеноз левой коронарной артерии (основного ствола) или повреждение трех сосудов с ухудшением функции ЛЖ.

#### Оценка риска

Некоторые шкалы риска были созданы на основании полученных показателей при острой фазе ОИМ до проведения реперфузии. После реперфузии следует определить пациентов с высоким риском развития внезапной смерти или повторного ОИМ и при необходимости предпринять меры по предотвращению развития этих событий. Так как со временем степень риска увеличивается, ее следует определить как можно раньше. Если в острой фазе не проводится ангиография ЛЖ, в течение первых 24–48 часов следует провести ЭхоКГ. Последующие мероприятия будут зависеть от возможностей клиники и проведения ангиографии или

первичного ЧКВ. С увеличением количества проведенных первичного ЧКВ определение степени риска до выписки пациента стало менее значимым.

Если несмотря на проведенную в острой фазе ангиографию существуют предположения о продолжающейся ишемии в зоне инфаркта или в другом участке, в течение 4–6 месяцев следует проводить тесты с физической нагрузкой (велозерометрия или тредмил) или стресс-тесты (с использованием сцинтиграфии, ЭхоКГ или МРТ). Относительные преимущества или вред при проведении стресс-тестов пациентам, которые перенесли ОИМ с элевацией сегмента ST, неизвестны. Если есть жалобы на наличие аритмии, перед выпиской следует провести дополнительное ЭКГ-исследование.

Пациентам следует определять метаболические показатели, включая уровни общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), триглицеридов (ТГ) натощак, глюкозы в крови и функцию почек. Обнаружено, что основной уровень липидов (после ОКС) может варьировать в течение четырех дней. Этот показатель может использоваться для клинической оценки состояния.

#### Оценка жизнеспособности миокарда

Дисфункция ЛЖ у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST может возникать вследствие некроза, оглушенности миокарда на территории инфаркта, гибернации жизнеспособного миокарда или комбинации всех трех состояний. Оглушенность миокарда проходит через 2 недели после ОИМ, если была проведена реперфузия. Если эпизоды ишемии продолжают проявляться, оглушенность переходит в гибернацию и требует проведения реваскуляризации. Это состояние является очень важным для пациентов с острым нарушением функции ЛЖ.

Некоторые диагностические методики могут определить жизнеспособность миокарда. Среди них стандартная сцинтиграфия перфузии миокарда (вещества, меченные таллием-201, технецием-99) или стресс-ЭхоКГ (с добутамином) более доступны, чем МРТ и позитронно-эмиссионная томография.

#### Оценка риска развития аритмий для предотвращения внезапной смерти

К первичной профилактике относится лечение пациентов, у которых еще не было жизнеугрожающих аритмий или эпизодов внезапной смерти, но у которых есть риск их развития.

У больных без симптоматических аритмий и с ФВ > 40% уровень риска развития внезапной смерти низкий, поэтому профилактика не показана.

К факторам, которые влияют на риск развития внезапной смерти (кроме сниженной ФВ) относятся наличие непродолжительной желудочковой тахикардии, симптоматическая СН, продолжительная мономорфная желудочковая тахикардия, которая возникает при электрофизиологическом исследовании. Важно учитывать, что возможность врача делить пациентов на группы при помощи маркеров риска (кроме тех, которые были указаны выше) весьма ограничена в связи с недостатком больших проспективных исследований. Определение альтернатив Т-зубца и другие ЭКГ-методы (изменчивость и турбулентность сердечных сокращений, дисперсия интервала Q-T, барорефлекторная чувствительность,

ЭКГ высокого усиления) также могут использоваться, однако для уточнения диагноза следует провести дополнительные исследования (при оценке риска развития внезапной смерти).

### Вторичная профилактика

Заболевание коронарных сосудов — это хроническое состояние. У пациентов, которые перенесли ОИМ с элевацией сегмента ST, существует высокий риск развития новых эпизодов и внезапной смерти. У 8 из 10 пациентов после перенесенного ОИМ через год после выписки развивается повторный инфаркт, и смертность после выписки значительно выше, чем в общей популяции. Однако некоторые манипуляции могут изменить прогноз.

Перед выпиской пациенту следует порекомендовать изменить образ жизни. Конечно, привычки, приобретенные со временем, невозможно сразу изменить, это занимает определенное время. Поэтому сотрудничество кардиолога и семейного врача очень важно. Рекомендации приведены в таблицах 6 и 7.

### Отказ от курения

У курящих пациентов с ОКС риск развития ОИМ с элевацией сегмента ST в два раза выше, чем у пациентов, которые не курят, что указывает на сильное протромботическое действие курения. Данные исследований показывают, что среди больных, которые бросили курить, уровень смертности снизился на треть по сравнению с пациентами, которые продолжали курить. Отказ от этой вредной привычки — наиболее эффективный метод вторичной профилактики. Основные усилия следует направить именно на этот аспект. В острой фазе ОИМ с элевацией сегмента ST пациенты не курят, поэтому период выздоровления наиболее благоприятный для отказа от этой привычки. Конечно, при возвращении домой пациент может вновь начать курить, поэтому поддержка и совет нужны и в период

реабилитации. Могут использоваться антидепрессанты, бупропион и замещение никотина (например, пластыри). В рандомизированном исследовании была продемонстрирована эффективность программы, направленной на средний медицинский персонал.

### Диета и контроль веса

Недавно были опубликованы данные рандомизированных контролируемых исследований питания как метода вторичной профилактики. В современных руководствах по профилактике рекомендуется:

- употреблять разнообразные продукты;
- вести учет калорий для того, чтобы не превышать вес;
- увеличить потребление фруктов и овощей вместе с цельным зерном и хлебом, рыбы (особенно жирной), постного мяса и продуктов с низким содержанием жира;
- замещение насыщенных и трансжиров полиненасыщенными и ненасыщенными жирами (из овощей, морских продуктов), снижение потребления общего количества жиров до 30% (треть из которых — насыщенные);
- уменьшение потребления соли, если повышено АД.

### Назначение антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов

При проведении метаанализа Antiplatelet Trialists Collaboration было продемонстрировано 25%-ное снижение частоты случаев повторного ИМ и уровня смертности пациентов, перенесших инфаркт. В этих исследованиях доза аспирина варьировала от 75 до 325 мг ежедневно. Существует вероятность, что более низкие дозы являются более эффективными и вызывают меньшее количество побочных действий. Клинические исследования, которые проводились до широкого использования аспирина, показали, что пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К) эффективны в предотвращении развития повторного инфаркта и смерти. Аспирин можно заменить

Таблица 6. Длительная медикаментозная терапия после ОИМ с элевацией сегмента ST

Рекомендации	Класс рекомендаций, уровень доказательности
<b>Антитромбоцитарные/антикоагулянтные препараты</b>	
Аспирин постоянно в дозе 75-100 мг/день для всех пациентов, если нет аллергической реакции на его введение	I, A
Клопидогрель в дозе 75 мг/день на протяжении 12 месяцев независимо от проводившегося лечения в остром периоде	IIa, A
Клопидогрель в дозе 75 мг/день всем пациентам с противопоказаниями к аспирину	I, B
Пероральные антикоагулянты под контролем МНО (в пределах 2-3) рекомендованы пациентам, резистентным к аспирину или клопидогрелю	IIa, B
Пероральные антикоагулянты рекомендованы пациентам под контролем МНО при фибрилляции предсердий, тромбозе ЛЖ, наличии искусственных клапанов сердца	I, A
Пероральные антикоагулянты под контролем МНО (в пределах 2-3) рекомендованы дополнительно к терапии аспирином (75-100 мг) у пациентов с высоким риском развития тромбозов	IIa, B
Пероральные антикоагулянты рекомендованы при наличии показаний в качестве дополнительной терапии к аспирину и клопидогрелю после недавнего стентирования	IIb, C
Пероральные антикоагулянты рекомендованы в качестве дополнительной терапии к аспирину и клопидогрелю после недавнего стентирования при наличии показаний и повышенном риске кровотечений	IIb, C
<b>Бета-блокаторы</b>	
Перорально всем пациентам, которые чувствительны к этой группе препаратов и не имеют противопоказаний независимо от уровня АД и функции ЛЖ	I, A
<b>ИАПФ и БРА</b>	
ИАПФ следует назначать всем пациентам при отсутствии противопоказаний независимо от уровня АД и функции ЛЖ	IIa, A
БРА необходимо назначать всем пациентам при отсутствии противопоказаний, при нечувствительности к терапии ИАПФ независимо от уровня АД и функции ЛЖ	IIa, C
<b>Статины</b>	
Статины следует назначать всем пациентам при отсутствии противопоказаний независимо от уровня холестерина. Лечение начинают как можно раньше, уровень холестерина ЛПНП должен составлять менее 100 мг/дл (2,5 ммоль/л)	I, A
<b>Противогриппозная иммунизация</b>	
Проводят всем пациентам	I, B



пероральными антикоагулянтами, если есть показания для этого (фибрилляция предсердий, тромб в ЛЖ, искусственные клапаны). В результате большого метаанализа обнаружено, что у пациентов с ОКС, которые принимали комбинацию аспирина и пероральных антикоагулянтов (в том числе 10 тыс. лиц с ОИМ, наблюдение в течение 5 лет), уменьшилась частота случаев двух-трех основных сердечно-сосудистых событий, а частота кровотечений составила 1 случай на 100 больных по сравнению с пациентами, которые принимали только аспирин. Эта комбинация является оптимальной для больных с ОИМ с элевацией сегмента ST, у которых существует высокий риск развития тромбоэмболических осложнений. У некоторых пациентов есть показания для проведения двойной антитромбоцитарной терапии или пероральной антикоагулянтной терапии (установка стента, фибрилляция предсердий). В связи с отсутствием больших проспективных исследований нет четких рекомендаций. Наиболее оптимальной считается тройная антитромбоцитарная терапия с коротким курсом клопидогреля, риск развития кровотечения низкий. Для пациентов с высоким уровнем риска развития кровотечений как альтернативный метод можно использовать комбинацию пероральных антикоагулянтов и клопидогреля (короткий курс). Следует помнить, что драг-элютинг стенты не устанавливают больным, которым необходимо проведение пероральной антикоагулянтной терапии. Пероральные антикоагулянты назначают также пациентам, у которых есть противопоказания к приему аспирина и клопидогреля. Клопидогрель (который назначается на 3-12 месяцев, средний курс – 9 месяцев) использовали в качестве вторичной профилактики у 12 562 пациентов с ОКС с постоянной элевацией сегмента ST. Было отмечено снижение относительного риска развития смерти вследствие сердечно-сосудистых событий, случаев нефатального ОИМ или инсульта в течение 12 месяцев на 20%. В группе пациентов, которые принимали клопидогрель, частота случаев развития массивных кровотечений была больше, хотя частота случаев жизнеугрожающих кровотечений и геморрагических инсультов была одинакова в обеих группах. Использование клопидогреля при первичной ЧКВ совместно с фибринолитической терапией было описано выше. Оптимальная продолжительность приема клопидогреля пациентами, которые перенесли ОИМ с элевацией сегмента ST, еще не определена. Принимая во внимание длительный эффект от приема клопидогреля у пациентов с ОКС с постоянной элевацией сегмента ST (согласно данным исследования CURE), а также современные рекомендации по лечению пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, рекомендуется назначать клопидогрель в течение 12 месяцев независимо от того, проводилась установка стента или нет. Пациентам, которым был установлен драг-элютинг стент, необходим более длительный курс приема тиенопиридина, однако его продолжительность еще не определена.

#### **Бета-блокаторы**

Данные некоторых исследований и метаанализов показали, что β-блокаторы снижают уровень смертности и частоты случаев повторного инфаркта на 20-25% у пациентов, перенесших ОИМ. Большинство этих исследований проводились до внедрения реперфузии. При проведении метаанализа данных 82 рандомизированных исследований обнаружено, что длительное назначение β-блокаторов

после перенесенного ОИМ с элевацией сегмента ST снижает уровень заболеваемости и смертности даже при одновременном назначении иАПФ. Значительное снижение уровня смертности зафиксировано при приеме β-блокаторов при СН, что в свою очередь подтвердило эффективность использования этих препаратов после ОИМ с элевацией сегмента ST. Данные исследования показали, что β-блокаторы следует использовать у пациентов, которые перенесли ОИМ с элевацией сегмента ST и у которых нет противопоказаний к его использованию.

#### **Антагонисты кальция**

Были проведены исследования дилтиазема и верапамилла по использованию их как средств для предотвращения повторного инфаркта или смерти. В исследовании принимали участие 874 пациента с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым проводилась фибринолитическая терапия, но у которых нет СН. Использование дилтиазема в дозе 300 мг ежедневно в течение 6 месяцев снижает частоту случаев проведения коронарных вмешательств. Верапамил и дилтиазем назначают, когда β-блокаторы противопоказаны, особенно при обструктивных заболеваниях легких. Следует проявлять осторожность при наличии нарушения функции ЛЖ. Исследования по использованию дигидропиридинов продемонстрировали, что данные препараты благоприятно действуют на прогноз заболевания. Их следует назначать только при наличии четких показаний (стенокардия или АГ).

#### **Нитраты**

На сегодня не существует данных о том, что пероральный прием или подкожное введение нитратов влияет на прогноз заболевания. В исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 не удалось продемонстрировать преимущество назначения этих препаратов в течение 4-6 недель после сердечно-сосудистого события. Нитраты являются препаратами выбора при стенокардии.

#### **Ингибиторы АПФ и БРА**

В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что иАПФ снижают уровень смертности пациентов, перенесших ОИМ с элевацией сегмента ST, больных с резидуальным снижением функции ЛЖ (< 40%). Существует мнение о том, что иАПФ следует назначать в острой фазе ОИМ при наличии СН пациентам, у которых ФВ < 40%, при индексе подвижности стенки > 1,2, а также всем пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST со времени поступления в клинику, учитывая то, что нет противопоказаний. Проведение этой стратегии может осложняться увеличением количества случаев гипотонии и ПН среди тех, кто принимал иАПФ в острой фазе. Данный препарат обладает небольшим преимуществом у пациентов с низким уровнем риска и небольшими инфарктами в нижних отделах. В некоторых исследованиях показано, что использование иАПФ у пациентов со стабильными сердечно-сосудистыми заболеваниями и без нарушения функции ЛЖ оказало благоприятное влияние, снизило уровень смертности и частоты случаев развития инсульта. ИАПФ необходимо назначать всем пациентам с атеросклерозом, однако не обязательно их длительное применение пациентам, перенесшим ОИМ с элевацией сегмента ST, у которых нормальное АД, нет СН или нарушения функции ЛЖ.

В двух трайлах оценивали эффективность БРА при ОИМ с элевацией сегмента ST как альтернатива иАПФ. В исследовании OPTIMAAL сравнивали лозартан (50 мг) и каптоприл (50 мг три раза в день). Лозартан не показал преимуществ. В исследовании VALIANT проводили сравнение между валсартаном (160 мг дважды в день), каптоприлом (50 мг три раза в день) и комбинацией этих препаратов (80 мг дважды в день и 50 мг три раза в день). Уровень смертности был одинаковым во всех трех группах, но прекращение лечения чаще наблюдалось в группе каптоприла. Валсартан в дозировках, которые использовались в исследовании, является альтернативой иАПФ, если пациенты их не переносят, есть клинические признаки СН и ФВ < 40%.

#### Блокаторы альдостерона

В рандомизированном исследовании EPHEBUS, в котором принимали участие 6 642 пациента, перенесшие ОИМ с элевацией сегмента ST с нарушением функции ЛЖ (ФВ < 40%), с СН или СД, использовали селективный блокатор альдостерона эплеренон и плацебо. После проведения наблюдения в течение 16 месяцев было зафиксировано относительное снижение уровня общей смертности на 15% и снижение общего уровня смертности и госпитализаций от сердечно-сосудистых событий на 13%. Острая гиперкалиемия часто наблюдалась в группе пациентов, которые принимали эплеренон. Результаты исследования показали, что назначение блокаторов альдостерона при ОИМ с элевацией сегмента ST возможно пациентам с ФВ < 40% или СН, или СД, с уровнем креатинина < 2,5 мг/дл у мужчин и 2 мг/дл – у женщин, с уровнем калия < 5 м Экв/л. Следует осуществлять постоянный контроль уровня калия в сыворотке (особенно при одновременном использовании других препаратов, «вымывающих» калий).

#### Контроль АД

Согласно рекомендациям ESC, при лечении АГ необходимо достичь уровня АД 130/80 мм рт. ст. у пациентов с инсультом, ОИМ, заболеваниями почек и СД. Для достижения этой цели рекомендуется использовать  $\beta$ -блокаторы, иАПФ или БРА, а также изменить образ жизни, снизить вес и увеличить физическую активность. Возможно назначение дополнительной терапии.

#### Лечение СД

Гликометаболические нарушения у пациентов с заболеваниями коронарных сосудов встречаются часто. Изменение толерантности к углеводам является значительным фактором риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний после ОИМ, и ее определение следует проводить до и через некоторое время после выписки.

У пациентов с установленным СД необходимо поддерживать уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) < 6,5%. Для достижения такого уровня кроме медикаментозного лечения может потребоваться изменение образа жизни (диета, физическая активность, снижение веса). Следует консультироваться со специалистами. У пациентов с изменением уровня глюкозы натощак или толерантности к углеводам рекомендуется только соблюдение диеты.

#### Изменения липидного профиля

Результаты некоторых исследований определенно продемонстрировали эффективность длительного использования статинов для предотвращения развития новых ишемических событий и для снижения уровня смертности пациентов с заболеваниями коронарных сосудов. Четвертая объединенная рабочая группа ESC определила следующие цели для пациентов с ОИМ: уровень общего холестерина 175 мг/дл (4,5 ммоль/л) (желательно 155 мг/дл [4,0 ммоль/л]), уровень липопротеидов низкой плотности 100 мг/дл (2,5 ммоль/л), желательно – 80 мг/дл [2,0 ммоль/л]. Несмотря на то что медикаментозная терапия эффективна в лечении дислипидемии, основным требованием все же является соблюдение диеты для всех пациентов с заболеваниями коронарных сосудов. В последнее время проводились дискуссии об эффективности интенсивной и стандартной липидснижающей терапии. При проведении последнего метаанализа данных рандомизированных контролируемых исследований сравнивались разные стратегии проведения статинотерапии (общее количество пациентов с заболеваниями коронарных артерий – 29 395 человек). Более интенсивные курсы приема статинов способствуют снижению уровня ЛПНП и снижению риска развития ОИМ и инсульта. Снижения уровня смертности пациентов с хроническими заболеваниями коронарных сосудов не отмечалось (соотношение 0,96; 95% ДИ 0,8-1,14). Однако отмечалось снижение уровня общей смертности лиц с ОКС, которым были назначены более интенсивные курсы приема статинов (соотношение 0,75; 95% ДИ 0,61-0,93). У половины пациентов, которым был назначен более интенсивный курс лечения, уровень ЛПНП не достиг требуемого значения (< 80 мг/дл [2,0 ммоль/л]). Ни в одном из исследований не проводился анализ комбинированной терапии. Согласно полученным данным, рекомендуется проведение интенсивных курсов статинотерапии у пациентов с подтвержденным диагнозом заболевания коронарных сосудов. Использование комбинации липидснижающей терапии позволяет достичь требуемого уровня ЛПНП.

Пациентам, которые не переносят статины или у которых есть противопоказания к их использованию, следует назначить другие липидснижающие препараты. Согласно данным исследования, в котором использовался гемфиброзил (фибрат), у пациентов с предшествующим ОИМ, с уровнями ЛПВП < 40 мг/дл (1,04 ммоль/л), ЛПНП < 140 мг/дл (3,6 ммоль/л), ТГ < 300 мг/дл (7,7 ммоль/л) отмечалось снижение уровня смертности на 24% (комбинированный показатель смертности вследствие заболеваний коронарных сосудов, ОИМ и инсульта).

В исследовании VIP пациентам с предшествующим ОИМ или стабильной стенокардией, низким уровнем ЛПВП (< 45 мг/дл [1,2 ммоль/л]) был назначен безафибрат. Частота развития фатальных, нефатальных ОИМ и внезапной смерти снизилась на 7,3%. Большие преимущества были обнаружены у пациентов с высоким уровнем ТГ.

Состав эзетимиба снижает всасывание (захват) холестерина в кишечнике, повышает уровень ЛПВП и С-реактивного белка, но на сегодня не существует клинических данных в поддержку его использования у пациентов, которые перенесли ОИМ с элевацией сегмента ST.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

Таблица 7. Длительное ведение пациентов со специфическими коронарными факторами риска и дисфункцией ЛЖ

Рекомендации	Класс рекомендаций, уровень доказательности
<b>Прекращение курения</b> Оценка анамнеза курения. При каждом посещении врача необходимо рекомендовать пациенту отказ от курения и по возможности избегать пассивного курения. Бупропион- и никотинотерапия пациентам, которые продолжают курить. Необходим постоянный контроль данной группы больных Антидепрессанты	I, B  I, B IIa, C
<b>Физическая активность</b> Контролируемая аэробная физическая нагрузка 5 раз в неделю Медицинская контролируемая программа реабилитации пациентов с высоким риском	I, B I, B
<b>Ведение СД</b> Изменение образа жизни и фармакотерапия с целью снижения уровня HbA <sub>1c</sub> < 6,5% Модификация факторов риска (АГ, ожирение, дислипидемия) Совместное наблюдение лечащего специалиста и эндокринолога	I, B I, B I, C
<b>Диета и снижение веса</b> Рекомендуется снижение веса при индексе массы тела $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> и окружности талии > 102/88 см (мужчины/женщины) Диета с ограничением соли и насыщенных жиров; включить фрукты, овощи и рыбные продукты Диета должна содержать повышенное количество омега-3-жирных кислот (рыбий жир) При диете, содержащей небольшое количество рыбьего жира, его дополнительно вводят в дозе 1 г Поощряется ограничение потребления спиртных напитков	I, A  I, A IIb, B IIa, B I, B
<b>Контроль АД</b> Изменение образа жизни и фармакотерапии для достижения целевого АД < 130/80 мм рт. ст.	I, A
<b>Липидснижающая терапия</b> Статины следует назначать всем пациентам при отсутствии противопоказаний независимо от уровня холестерина. Лечение начинают как можно раньше, уровень ХС ЛПНП должен составлять < 100 мг/дл (2,5 ммоль/л) У пациентов с высоким риском целевой уровень снижения ХС ЛПНП должен составлять 80 мг/дл (2,0 ммоль/л) Модификацию образа жизни необходимо проводить при ТГ > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и/или уровне ХС ЛПВП < 40 мг/дл (1 ммоль/л) Фибраты и омега-3-жирные кислоты необходимо дополнительно назначать при отсутствии реакции на лечение статинами при уровне ТГ > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и/или уровне ХС ЛПВП < 40 мг/дл (1 ммоль/л)	I, A  IIa, A  I, B  IIa, B
<b>Ведение пациентов с СН или дисфункцией ЛЖ</b> Пероральные $\beta$ -блокаторы назначают всем пациентам при отсутствии противопоказаний ИАПФ назначают всем пациентам при отсутствии противопоказаний БРА назначают всем пациентам при отсутствии противопоказаний, при нечувствительности к терапии ИАПФ Антагонисты альдостерона назначают при ФВ $\leq 40\%$ и симптомах СН или СД, если креатинин < 2,5 мг/дл у мужчин и < 2,0 мг/дл у женщин и калий < 5,0 ммоль/л Кардиальная ресинхронизирующая терапия назначается пациентам с ФВ $\leq 35\%$ и длительностью комплекса QRS $\geq 120$ мс, а также пациентам с СН III-IV ФК по NYHA несмотря на оптимальную медикаментозную терапию и исключение приступов потери сознания	I, A I, A I, B  I, B  I, A
<b>Предупреждение внезапной смерти</b> Имплантация кардиовертера-дефибриллятора рекомендуется, если ФВ $\leq 30-40\%$ и СН II или III ФК по NYHA (после 40 дней после ОИМ с элевацией сегмента ST) Имплантация кардиовертера-дефибриллятора рекомендуется, если ФВ $\leq 30-35\%$ и СН I ФК по NYHA (после 40 дней после ОИМ с элевацией сегмента ST)	I, A  IIa, B

**Вакцинация против гриппа**

Вакцинация против гриппа показана всем пациентам с заболеваниями коронарных сосудов, а также лицам, которые перенесли ОИМ с элевацией сегмента ST.

**Ресинхронизация сердца**

Для пациентов с СН, у которых сохраняется III-IV ФК, несмотря на проведенное лечение, с ФВ < 35%, дилатацией ЛЖ, нормальным синусовым ритмом, широким комплексом QRS показана ресинхронизация (возможно сохранение ФК в течение одного года). Ресинхронизация показана всем больным, у которых была исключена оглушенность жизнеспособного миокарда.

**Профилактическая имплантация водителя ритма**

Водитель ритма является единственным специфическим видом антиаритмического лечения, который значительно снижает уровень общей смертности и частоту случаев внезапной смерти. Первичная профилактическая имплантация водителя ритма для снижения риска развития внезапной смерти показана двум группам пациентов:

- пациенты с ФВ < 40% и те, у которых наблюдается спонтанная непродолжительная желудочковая тахикардия и продолжительная мономорфная желудочковая тахикардия (возникшая при электрофизиологических нагрузках);

- пациенты с ФВ < 30% в результате ОИМ, который возник за 40 дней до развития СН (проявления II-III ФК).

Также имплантация водителя ритма показана лицам, перенесшим ОИМ с элевацией сегмента ST, ФВ < 30-35% и I ФК (при проведении постоянной терапии). В основном имплантация водителя ритма должна проводиться через 40 дней после острого события. Оценка необходимости имплантации водителя ритма должна осуществляться через три месяца после проведенной реваскуляризации (адекватное время для восстановления функции ЛЖ). Профилактическая антиаритмическая терапия не показана.

С полным текстом рекомендаций можно ознакомиться на сайте [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

# Практические рекомендации по профилактике и лечению атеросклероза (2008)

**В** США примерно 75% кардиоваскулярной смертности обусловлено атеросклерозом (АС), а признаки этого заболевания обнаруживаются у 80-90% людей в возрасте 30 лет. Успешное лечение минимизирует риск сердечно-сосудистых событий, функциональных дефектов и смерти, обусловленных АС. Начиная с детского возраста, необходимо мониторировать факторы риска АС, даже у бессимптомных пациентов. В оценке риска важны модифицируемые (артериальное давление [АД], курение, липиды плазмы) и немодифицируемые факторы (возраст, наследственность). Для эффективного лечения клиницистам и пациентам необходимо тесное сотрудничество. Правильная диета, повышение физической активности и отказ от курения позволяют снизить риск у части пациентов до приемлемого уровня. С целью еще большего его снижения прибегают к модификации образа жизни и назначают гиполлипидемическую, гипотензивную фармакотерапию. Главная цель терапии у таких пациентов – снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что лучше всего достигается путем использования ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) (статины). Если терапия статинами в сочетании с немедикаментозными методами не приводит к достижению целевых уровней ЛПНП, то назначают дополнительную терапию (ниацин, фибраты, растительные стиролы, омега-3 жирные кислоты). Антигипертензивная терапия часто требует ступенчатого подбора нескольких лекарств. Для эффективного лечения атеросклероза критически необходима качественная клиническая оценка ситуации, ожидаемых результатов и контакт с пациентом.

АС является причиной 75% всех кардиоваскулярных смертей в США. Факторы, влияющие на риск развития атеросклероза, имеют место в течение всех периодов жизни. Заболевание или его предвестники начинаются еще в детстве, обычно бессимптомно, но с явными патоморфологическими изменениями, и прогрессируют в процессе взросления. В США к достижению 30-летнего возраста АС в той или иной мере развивается у 80-90% мужчин и женщин.

Все люди независимо от пола и расы имеют риск развития АС. Считается, что патологический липидный

профиль является предиктором ишемической болезни сердца (ИБС); 50% населения США независимо от пола и этнической принадлежности имеют повышенные уровни ЛПНП.

АС – естественный исход существующих в течение всей жизни факторов риска, включая гиперхолестеринемию (холестерин > 200 мг/дл). Теоретически у лиц с холестеринемией 70 мг/дл АС не развивается. Около 46% американцев имеют уровень холестерина в крови выше оптимального. Ожирение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), гиподинамия и курение – все эти факторы вносят свой вклад в развитие атеросклеротических изменений при ИБС.

В данной статье приведены краткие практические рекомендации врачам для быстрого определения пациентов с риском развития АС и тактику их лечения. Глоссарий терминов, используемых в этой статье, представлен в таблице 1.

Оценку риска ИБС следует начинать в детском возрасте, так как атеросклеротический процесс начинает развиваться уже в этом периоде. Поэтому следует проявлять осторожность в отношении наличия факторов риска у детей, подростков, анамнез родственников которых отягощен ранним развитием ИБС или дислипидемии, и проводить скрининг на предмет дислипидемии. У лиц с отягощенным семейным анамнезом при наличии индикаторов высокого риска, начиная с подросткового

Таблица 1. Глоссарий терминов

Термин	Определение
АТР III	Рекомендации по проведению лечения гиперхолестеринемии
Фибраты	Класс амфипатических карбоксильных кислот (например, фенофибрат), которые используют для лечения метаболических расстройств, таких как гиперхолестеринемия
Фремингемская шкала риска	Шкала, разработанная по данным исследования FHS, которая оценивает индивидуальный 10-летний сердечно-сосудистый риск, учитывая возраст, пол, холестеринемию, ЛПВП, курение в анамнезе и систолическое АД; при этом разрабатывались разные оценочные шкалы для мужчин и женщин
ЛПНП	Переносят холестерин и ТГ из печени в ткани; повышенный уровень ЛПНП ассоциирован с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний
Ниацин (никотиновая кислота)	Витамин В <sub>3</sub> (используют в лечении дислипидемии)

<sup>1</sup> Department of Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA; and Division of Cardiac Rehabilitation, Legacy Good Samaritan Hospital Northwest Cardiovascular Institute, Portland, Oregon, USA.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

возраста, следует тщательно проводить оценку кардио-васкулярного риска при помощи лабораторных и клинических методов. Обязательным является определение уровня физической активности, курения, ожирения и стрессовых факторов у детей и взрослых.

**Оценка риска****Немодифицируемые факторы риска**

Наличие семейного анамнеза и возраст – немодифицируемые факторы риска атеросклеротических изменений при ИБС. В популяционном мультиэтническом трайле MESA изучалась когорта асимптомных пациентов, и в результате было установлено, что семейный анамнез ранней ИБС у одного из родителей или сиблингов (брат/сестра) является четким предиктором наличия бессимптомного АС. Риск, обусловленный семейным анамнезом, не зависел от наличия других кардиоваскулярных факторов риска.

**Модифицируемые факторы риска**

Модифицируемые факторы риска являются идентичными для мужчин и женщин. Основные из них включают: дислипидемию, АГ, СД, курение, ожирение и гиподинамию. Важно, что наличие даже одного фактора риска (например, СД или семейный анамнез) может обуславливать высокий риск атеросклеротических кардиоваскулярных событий, хотя большинство людей имеют комбинацию таких факторов. Поэтому важной является их модификация. Однако пациенты группы высокого риска (10-летний риск развития коронарной болезни сердца [КБС] – 20%), как правило, распознаются и лечатся врачами первичного звена, а пациенты со средним риском (10-летний риск – 10-19%) часто классифицируются неверно или не получают адекватное лечение. Использование простых оценочных таблиц (например, АНА, АТР III) во время определения целостного кардиоваскулярного риска позволяет увеличить число пациентов группы среднего риска, которые в результате получают адекватное лечение. Такой тест также помогает уменьшить частоту использования неадекватной терапии у пациентов с низкой степенью риска, повышая, таким образом, эффективность распределения ресурсов. Может использоваться в приемном отделении или медицинскими ассистентами перед посещением врача.

**Быстрая оценка пациента**

1. Сбор анамнеза:
  - возраст;
  - курение;
  - степень физической активности;
  - диета;
  - семейный анамнез кардиоваскулярных событий в молодом возрасте;
    - перенесенные или текущие заболевания: СД, АГ, МС.
2. Определить вес, рост, индекс массы тела (ИМТ).
3. Измерить АД.
4. Провести физикальное обследование сердца, легких, аорты и крупных артерий.
5. Пояснить пациенту и его семье важность правильной диеты и физических упражнений.

**Оценка факторов риска**

**Определение липидного профиля натощак.** Согласно рекомендациям программы NCEP, всем пациентам старше 20 лет следует периодически проверяться на предмет дислипидемии.

**Определение липидного профиля натощак**

1. Показатели, ассоциированные с низким риском ИБС:

- общий холестерин < 200 мг/дл;
- ЛПНП < 100 мг/дл;
- ЛПВП ≥ 40 мг/дл;
- ТГ < 150 мг/дл;
- липопротеиды, не включая ЛПВП < 130 мг/дл;
- соотношение общего холестерина и ЛПВП < 3.

2. Методы определения:

- прямые: общий холестерин, ЛПВП и ТГ;
- оценочные:

- ЛПНП = общий холестерин – ЛПВП – ТГ/5\*;

- Липопротеиды, не включая ЛПВП = общий холестерин – ЛПВП.

Для преобразования:

1 мг/дл холестерина = 0,02586 ммоль/л;

1 мг/дл ТГ = 0,01129 ммоль/л.

Примечание: \* – для типичных ТГ < 200-400 мг/дл; для пациентов с гипертриглицеридемией необходимы другие методы оценки. Адаптировано из JAMA.

Повышение уровня холестерина у лиц молодого возраста является четким предиктором преждевременной ИБС. Липидный профиль следует определять у детей и подростков, которые страдают ожирением или родственники которых имеют атеросклеротическую ИБС либо гиперхолестеринемию.

Пациенты с относительно низким уровнем ЛПНП, но имеющие другие факторы риска, имеют такой же благоприятный эффект от снижения ЛПНП, как и те, у кого уровни ЛПНП существенно выше. Так, авторы исследования HPS предположили, что снижение уровня холестерина ниже целевого обеспечивает дополнительный благоприятный эффект у пациентов группы высокого риска.

До инициации гиполлипидемической терапии следует исключить вторичные причины гиперхолестеринемии, такие как гипотиреоз, неконтролируемый СД, хроническую почечную или печеночную недостаточность, использование стероидов и др.

**Оценка наличия АГ.** Пациенты, страдающие АГ (≥ 140/90 мм рт. ст.), имеют повышенный риск ИБС. У пациентов с нормальным повышенным АД даже небольшое его снижение (-6/-3 мм рт. ст.) уменьшает риск инсульта, сердечной недостаточности и относительный риск основных кардиоваскулярных событий вне зависимости от вида гипотензивной терапии. Пациенты с АГ либо с нормотонзией, достигаемой приемом гипотензивных препаратов (леченная АГ), имеют повышенный риск; им необходима интенсификация гиполлипидемической терапии.

**Сахарный диабет.** Пациенты с СД имеют высокий риск кардиоваскулярных событий. Сердечно-сосудистый риск у пациента с неосложненным СД аналогичен таковому у человека, перенесшего инфаркт миокарда. При СД 2-го типа, являющийся наиболее частой формой, сердечно-сосудистый риск повышен в 3 раза.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

Таблиця 2. Клиническое определение МС

Фактор риска	Определяемый уровень
Большая окружность талии	≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 у женщин
Повышенный уровень ТГ	≥ 150 мг/дл
Пониженный уровень ЛПВП	< 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин
Повышенное АД	≥ 130/85 мм рт. ст.
Высокая гликемия натощак	≥ 100 мг/дл

Примечания: МС диагностируется в случае, если у пациента имеются 3 перечисленных фактора или более.

Для конвертации: 1 мг/дл холестерина = 0,02586 ммоль/л, 1 мг/дл ТГ = 0,01129 ммоль/л, 1 мг/дл глюкозы = 0,05551 ммоль/л.

Скрининг на предмет СД путем оценки гликемии натощак следует проводить всем пациентам старше 45 лет и молодым, которые имеют факторы риска, например ожирение. Гликемия натощак > 100 мг/дл является патологической, а если показатель превышает 126 мг/дл, то речь идет о предварительном диагнозе «сахарный диабет». Пациентам с нарушенной гликемией натощак необходимо выполнять глюкозо-толерантный тест. Значимость выявления нарушения уровня гликемии состоит в том, что это позволяет модифицировать образ жизни и замедлить прогрессирование СД 2-го типа. Пациентам, которым был установлен диагноз «сахарный диабет», каждые три месяца следует определять уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>); (целевой уровень этого показателя составляет < 7%).

**Метаболический синдром** характеризуется ожирением, атерогенной дислипидемией (повышен уровень ТГ, снижен уровень ЛПВП), АГ, инсулинорезистентностью, воспалительными и протромботическими состояниями (табл. 2).

Сосуществуя, эти факторы повышают кардиоваскулярный риск независимо от уровня ЛПНП. Пациенты, страдающие ИБС и МС, имеют более высокий риск основных кардиоваскулярных событий, чем те пациенты с ИБС, которые не имеют МС. Снижение массы тела и повышение физической активности – первоочередные меры в лечении МС. Они уменьшают негативное влияние других факторов риска. Методы оценки начального риска представлены ниже.

**Новые и развивающиеся идентификаторы риска**

Для определения интенсивности терапии у пациентов с умеренным риском используют ряд тестов:

## 1. Визуализация:

- выраженность петрификации коронарных артерий (определяется при КТ; коррелирует с количеством бляшек; может быть предиктором ИБС у бессимптомных пациентов; дороговизна и редкое использование; не изменяется при лечении);
- измерение толщины комплекса интима-медиа (используют ультразвук; показатель применяют в исследованиях для оценки прогрессирования АС; полезен в оценке пациентов с умеренным риском).

## 2. Клинические биомаркеры:

- определение С-реактивного протеина (СРП) – маркера воспаления; является независимым фактором риска АС/КВЗ; уменьшается при статинотерапии; в исследовании JUPITER у мужчин в возрасте до 50 и женщин до 60 лет с уровнем ЛПНП < 130 мг/дл и СРП ≥ 2 мг/л было показано существенное снижение риска при первичной статинопрофилактике).

**Коммуникация врача с пациентом**

Существенным аспектом лечения пациентов с повышенным риском кардиоваскулярных событий является необходимость убедить их в наличии факторов риска и необходимости борьбы с ними (первичная профилактика).

**Повышение мотивации пациента**

1. Определить биохимические показатели, липиды и глюкозу натощак до визита к врачу.
2. Предложить консультацию диетолога.
3. Предложить список программ физической подготовки.
4. Предложить пациенту отказаться от курения, принять участие в программе по борьбе с курением.
5. Установить цели терапевтической модификации образа жизни.
6. Средний медицинский персонал должен регулярно по телефону справляться о состоянии пациента.
7. Взаимодействие со страховой компанией.
8. Дать пациенту информацию о социальных и сетевых ресурсах касательно проблем похудения, отказа от курения и активного образа жизни.
9. Назначить регулярные повторные визиты и установить временные рамки для достижения поставленных задач.

Чтобы побороть скептицизм в отношении способов профилактики, врачу нужно подчеркнуть, что изменение образа жизни и некоторые медикаменты снижают или полностью элиминируют факторы риска, замедляют прогрессирование атеросклероза. В некоторых случаях для установления «терапевтического партнерства» с целью долгосрочного влияния на здоровье пациента полезно определить четкие цели и стратифицировать их важность. Следует позволять пациентам самим расставлять приоритеты и выбирать конкретные цели; это может помочь преодолеть преграды в лечении. Такой подход может восстановить контроль над пациентом, стимулировать его к самостоятельной заботе о себе и снизить фрустрацию врача, которая обычно имеется при лечении пациентов с множественными сочетанными факторами риска.

**Определение целей и приоритетов первичной профилактики**

1. Трехмесячная терапевтическая диета:
  - оценка липидного профиля, АД и веса;
  - при необходимости повысить физическую активность.
2. Шестимесячная диета и упражнения:
  - оценка липидного профиля, АД и общего риска;
  - при необходимости – модификация диеты, упражнений и/или фармакологическая терапия;
  - переоценка целей и определения плана долгосрочного поддержания полученных позитивных результатов.
3. Ежегодно:
  - пересмотр липидного профиля и других индикаторов риска;
  - контроль над тем, чтобы пациент придерживался диеты, уровня физической активности, выполнял все назначения, контролировал вес;
  - обсуждение каких-либо новых достижений и изменений в рекомендациях и целях.

### Назначение липидной терапии

Цель первичной профилактики АС – избежать кардио-васкулярного события у бессимптомного пациента. Лечение должно быть индивидуализировано, и первыми шагами к успеху является четкое определение риска развития сердечно-сосудистого заболевания, связанного с АС.

Первичная профилактика включает как популяционные, так и клинические подходы. При этом врач общей практики служит связующим звеном между широкомасштабными общественными мерами (кампании по борьбе с курением, рекомендации по снижению массы тела и др.) и идентификацией отдельных пациентов, среди которых модификация факторов риска в их конкретной ситуации была бы эффективной. Снижение уровня ЛПНП является первоочередной целью как долго-, так и краткосрочной первичной профилактики атеросклеротических кардиоваскулярных событий.

### Терапевтическое изменение образа жизни

Является терапией первой линии для снижения уровня ЛПНП у лиц с высоким риском атеросклеротических кардиоваскулярных событий. Всем пациентам независимо от степени риска следует рекомендовать придерживаться диеты с низким содержанием холестерина, повышать физическую активность и отказаться от курения.

#### Модификация образа жизни

1. Отказаться от курения.
2. Употребление холестерина < 200 мг/день.
3. Придерживаться здоровой диеты.
4. Повысить физическую активность.

С помощью диеты лимитируют содержание жиров (как их отдельных подтипов, так и жиров в целом), углеводов и белков. Суточное потребление холестерина не должно превышать 200 мг. Рекомендации касательно физической активности постоянно изменяются, однако необходимо хотя бы 30 минут аэробной активности 5-6 раз в неделю. Если изначально пациент не способен перенести такие изменения, то к ним нужно идти постепенно.

К сожалению, многие пациенты не могут достичь поставленных целей лишь при помощи модификации образа жизни. Некоторым придерживаться пищевых ограничений помогает консультация диетолога. Пациентам, которые все же не достигли целевых уровней, назначают липидснижающую терапию. Нужно последовательно предпринимать меры для лечения МС, интенсифицировать похудение и физическую активность. Тем пациентам, которые имеют риск кардиоваскулярного события (риск по Фремингемской шкале > 10%), следует в неотложном порядке принять меры с целью контроля АД, гликемии и липидемии.

Липидснижающую терапию следует применять у пациентов, которые не достигли первичных профилактических целей путем модификации образа жизни, а также у пациентов высокого риска, и для вторичной профилактики. Согласно данным исследований, рекомендованный целевой уровень ЛПНП для пациентов группы высокого риска, которые нуждаются во вторичной профилактике, составляет < 70 мг/дл. Факторы, требующие интенсификации терапии, включают наличие кардиоваскулярного заболевания (КВЗ)

в сочетании с какими-либо из следующих состояний: СД, множественные или тяжело протекающие или неконтролируемые факторы риска, МС или его компоненты, острые коронарные синдромы. Первый шаг – определить адекватную схему лечения в соответствии с потребностью интенсификации терапии для выявленных факторов риска.

#### Факторы, модифицирующие целевые уровни ЛПНП

1. Возраст (> 45 для мужчин и ≥ 50 для женщин).
2. Семейный анамнез КВЗ в молодом возрасте.
3. Курение.
4. СД.
5. Низкий уровень ЛПВП.
6. АГ или нормотензия на фоне приема гипотензивной терапии.

Первичной целью следует считать ЛПНП, вторичной – ЛПВП, ТГ, кроме тех ситуаций, когда уровни ТГ крайне высоки. Лица пожилого возраста должны получать такую же липидснижающую терапию, как и более молодые. Данные касательно оценки риска у женщин и их лечения приведены ниже.

#### Оценка риска у женщин

1. Модификация факторов риска полезна и мужчинам, и женщинам.
2. В целом, у женщин сердечные события манифестируют на 10 лет позже, чем у мужчин.
3. При оценке риска по Фремингемской шкале он может быть занижен, потому что семейный анамнез у женщин не учитывается в полном объеме.
4. Шкала риска Рейнольдса создана для оценки риска у женщин.
5. Национальные кампании, такие как Go Red for Women ([www.goredforwomen.org](http://www.goredforwomen.org)), предлагают возможности для оценки риска и лечения для женщин.

#### Специальные меры для пациентов с СД и МС

Пациенты с СД часто имеют низкий уровень ЛПВП и высокий ТГ – атерогенез-активирующий паттерн профиля, который часто является частью совокупности проявлений и симптомов МС. Обычно без проблем выполняется расчет уровня ЛПНП, но при высоком уровне ТГ такие калькуляции бывают неточными. Холестерин неЛПВП является более точным показателем для оценки риска у пациентов с высоким уровнем ТГ. Согласно рекомендациям NCEP, целевой уровень холестерина неЛПВП на 30 мг/дл выше, чем таковой для ЛПВП. Снижение общего уровня ЛПНП у пациентов с СД существенно (на 22%) уменьшает риск сосудистых событий. Риск при СД 2-го типа эквивалентный, поэтому резонансным является лечение статинами всех пациентов с СД.

#### Липидснижающая терапия

Краткие сведения о медикаментах, зарегистрированных на сегодня в США, представлены в таблице 3.

**Статины.** Являются наиболее эффективными, безопасными средствами для снижения ЛПНП и считаются препаратами выбора. В зависимости от конкретного используемого препарата и его дозы следует ожидать уменьшения уровня ЛПНП до 55%, ТГ – до 30% и повышения ЛПВП

Таблиця 3. Препарати с утвержденими показаннями к применению (США)

Препарат	Показания
Розувастатин	Вспомогательная терапия в сочетании с диетой, направленная на замедление прогрессирования АС у взрослых. Является частью терапевтической стратегии по снижению общего холестерина и ЛПНП до целевых уровней
Флувастатин	Назначают с целью замедления прогрессирования коронарного атеросклероза у пациентов с КБС, как часть липидснижающей терапии
Ловастатин	Те же, что и для флувастатина
Правастатин	Пациенты с явной КБС. Назначают с целью замедлить прогрессирование коронарного АС
Ниацин	В комбинации с веществами, связывающими желчные кислоты, с целью замедлить прогрессирование или потенцировать регрессию АС у пациентов с КБС и гиперхолестеринемией в анамнезе

до 15%. Статины отличаются по своей эффективности улучшать липидный профиль. В разной степени снижают уровни ТГ и повышают ЛПВП в зависимости от дозы и конкретного препарата.

Статины обеспечивают больший абсолютный эффект у лиц с высоким риском, но относительное снижение риска является одинаковым при любых его уровнях. В исследовании AFCAPS/TexCAPS установлено, что снижение уровня ЛПНП способствует значительному уменьшению кардиоваскулярного риска, даже у лиц с предельно допустимыми нормальными показателями.

Наиболее существенными для врачей и пациентов остаются вопросы, касающиеся печеночных осложнений статинотерапии. Члены ассоциации NLA провели обзор данных о влиянии статинов на функцию печени и пришли к выводу, что наиболее существенным моментом является не то, насколько эти препараты повышают уровень АЛТ/АСТ, а приводят ли они к серьезному расстройству функции печени или ее недостаточности. Авторы заключили, что такие расстройства встречаются исключительно редко, и более того – с одинаковой частотой у пациентов, принимающих статины, и в общей популяции. Это означает, что либо не существует связи между приемом статинов и печеночной недостаточностью, либо печеночная недостаточность является редкой реакцией, протекающей по типу идиосинкразии.

В настоящее время при инициации терапии статинами рекомендуется периодически оценивать функцию печени. Более того, следует давать инструкции пациентам касательно вероятных симптомов серьезной дисфункции печени. Печеночные тесты проводят два раза в год (в том числе определение липидемии натошак), однако они не способны выявить печеночную недостаточность, обусловленную идиосинкразией. С другой стороны, они могут стимулировать пациента придерживаться режима лечения, регулярно напоминая о целевых уровнях липидов.

Статины хорошо переносятся взрослыми людьми, при этом риск снижается аналогичным образом, как и у более молодых пациентов.

Назначая статин, врачу следует подбирать дозы, достаточные для достижения целевой липидемии, при этом может потребоваться снижение уровня на 30–40% от исходного. Для достижения целевого уровня может быть необходимо титрование дозы, что зависит от выбранного статина и стартовой дозы. Поэтому следует предупреждать пациента о том, что выбранной дозы может быть недостаточно для достижения поставленной цели, и что может

### Статины и функция печени

1. При рутинной оценке пациентов, которым предполагается назначение статинов, следует определить уровни трансаминаз. Если они повышены, то необходимо определить этиологию этого процесса.

2. Определять уровни трансаминаз следует до начала и через 12 недель после инициации терапии, а также при увеличении дозы и затем периодически повторять тест.

3. Врач должен предупредить пациента о возможных симптомах гепатотоксичности (желтуха, недомогание, слабость и утомляемость, вялость и др.). Клинические признаки включают желтуху, гепатомегалию, повышенные непрямого билирубина и протромбинового времени (причем в большей степени, чем повышение уровня билирубина).

4. Тест, позволяющий оценить степень поражения печени, – определение фракционированного билирубина. Он является более чувствительным, чем трансаминазы.

5. Если имеются признаки гепатотоксичности, то следует отменить статин и определить этиологию. При необходимости направить пациента к гастроэнтерологу или гематологу.

6. Если был выявлен бессимптомный подъем трансаминаз (в 1–3 раза выше предела нормы), то статин отменять не следует.

7. Если определяется бессимптомное изолированное повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза выше нормы, то следует повторить тест и исключить другие причины такого повышения. Затем, основываясь на клиническом мышлении, решить вопрос о продлении терапии, отказа от нее или изменении дозы.

8. Пациенты с хроническим заболеванием печени, неалкогольной жировой болезнью печени или неалкогольным стеатогепатитом могут безопасно принимать статины.

потребоваться ее увеличение. В таких случаях нужно подбодрить пациента, избавив его от чувства неудачи по причине недостигнутой цели. Подбор статина, который будет способствовать достижению цели, также стимулирует пациента выполнять назначения. Эффект следует оценивать через 6 недель после инициации терапии, он редко усиливается после этого срока. Оценка липидемии и функции печени каждые 6 месяцев убеждает пациента в важности предпринимаемой интервенции.

**Эзетимиб.** Может применяться как вспомогательная терапия у пациентов, которые не переносят статины. Комбинация препарата со статином позволит еще больше снизить уровень ЛПНП. Тем не менее, проспективные рандомизированные исследования, которые позволили бы выяснить, обеспечивается ли дальнейшее снижение риска такой комбинацией, еще не завершены. Данные проспективного исследования, в котором наблюдали за суррогатным маркером у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, не выявили дополнительной пользы комбинированной терапии.

### Вспомогательная липидснижающая терапия

**Эйкозапентаеновая кислота** из рыбьего жира (ЭПК). Пищевые добавки, содержащие длинноцепочечную



## РЕКОМЕНДАЦІЇ

омега-3 ЭПК, в дозе 3 г/сут уменьшают уровень ТГ на 30%. Существуют данные о том, что добавки, содержащие омега-3 кислоты, уменьшают риск развития АС. Благоприятные эффекты этих кислот включают уменьшение сывороточных ТГ, риска внезапной сердечной смерти и смерти от всех причин; умеренное снижение АД и уменьшение риска воспаления, тромбоза. Поэтому омега-3 кислоты могут применяться в комбинации со статинами у пациентов с повышенным уровнем ТГ и ЛПНП. Комбинация статина и ЭПК в низкой дозе (1,8 мг/день) уменьшает частоту коронарных событий по сравнению с монотерапией статином. Если пациент жалуется на рыбный привкус, то следует охладить капсулы или поменять используемый бренд на аналогичный.

**Ниацин** (никотиновая кислота). Лечение ниацином в обычной дозе 1-2 г/день имеет благоприятное влияние на ТГ, ЛПНП и ЛПВП. Сообщается об уменьшении ТГ на 50% и ЛПНП на 25% как для лекарственных форм с относительно быстрым высвобождением (кристаллические), так и для пролонгированных. Побочные эффекты могут ограничивать длительное применение ниацина. Наиболее частыми из них являются приливы крови к голове и эритема. Приливы эффективно купируют аспирином или другими нестероидными противовоспалительными средствами, которые принимают с небольшой порцией пищи за полчаса до приема ниацина. Полезным является крайне медленное титрование для подбора адекватной дозы. Сообщалось о гастроинтестинальных симптомах и других серьезных побочных эффектах при приеме ниацина. Высокие дозы могут негативно влиять на контроль гликемии у пациентов с СД 2-го типа. Терапия ниацином или его комбинация со статином (если уровень ЛПНП высокий) является терапевтической опцией в лечении пациентов с атерогенной дислипидемией.

**Фибраты** являются наиболее подходящей терапией для лиц с очень высоким уровнем ТГ и как вспомогательные средства в случаях, когда при терапии статинами уровень ТГ еще остается высоким. Их основные побочные эффекты — гастроинтестинальные расстройства и, вероятно, усиление образования камней в желчном пузыре. Фенофибрат в меньшей степени, чем гемфиброзил, влияет на лекарственные взаимодействия.

**Другие методы лечения.** Пищевые добавки, фитопрепараты и альтернативное лечение популярны среди пациентов, которые не хотят лечиться классическими лекарствами, но эффективность этих средств сомнительна. Данные о результатах таких интервенций неубедительны, и в настоящее время использование упомянутых средств с целью профилактики АС не рекомендуется.

Продукты питания (например, маргарин), в которые добавляют растительные станола и стиролы, способствуют еще большему уменьшению уровня ЛПНП. Метаанализ 41 исследования показал, что добавление в рацион станолов или стиролов приводит к снижению ЛПНП на 10%. Добавление растительных эстеров станола в маргарин — первый пример продукта питания, который способствует снижению ЛПНП.

В исследовании WHS не выявлено каких-либо эффектов витамина Е в отношении профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых событий. Недавний

метаанализ антиоксидантов как средств первичной и вторичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых событий показал, что витамин Е повышает общую смертность.

Другим пищевым продуктом, который часто применяется пациентами с предполагаемой сердечно-сосудистой патологией, является чеснок. Рандомизированное клиническое исследование, в котором изучалось влияние сырого чеснока и его коммерческих лекарственных форм (пищевых добавок) на липидный профиль, не выявило какого-либо благоприятного эффекта упомянутых препаратов.

В настоящее время нет данных, которые оправдывали бы добавление коэнзима Q10 к статинотерапии.

**Выводы**

1. АС протекает пожизненно; интервенция помогает существенно уменьшить риск сердечно-сосудистой смертности и инвалидизации.

2. Факторы риска АС являются предикторами риска сердечно-сосудистых событий.

3. Первичная профилактика подразумевает идентификацию и модификацию факторов риска:

- немодифицируемые факторы риска (возраст, семейный анамнез и др.) являются частью глобальной оценки риска;

- следует влиять на все факторы риска с тем, чтобы достигнуть контроля АД, способствовать отказу от курения, бороться с ожирением, пропагандировать здоровый образ жизни и поддержание допустимой липидемии;

- стимуляция и интенсификация терапевтического изменения образа жизни, например путем уменьшения количества жиров в диете, повышения физической активности и др.;

- определение пациентов, которые имеют умеренный или высокий риск и могут испытывать благоприятные эффекты от медикаментозной терапии.

4. Статины — препараты первой линии для снижения ЛПНП с целью первичной и вторичной профилактики.

5. Ниацин, фибраты, растительные станола и стиролы, омега-3 жирные кислоты могут быть подходящими добавочными препаратами у некоторых пациентов.

6. Необходимо оценивать глобальный риск, чтобы идентифицировать пациентов, имеющих долгосрочный риск развития атеросклероза и требующих первичной профилактики:

- коррекция «нелипидных» факторов, таких как вес, диета и уровень физической активности;

- определять сывороточный уровень холестерина в возрасте 20 лет, повторяя каждые несколько лет;

- корригировать повышенный уровень ЛПНП даже при отсутствии других факторов риска;

- начинать следует с терапевтической модификации образа жизни, а затем применять фармакологическое лечение, если необходимо;

- следует помнить об аддитивном эффекте факторов риска;

- в лечении пациентов с умеренным риском крайне важным является клиническое мышление.

*Печатается в сокращении.*

*Статья впервые опубликована в журнале The American Journal of Medicine, 2009, 122, 38-50.*

# Ишемический инсульт в молодом возрасте\*

**Ч**астота ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте (до 45 лет) среди инсультов у лиц всех возрастных категорий составляет 5-10% [27, 28]. Актуальность и сложность проблемы ИИ у пациентов молодого возраста обусловлены недостаточной изученностью вопроса, малым знакомством с ним неврологов, сложностью медицинских и диагностических аспектов, отличием причин инсульта от таковых в старших возрастных группах и изменением их структуры по сравнению с серединой прошлого века, когда инсульт чаще всего был осложнением ревматизма (проблема которого была успешно решена), а также социально-экономическими факторами, сопряженными с работоспособным возрастом пациентов.

Наиболее частой причиной ИИ у пациентов молодого возраста, по нашим данным, является спонтанное расслаивающее кровоизлияние в стенку церебральных артерий (интрамуральное кровоизлияние — ИМК). В зарубежной литературе оно обозначается как диссекция [4, 7-10]. По данным популяционного исследования, проведенного в США, отмечается ежегодный рост частоты диссекций экстракраниальных артерий в среднем на 2,6 в расчете на 100 тыс. населения [29].

Диссекция (dissecans, лат. — расслаивающий, проникающий между) представляет собой расслоение артериальной стенки, обусловленное проникновением в нее крови из артериального русла через разрыв интимы экстра- или интракраниальных артерий. Формирующееся расслоение, пролабирующее в просвет артерии, приводит к ее стенозу, а иногда и окклюзии, следствием чего является ухудшение кровоснабжения головного мозга. Распространение ИМК в сторону наружной оболочки сосудистой стенки (адвентиции) приводит к аневризматическому расширению артерии, которое может служить источником субарахноидального кровоизлияния. Диссекция развивается как в системе сонных, так и позвоночных артерий (ПА), причем она может вовлекать как экстракраниальный, так и интракраниальный уровни либо одновременно оба этих отдела. Изолированная интракраниальная диссекция чаще всего развивается в средней мозговой (СМА), реже — в задней мозговой или основной артериях (ОА) [4]. Иногда наблюдается сочетанное поражение артерий каротидной и вертебрально-базилярной систем [33].

Основной причиной, предрасполагающей к разрыву интимы и спонтанной диссекции, является дисплазия артериальной стенки [8, 17]. Присоединение дополнительных провоцирующих факторов, таких как резкое движение головы, ее неудобное положение, обычно легкие травма головы и шеи, не сопровождающиеся утратой сознания, могут вызывать разрыв интимы и формирование ИМК. К другим провоцирующим факторам относятся алкоголь, контрацептивы, инфекция.

Диссекция может приводить к ИИ или преходящему нарушению мозгового кровообращения (НМК), что зависит от темпа нарастания окклюзирующего процесса в артерии и степени формирующегося стеноза. Характерным клиническим проявлением диссекции, наблюдающимся в 80% случаев, служит сочетание симптомов очаговой ишемии головного мозга (очаговая неврологическая симптоматика) и головной/шейной боли, возникающей, как правило, на стороне диссекции. Боль предшествует очаговым неврологическим симптомам на несколько часов или дней, реже они возникают одновременно. Ее патофизиологической основой является раздражение чувствительных рецепторов артериальной стенки развивающейся в ней гематомой. Длительность временного интервала между возникновением боли и появлением симптомов очаговой ишемии головного мозга, очевидно, отражает время, необходимое для формирования гемодинамически значимого стеноза или окклюзии. Течение ИИ при диссекции в большинстве случаев благоприятное, с полным или хорошим восстановлением неврологического дефицита почти в 3/4 случаев. Летальный исход наблюдается редко, по нашим данным, в 2% случаев, происходит при обширных инфарктах мозга, обусловленных распространением диссекции с интракраниального отдела внутренней сонной артерии (ВСА) на среднюю и переднюю мозговые артерии (ПМА), либо при обширных инфарктах ствола, вызванных окклюзией интракраниального отдела ПА и ОА.

Большое значение в диагностике диссекции наряду с клиническими данными имеет церебральная ангиография. «Золотым стандартом» служит цифровая субтракционная ангиография, последнее время большое значение придается неинвазивной магнитно-резонансной и компьютерно-томографической ангиографии [32]. Результаты ангиографии зависят от сроков проведения исследования, так как диссекция представляет собой

\* Труды I Национального конгресса «Кардионеврология», Москва, 2008.

динамический процесс, включающий формирование интрамуральной гематомы, а затем ее организацию, часто с частичным или полным восстановлением истинного просвета артерии. Типичными ангиографическими признаками в остром или раннем подостром периодах диссекции ВСА и ПА являются равномерный, лентообразный либо протяженный, неравномерный стеноз артерии, имеющий вид четок или нитки «бус». Они обусловлены значительной протяженностью ИМК по длине артерии. Реже обнаруживаются двойной просвет (истинный и ложный, формирующийся в стенке артерии, когда скопившаяся в ней кровь пенетрирует интиму дистальнее первичного разрыва), окклюзия, псевдоаневризмы. Характерным признаком окклюзии ВСА, обусловленной диссекцией, является ее расположение на 1–2 см выше устья с конусообразным предокклюзионным расширением артерии («симптом свечи»). В большинстве случаев нарушение проходимости по артерии, обусловленное диссекцией, постепенно, на протяжении 2–3 месяцев или более уменьшается или даже исчезает [4]. При острой диссекции СМА ангиография обнаруживает окклюзию или неравномерный стеноз, которые постепенно, как показывают повторные исследования, частично или полностью регрессируют [9]. Большое диагностическое значение имеет магнитно-резонансная томография (МРТ) головы и шеи в аксиальной проекции. Часто она обнаруживает гематому в стенке артерии (в типичных случаях – полулунная форма зоны измененного сигнала), которая лучше всего выявляется в течение первых двух месяцев заболевания, начиная со 2-й недели [26]. К патогномичным признакам относятся и увеличение диаметра артерии, обусловленное ИМК (косвенный признак диссекции) [4].

Дифференциальный диагноз диссекции проводится с внутрисосудистым тромбозом, поскольку именно им обычно объясняют окклюдированный процесс, выявляемый при ангиографии. Гистологическое исследование артерий мозга в случаях, завершившихся летальным исходом, показывает, что причиной окклюзии служит интрамуральная гематома, а не внутрисосудистый тромбоз [17, 18, 21]. При дифференциальном диагнозе важна комплексная оценка клинико-лабораторных данных: развитие инсульта у практически здоровых людей молодого возраста, не имеющих признаков тромбофилии, васкулита, атеросклероза, наличие связи с определенными провоцирующими факторами (травма, резкое движение головой, прием алкоголя), частое присутствие у больных признаков слабости соединительной ткани (плоскостопие, сколиоз, гиперфлексия в суставах, пролапс митрального клапана) и артериальной гипотонии.

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой аутоиммунное невоспалительное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются артериальные и венозные тромбозы различной локализации и невынашивание беременности, чаще всего связанное с тромбозом артерий плаценты, а иммунологическим маркером – выработка антифосфолипидных антител (аФЛ). Дополнительные клинические и лабораторные проявления, имеющиеся у части больных, но не входящие в международные диагностические критерии АФС, включают цитопению, ливедо, почечный синдром, поражение клапанов сердца (выявляемое при эхокардиографии

и клинически обычно асимптомное), хронические язвы ног, различные неврологические нарушения, не связанные с тромбозами, и некоторые другие [30]. Иммунологические проявления, без которых невозможна диагностика АФС, представлены выработкой аФЛ, уникальной особенностью которых является вмешательство в различные звенья коагуляционного каскада, взаимодействие с эндотелием, тромбоцитами, моноцитами, следствием чего служит прокоагулянтное состояние. Среди гетерогенной группы аФЛ в клинике чаще всего исследуются антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт [1, 16].

Различают первичный АФС, который не сочетается с какими-либо известными аутоиммунными заболеваниями, и вторичный АФС, чаще всего развивающийся при системной красной волчанке.

Ишемические НМК при первичном АФС представлены инсультами и преходящими НМК [5, 6]. Инсульты при АФС имеют ряд характерных особенностей, к которым относятся:

- более частое развитие у женщин;
- связь с поражением интрацеребральных, а не магистральных артерий головы;
- хороший регресс очаговых неврологических симптомов, особенно после первого инсульта (почти в 2/3 случаев), что обусловлено преимущественно средними или небольшими размерами инфарктов мозга;
- склонность к рецидивам при отсутствии вторичной профилактики непрямыми антикоагулянтами и аспирином (49%).

Хотя у части больных с АФС имеется поражение клапанов сердца, основным механизмом развития НМК служит тромбоз артерий мозга «*in situ*» а не кардиогенная эмболия [11]. Большое значение в диагностике АФС как причины ИИ имеет наличие у больных системных проявлений АФС: периферических венозных тромбозов (14–46%) и осложненного акушерского анамнеза (внутриутробная гибель плода, выкидыши, спонтанные аборт) (60–80%). Эти проявления имелись почти у 3/4 наших больных, причем в 60% случаев они предшествовали первому НМК. Следует еще раз подчеркнуть, что диагностика АФС как причины ИИ у пациентов молодого возраста невозможна без обнаружения высоких или умеренно повышенных титров антител к кардиолипину изоэтипа G или/и волчаночного антикоагулянта умеренной или высокой активности [1, 16].

В рамках первичного АФС в качестве самостоятельной нозологической единицы выделяется синдром Снеддона, носящий имя английского дерматолога, впервые описавшего его в 1965 г. [34]. Синдром характеризуется сочетанием цереброваскулярных нарушений и распространенного ливедо на коже при отсутствии признаков диффузных заболеваний соединительной ткани. Другие клинические проявления аналогичны таковым при АФС и включают системные тромбозы, невынашивание беременности, цитопению, почечный синдром и др. Отличительной особенностью синдрома Снеддона от других случаев АФС с цереброваскулярными нарушениями, но без ливедо является более частое развитие повторных инсультов, сосудистой деменции, поражения почек и клапанов сердца. Вместе с тем, аФЛ выявляются не у всех больных синдромом Снеддона, в связи с чем иммунологически негативные случаи рассматриваются

в рамках вероятного АФС [12, 13]. Профилактика повторных НМК при АФС включает постоянный прием непрямых антикоагулянтов и антиагрегантов.

При вторичном АФС, чаще всего встречающемся при системной красной волчанке, именно ассоциирующаяся с выработкой аФЛ коагулопатия, а не васкулит является основной причиной ишемических НМК.

Одной из причин ИИ в молодом возрасте являются кардиогенные эмболии. Их источником служат тромботические наложения на клапанах сердца (при врожденных и приобретенных пороках сердца, эндокардитах, протезированных клапанах в условиях недостаточной антикоагулянтной терапии), пристеночные тромбы в камерах сердца при аритмиях, аневризме межпредсердной перегородки, дилатационной кардиомиопатии, остром инфаркте миокарда, дефектах межжелудочковой или межпредсердной перегородок с развитием парадоксальных эмболий, интракардиальные опухоли (миксомы, рабдомиомы). Для ИИ, обусловленного кардиогенной эмболией, характерно острое, внезапное развитие очаговой неврологической симптоматики обычно во время активного бодрствования больного, наличие геморрагического компонента в области инфаркта, как правило, клинически протекающего асимптомно и обнаруживаемого только при нейровизуализационном исследовании.

Генез ИИ после обусловленного разрывом аневризмы субарахноидального кровоизлияния тесно связан с вазоспазмом. Вазоспазм с клиническими признаками ишемии мозга развивается у 65% больных с разрывом артериальной аневризмы сосудов мозга, чаще всего при тяжелых, повторных кровоизлияниях. Клинические признаки ИИ обычно возникают на 7-9 день. Основным средством профилактики и лечения является введение блокатора кальциевых каналов нимотопа.

*Мигрень* является нечастой причиной ИИ у больных молодого возраста. Обычно ею страдают женщины. Инсульт развивается на фоне затянувшегося приступа мигрени, чаще всего с аурой, и происходит, как правило, в бассейне задней мозговой артерии. При дифференциальном диагнозе необходимо исключить другие причины ИИ, протекающего с мигреноподобными головными болями.

Причиной ИИ в молодом возрасте могут быть *васкулиты* при различных инфекционных заболеваниях – сифилисе (менингovasкулярный сифилис), туберкулезе, герпетической инфекции, ветряной оспе, при поражении вирусом иммунодефицита человека, при микотических поражениях, нейроборрелиозе, диффузных заболеваниях соединительной ткани. Распознавание этих причин связано с диагностикой основного заболевания, наличие которого у больного к моменту развития у него НМК чаще всего бывает уже известно. Кроме того, большое значение имеет серологическое исследование, включая обнаружение ДНК-предполагаемого вирусного возбудителя в спинномозговой жидкости с помощью полимеразной цепной реакции. Ангиографическое исследование может обнаруживать локальные или распространенные сужения интрацеребральных артерий, чередующиеся с участками расширения. При поражении артерий небольшого диаметра изменения при церебральной ангиографии могут не визуализироваться. Непосредственной причиной инфаркта мозга при васкулите

служит окклюзирующий процесс, обусловленный воспалительными изменениями в стенке артерии и сопутствующим тромбозом. Наряду с этим, васкулит интракраниальных артерий может приводить к диссекции, которая в этой ситуации становится непосредственной причиной инфаркта мозга [19, 31].

Редкой причиной ИИ служит *болезнь мойамойа* – хроническая невоспалительная окклюзирующая интракраниальная васкулопатия неизвестной этиологии. Она характеризуется постепенно нарастающей двухсторонней окклюзией ВСА. В ответ на окклюзирующий процесс развивается сеть коллатеральных сосудов на основании мозга, а также его поверхности. Стенка этих коллатеральных артерий тонкая и неполноценная, в связи с чем они являются источником развивающихся у больных кровоизлияний. Чаще всего заболевают дети и молодые женщины (в первые три десятилетия жизни). В 7% случаев имеется наследственная отягощенность.

Клинически болезнь мойамойа проявляется не только ишемическими, но и геморрагическими инсультами – субарахноидальными, паренхиматозными, вентрикулярными кровоизлияниями из коллатеральной сети сосудов, имеющих неполноценную стенку. Первыми обычно развиваются ишемические НМК. Их причина – нарастающий интракраниальный стеноз обеих ВСА. Чаще всего заболевание проявляется в 5-10 лет, хотя описаны случаи его дебюта в возрасте от 1 года до 50 лет. ИИ нередко рецидивируют. Инфаркты мозга располагаются, как правило, в зонах смежного кровообращения. Иногда инсульт развивается на фоне системного снижения артериального давления, что ухудшает кровоснабжение мозга в условиях стенозированной или закупоренной ВСА. Другие клинические проявления включают эпилептические припадки, возникающие у 25% детей обычно во время плача, и, примерно, у 5% взрослых. Их причиной является ишемия коры головного мозга. Нередким клиническим проявлением являются головные боли, напоминающие мигренозные. В течение какого-то периода времени они могут быть единственным неврологическим проявлением заболевания.

В диагностике болезни мойамойа основное значение принадлежит церебральной ангиографии. Ангиографические диагностические критерии включают:

- стеноз ВСА в области бифуркации, распространяющийся на проксимальные отделы ПМА и СМА;
- наличие выраженной коллатеральной артериальной сети на основании мозга;
- двухсторонность изменений.

*Митохондриальная энцефаломиопатия с лактацидозом и инсультноподобными эпизодами (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes – MELAS)* является малоизвестной, плохо диагностируемой патологией, истинная распространенность которой в связи с этим не известна. Заболевание относится к митохондриальным болезням, отличительной чертой которых является нарушение энергопродукции в дыхательной цепи митохондрий. Причиной этих нарушений являются различные мутации митохондриальной ДНК, среди которых наиболее часто (80% случаев) встречается мутация в нуклеотиде 3 243 транспортной РНК (A3243G мутация) [15, 23]. Поскольку энергетические потребности мозга и мышц превышают таковые в других органах,

именно они в первую очередь поражаются при митохондриальных заболеваниях. Выраженность клинических проявлений весьма вариабельна. Заболевание имеет прогрессирующее течение с постепенным вовлечением других органов и тканей.

Характерной чертой инсультоподобных эпизодов при MELAS служит «задняя» локализация очагов поражения в головном мозге — в теменно-височно-затылочной области, чаще слева, склонность к рецидивированию и регресс очагов с течением времени (по данным нейровизуализации). Избирательность локализации очаговых изменений определяет особенности очаговых неврологических симптомов: гемианопсия, сенсорная афазия, акалькулия, аграфия, оптико-пространственные нарушения, атаксия, нарушение сознания [14, 24]. В патогенезе инсультоподобных эпизодов основное значение имеет нарушение окислительного фосфорилирования в мозге, вследствие чего развивается вазогенный отек, гиперперфузия и нейрональное повреждение [25]. Кроме того, придается значение ишемии мозга в артериях небольшого калибра, обусловленной митохондриальной ангиопатией, вторичной по отношению к дисфункции митохондрий [22]. При клинической диагностике MELAS определенное значение также имеет наличие у больных других неврологических и системных проявлений: когнитивных нарушений разной степени выраженности, эпилептических припадков, мигреноподобных головных болей, нейросенсорной тугоухости, невropатии, повышенной мышечной утомляемости, слабости, гипотрофии мышц, «миопатических» черт лица, поражения сердца, почек, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта.

Решающее значение в подтверждении диагноза MELAS имеет обнаружение лактат-ацидоза (в крови и ликворе), феномена «рваных красных волокон» при биопсии мышц и генетическое исследование с обнаружением характерных мутаций. При дифференциальном диагнозе необходимо иметь в виду, что у больных с MELAS может иметься кардиальная патология (кардиомиопатия, нарушение сердечной проводимости, пролапс митрального клапана, миксоматозная дегенерация створок клапанов, аневризма межпредсердной перегородки), что может привести к ошибочной диагностике кардиогенной эмболии как причины инсульта. В связи с этим важна комплексная оценка клинических и лабораторных данных.

Лечение при MELAS направлено на улучшение энергетического метаболизма клетки и включает назначение коэнзима Q или идебинона (нобен), препаратов янтарной кислоты, витаминов K<sub>1</sub> и K<sub>3</sub>, никотинамида, рибофлавина, L-карнитина, антиоксидантов (мексидол, милдронат, витамины E и C), корректоров лактатацидоза (димефосфон). Необходимо избегать приема препаратов, угнетающих функцию митохондрий (барбитураты, вальпроаты, кортикостероиды, статины) [2].

*Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy — CADASIL).* Заболевание обусловлено мутацией гена Notch 3 на 19-й хромосоме, который отвечает за нарушение структуры и функции гладкомышечных клеток артерий. Указанная мутация

приводит к постоянному повышению их тонуса, снижению способности к вазодилатации и, как следствие, к хронической ишемии, в основном в области подкорковых структур и белого вещества полушарий головного мозга (лейкоэнцефалопатии, субкортикальные инфаркты). Заболевание характеризуется ИИ (85%), которые развиваются в 40-50 лет, мигренью с аурой (30%), которая возникает в возрасте 20-30 лет, и когнитивными нарушениями вплоть до развития деменции субкортикального типа (40%), которые появляются в возрасте 50-60 лет. При нейровизуализации выявляются лейкоареоз и субкортикальные инфаркты. В отличие от болезни Бинсвангера, имеющей сходную МРТ-картину, у больных отсутствует артериальная гипертензия [3, 20].

*Атеросклероз и артериальная гипертензия* у пациентов молодого возраста в отличие от старших возрастных групп является нечастой причиной ишемических НМК. Клиническая диагностика этих заболеваний как причины инсульта обычно не вызывает трудностей.

В заключение еще раз следует отметить, что причины ИИ у больных молодого возраста многообразны и значительно отличаются от таковых у пациентов пожилого и старческого возрастов. Их выяснение требует комплексного клиничко-лабораторно-инструментального исследования. В части случаев даже после тщательного обследования причина инсульта у пациентов молодого возраста остается невыясненной. Дальнейший прогресс в области нейробиологических наук является основой для решения сложной проблемы ИИ в молодом возрасте.

## Литература

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Новикова Д.С. // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 4. — С. 47-52.
2. Иллариошкин С.Н. Первичная и вторичная митохондриальная недостаточность в неврологии и подходы к ее коррекции // Consilium Medicum. — 2007. — № 9 (8). — С. 107-108.
3. Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И. и др. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (САДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене Notch3 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2008. — № 2 (2). — С. 45-50.
4. Калашникова Л.А. Диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, и нарушения мозгового кровообращения // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2007. — № 1 (1). — С. 41-49.
5. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. — М.: Медицина, 2003.
6. Калашникова Л.А. Первичный антифосфолипидный синдром и нарушения мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. — № 105 (5). — С. 11-16.
7. Калашникова Л.А., Кадыков А.С., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. Расслаивающая гематома (диссекция) внутренней сонной артерии и ишемические нарушения мозгового кровообращения // Неврологический журнал. — 2001. — № 6. — С. 9-12.
8. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Коновалов Р.Н. Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции (расслоении) внутренней сонной артерии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2008. — № 2 (1). — С. 22-27.
9. Калашникова Л.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Спонтанное интрамуральное кровоизлияние (диссекция) в интракраниальных артериях и ишемические нарушения мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». — 2006. — № 17. — С. 4-14.

Полный список литературы, включающий 34 пункта, находится в редакции.

# Антигипертензивная терапия при сахарном диабете

**С**ахарный диабет (СД) является глобальной проблемой здравоохранения. Заболеваемость увеличивается, что обусловлено ростом численности населения, его старением, урбанизацией и растущей распространенностью ожирения и гиподинамии. В 2000 г. распространенность СД среди лиц старше 20 лет составляла 2,8% (~171 млн человек), и, согласно прогнозам, к 2030 г. она достигнет 4,4% (~350 млн человек) [1]. Затраты человеческих и экономических ресурсов на борьбу с этой мировой эпидемией огромны.

Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) являются основной причиной смерти пациентов с СД. Многие факторы (ожирение, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, микроальбуминурия, нарушение свертываемости крови) влияют на развитие и прогрессирование КВЗ, но основным из них является артериальная гипертензия (АГ). До 75% КВЗ при СД обусловлены АГ [2]. Поэтому, учитывая приведенные цифры, роль адекватного контроля артериального давления (АД) и лечения АГ у лиц с СД сложно недооценить.

## Общие положения

Терапию АГ следует начинать с модификации образа жизни – снижения веса, увеличения физической активности, ограничения потребления соли и избегания стрессовых ситуаций. Что касается фармакологического лечения, то препараты необходимо подбирать с учетом индивидуальных рисков пациента. Следует помнить, что хотя разные по группам препараты могут одинаково снижать АД, они неравноценно влияют на кардиоваскулярный риск и прогрессирование СД. В целом, тиазидные диуретики,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и ингибиторы рецепторов ангиотензина (иРАТ) оказывают позитивное влияние, в то время как эффекты препаратов других групп спорны или неизвестны.

Накапливается все больше данных рандомизированных контролируемых исследований, которые свидетельствуют о том, что разные классы антигипертензивных препаратов по-разному влияют на прогрессирование СД. Что касается целевого АД, то согласно рекомендациям Объединенного национального комитета США (JNC-7) и Американской ассоциации диабета (ADA), у пациентов с СД АД не должно быть выше 130/80 мм рт. ст., а в случае протеинурии более 1 г/сут – 125/75 мм рт. ст.

## Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИАПФ являются средствами первой линии у пациентов с СД, особенно при наличии сопутствующих состояний, таких как альбуминурия, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность и состояние после инфаркта миокарда (ИМ). ИАПФ замедляют прогрессирование нефропатии у больных СД, длительно сохраняют почечную функцию. После инициации терапии иАПФ или иРАТ необходим мониторинг почечных показателей и калия. Довольно часто после начала терапии иАПФ повышается уровень креатинина плазмы. Если данный показатель остро и значительно повышается, то лечение следует отменить. Терапия иАПФ снижает кардиоваскулярную смертность, что было показано в ряде крупных исследований, таких как CAPPP (Captopril Prevention Project), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation). В исследовании CAPPP терапия каптоприлом была ассоциирована со снижением риска развития СД в сравнении с конвенциональной терапией тиазидными диуретиками и/или  $\beta$ -блокаторами [3]. В исследовании DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) авторы пытались проспективно проанализировать влияние иАПФ (рамприл) как средства для профилактики СД. Согласно полученным данным, не выявлено такого профилактического влияния рамприла [4].

## Ингибиторы рецепторов ангиотензина

В последние годы возрастает интерес к использованию иРАТ. В целом, эти препараты имеют аналогичный иАПФ антигипертензивный эффект, но их профиль безопасности лучше. ИРАТ назначают пациентам, которые плохо переносят терапию иАПФ (наблюдается кашель, повышение уровня креатинина и другие побочные эффекты). Было проведено четыре крупных исследования касательно влияния иРАТ на заболеваемость СД: LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), SCOPE (The Study of Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives), CHARM (Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) и VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation). В трайле LIFE терапия лозартаном снижала риск развития СД 2-го типа на 25% в сравнении с лечением атенололомом. Похожие результаты были получены при сравнении терапии валсартаном с лечением амлодипином в исследовании VALUE. Риск развития СД снижался на 23% при терапии иРАТ. В исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination

## ОГЛЯД

Таблица. Принципы терапии АГ при СД [12]

Задача	Рекомендации	Комментарии
Поставить диагноз и определить целевое АД	130/80 мм рт. ст. для пациентов, не страдающих нефропатией; если протеинурия более 1 г/день, то целевое АД 125/75 мм рт. ст.	Проводят амбулаторный 24-часовой мониторинг АД, что может быть полезно при «АГ белых халатов» и рефрактерной АГ. Снижение давления ниже целевого является, вероятно, благоприятным. Следует помнить о том, что у лиц с диабетической автономной невропатией часто встречается постуральная гипотензия, препятствующая достичь целевого АД
Рекомендовать здоровый образ жизни	Здоровое питание (уменьшить потребление соли и не злоупотреблять алкоголем); нормализация веса; регулярные физические упражнения	До назначения фармакотерапии можно рекомендовать изменение образа жизни
Назначить препарат первой линии	Если нет противопоказаний – иАПФ (или иРАТ, если иАПФ плохо переносится)	Доказано благоприятное влияние данных препаратов на кардиоваскулярный и почечный риск
Решить вопрос об альтернативном препарате, если иАПФ/иРАТ не могут использоваться	Тиазидные диуретики в низких дозах (или БКК, или β-блокаторы)	Выбор препарата зависит от сопутствующих состояний, вероятных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов. Так, например, следует отдавать предпочтение β-блокаторам у лиц со стенокардией или у перенесших ИМ
Пересмотреть контроль АД	Через 4 недели оценить ответ на терапию (кроме случаев, когда необходимо urgentное снижение АД)	Для достижения целевого АД часто необходима комбинированная терапия
Добавить второй препарат, если целевое АД не было достигнуто		Выбор препарата зависит от сопутствующих состояний, вероятных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов
Добавить третий препарат, если необходимо		

with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнивались эффекты рамиприла, телмисартана и комбинации этих препаратов у пациентов с сосудистыми заболеваниями или у лиц с высоким риском развития СД. Авторы пришли к выводу, что телмисартан эквивалентен рамиприлу, но с меньшей частотой приводит к ангиоэдеме. Комбинация этих препаратов приводит к большей частоте побочных реакций без усиления благоприятного эффекта [5].

### Бета-блокаторы

Данные препараты как часть многокомпонентного лечения являются эффективными средствами в терапии АГ у больных СД, особенно при наличии симптомов стенокардии или после перенесенного ИМ. Несмотря на то что β-блокаторы могут повышать гликемию и неблагоприятно влиять на липидный профиль (что требует соответствующего мониторинга в случае применения), они не являются абсолютно противопоказанными при СД. Более того, некоторые β-блокаторы (карведилол) индуцируют коронарную вазодилатацию и улучшают чувствительность к глюкозе [7].

### Тиазидные диуретики

Тиазидные диуретики могут приводить к электролитным расстройствам. Хотя тиазидные диуретики могут негативно влиять на чувствительность к инсулину и уровень калия, согласно данным исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [8], они могут быть средствами первой линии в терапии АГ при СД. Поэтому, несмотря на некоторые риски применения тиазидных диуретиков, благоприятное влияние этих препаратов на кардиоваскулярный риск больше, чем их негативные эффекты. Комбинация низких доз тиазидных диуретиков и иАПФ/иРАТ является эффективной в отношении терапии АГ у больных СД.

### Блокаторы кальциевых каналов

Терапия недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК) уменьшает протеинурию у больных СД [9]. В исследовании НОТ (Hypertension Optimal Treatment) [10] фелодипин использовали как средство

первой линии для терапии АГ у пациентов с СД. Было отмечено снижение кардиоваскулярного риска и адекватный контроль диастолического АД. Таким образом, БКК не противопоказаны больным СД с АГ, а их комбинация с иАПФ является эффективной. Кроме того, БКК эффективны как инициальное лечение в случаях, если иАПФ/иРАТ не могут использоваться по каким-либо причинам. Целесообразно отдавать предпочтение формам препаратов длительного действия.

В таблице суммированы подходы к антигипертензивной терапии у пациентов с СД.

### Выводы

Таким образом, иАПФ и иРАТ являются препаратами первой линии в лечении АГ у пациентов с СД, потому как они хорошо переносятся, уменьшают кардиоваскулярный и почечный риск, замедляют прогрессирование нефропатии и, вероятно, могут позитивно влиять на глюкозный профиль. В целом, иРАТ имеют эффективность, сравнимую с таковой у иАПФ при меньшей частоте побочных эффектов. Тем не менее, их стоимость выше. Не следует избегать использования тиазидных диуретиков и β-блокаторов, так как их благоприятное влияние на кардиоваскулярный риск больше, чем возможные негативные эффекты. Бета-блокаторы особенно эффективны у лиц, страдающих стенокардией или у перенесших ИМ.

Часто монотерапия не позволяет добиться желаемого гипотензивного эффекта, поэтому в таких случаях следует применять комбинации препаратов, учитывая при этом индивидуальные риски и сопутствующие состояния (перенесенный ИМ, симптомы стенокардии, наличие нефропатии и т. д.). Не следует сочетать иАПФ с иРАТ, поскольку благоприятные эффекты этой комбинации не выше, чем при монотерапии, но риск побочных реакций больше. И, наконец, у пациентов с СД следует отдавать предпочтение недигидропиридиновым БКК длительного действия, таким как верапамил и дилтиазем.

Список литературы находится в редакции.  
Обзор подготовил Константин Кремец.

# Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в профилактике и лечении инсульта

Согласно официальной статистике, в настоящее время среди населения Украины зарегистрировано более 11 млн пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Кроме того, по данным эпидемиологических исследований, распространенность АГ может быть еще выше, так как артериальное давление (АД)  $\geq 140/90$  фиксируется приблизительно у 39% населения [2]. Такая тенденция характерна для всего мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, АГ страдает от 20 до 40% населения в промышленно развитых странах, а в развивающихся ее частота нарастает с каждым годом. Значительная распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, ожирение, стрессы и малоподвижный образ жизни, несбалансированное питание, дислипидемия) привела к росту заболеваемости АГ, которая, в свою очередь, явилась причиной роста заболеваний системы кровообращения. Как известно, III стадия АГ характеризуется поражением различных органов-мишеней. Наиболее опасными из них являются поражения центральной нервной системы, которые проявляются транзиторными ишемическими атаками, инсультом, острой гипертензивной энцефалопатией, сосудистой деменцией. АГ – наиболее важный фактор риска мозгового инсульта, при этом риск его возникновения увеличивается по мере повышения АД, хотя в количественном отношении наибольшая частота инсульта наблюдается именно при умеренном его увеличении, поскольку количество пациентов с подобными величинами АД существенно преобладает среди всех лиц, страдающих АГ. Мозговой инсульт является непосредственной причиной смерти в 57% случаев на ранних этапах и в 14% случаев – в отдаленном периоде. Важнейшее условие предотвращения инсульта – эффективное снижение АД. При определении тактики лечения и при выборе антигипертензивных препаратов у больных АГ необходим индивидуализированный подход к каждому конкретному пациенту [1]. При этом важно учитывать множество факторов, таких как степень АГ, наличие модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, поражение органов-мишеней, наличие ассоциированных клинических состояний, особенности гемодинамики, характер сопутствующих заболеваний и др [2]. Коррекцию АД необходимо проводить комплексно с использованием немедикаментозных методов лечения

на основные факторы риска и медикаментозного лечения. Согласно вышеуказанным критериям, наличие таких ассоциированных клинических состояний, как цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сосудистые заболевания, заболевания почек и сахарный диабет (СД) позволяет отнести пациента к категории очень высокого риска. При АГ любой степени у больных с высоким и очень высоким риском антигипертензивные препараты назначают немедленно. Антигипертензивная терапия может быть назначена и больным с высоким нормальным АД при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске, в частности у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Особый контроль целесообразен в ночные часы. Доказана значимость адекватного снижения АД, в первую очередь систолического, для уменьшения риска инсульта. Подавляющему большинству больных для этого требуется назначение комбинированной терапии [2, 3]. Наиболее эффективными группами препаратов для лечения АГ являются:

- диуретики;
- препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ);
- антагонисты кальция длительного действия (АК);
- антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА);
- $\beta$ -адреноблокаторы.

Именно препараты из группы иАПФ имеют несомненные преимущества для лечения АГ у лиц с высоким риском развития цереброваскулярных осложнений.

## Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии АГ

С момента открытия в конце 70-х годов прошлого столетия группа иАПФ активно используется для лечения АГ. Основной точкой приложения иАПФ является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), которая играет важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы (сосудистый тонус, объем крови, АД, водно-солевой баланс, адекватное кровоснабжение органов). Результаты большого количества исследований свидетельствуют о том, что РААС – сложная организованная система и имеет циркулирующие в крови и тканевые компоненты. Ренин отщепляет от ангиотензиногена пептид, состоящий из 10 аминокислотных



остатков, — ангиотензин I. Теряя под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) еще две аминокислоты с С-концевого участка, ангиотензин I переходит в форму главного эффектора РААС — ангиотензин II. Кроме того, АПФ участвует в деградации брадикинина, энкефалинов и других веществ до неактивных пептидов. Реализация системного влияния ангиотензиногена и ангиотензина II осуществляется благодаря специфическим ангиотензиновым (АТ) рецепторам. В настоящее время выделено их четыре субтипа: АТ<sub>1</sub>, АТ<sub>2</sub>, АТ<sub>3</sub> и АТ<sub>4</sub>. Однако основные сердечно-сосудистые эффекты активации РААС опосредуются через АТ<sub>1</sub>-рецепторы [5]. Что касается АТ<sub>2</sub>-рецепторов, то в качестве возможной их функции рассматривается контроль со стороны РААС таких процессов, как овуляция, клеточный рост и дифференцировка, а также апоптоз. Основные эффекты активации РААС в отношении сердечно-сосудистой системы состоят в периферической и почечно-артериальной вазоконстрикции, повышении чувствительности барорецепторов и активности симпатической нервной системы, стимуляции высвобождения ренина, альдостерона и вазопрессина, а также в увеличении реабсорбции натрия в почечных канальцах, кишечнике и задержке воды в организме [6]. В результате наблюдается повышение как систолического, так и диастолического АД, что опосредуется через увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), минутного объема сердца (МОС) и увеличение общего периферического сосудистого сопротивления. Постоянная активность РААС приводит к гипертрофическим изменениям в сосудах, сердце, вазоконстрикции и нарушению водно-солевого баланса крови. С течением времени на основании многочисленных исследований сформированы основные показания для назначения препаратов этой группы (рисунок).

### Влияние иАПФ на РААС

ИАПФ занимают прочное лидирующее положение в лечении больных АГ, а в последние годы показания к их применению расширились. К ним относятся: наличие у больного АГ гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), дисфункции ЛЖ, атеросклероза сонных артерий, нефропатии (диабетическая и недиабетическая), протеинурии/микроальбуминурии, метаболического синдрома, мерцательной аритмии, сердечной недостаточности (СН), перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Механизм действия иАПФ заключается в блокаде РААС, снижении активности симпатoadренальной системы. На основании большого количества исследований было показано, что иАПФ обладают кардиопротективным действием (регресс гипертрофии миокарда ЛЖ, улучшение диастолической функции миокарда ЛЖ, уменьшение миокардиального фиброза) с доказанным снижением смертности, риска внезапной смерти и повторного ИМ. ИАПФ обладают противовоспалительным эффектом. По результатам ряда исследований было показано, что терапия периндоприлом приводила к снижению исходно повышенных уровней С-реактивного белка, роль которого в механизме повышения АД обсуждается. ИАПФ — препараты выбора для лечения больных АГ с поражением почек. При лечении этими препаратами наблюдается расширение почечных артерий, снижение повышенного внутривенного давления, уменьшение экскреции альбумина с мочой, торможение развития гломерулосклероза в результате ослабления митогенных эффектов, связанных с активацией тканевой РААС в почках, уменьшение экспансии мезангиального матрикса и увеличение натрийуреза (рисунок) [7]. В силу значительной распространенности метаболических нарушений у больных АГ принципиально важным является, чтобы антигипертензивные препараты были как минимум метаболически нейтральны, и иАПФ

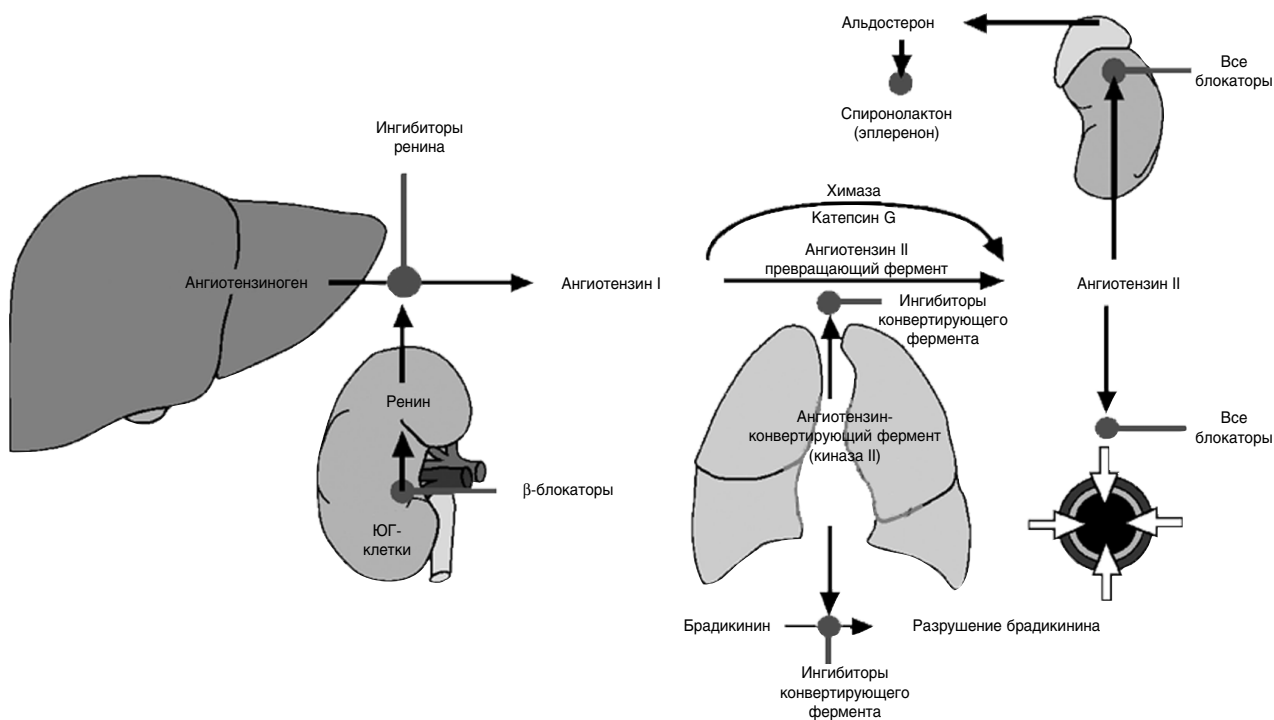


Рисунок. Компоненты и блокаторы РААС

Примечание: ЮГ-клетки — юстагломерулярные клетки.

отвечают этим требованиям. ИАПФ уменьшают инсулинорезистентность, концентрацию ангиотензина II в крови и тканях, способствуют улучшению утилизации глюкозы, увеличивают концентрацию брадикинина, в результате чего снижается тонус сосудов и АД. Эффективны в лечении как мягкой, так и тяжелой АГ, особенно у больных с высокой активностью ренина, а также у пациентов, принимающих диуретики, которые повышают уровень ренина и активность РААС [5].

Обнаружение признаков цереброваскулярной недостаточности у пациентов с АГ требует назначения антигипертензивной терапии. Однако назначение медикаментозной терапии в острой фазе инсульта необходимо проводить после точной верификации диагноза. Так, при геморрагическом инсульте снижение АД способствует остановке кровотечения, тогда как при ишемическом к коррекции АД необходимо подходить с осторожностью. Основными показаниями для снижения АД при ишемическом инсульте служат расслаивающаяся аневризма аорты с повреждением сонной артерии, симптомы ишемии и ИМ, острой СН и аневризм мозговых сосудов. При дальнейшем лечении необходимо по возможности достичь целевых уровней АД. Доказано, что со временем ауторегуляторные механизмы, которые поддерживают мозговой кровоток, адаптируют его до более низкого уровня АД. Одними из наиболее изученных лекарственных средств в профилактике цереброваскулярной патологии у пациентов с АГ, являются препараты из группы иАПФ, которые хорошо показали себя в различных исследованиях [5].

### ИАПФ в лечении АГ и профилактике цереброваскулярной патологии

Возможности иАПФ в профилактике осложнений у пациентов высокого риска было изучено в крупном рандомизированном клиническом исследовании HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation). В этом исследовании оценивали возможности уменьшения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у больных высокого риска под воздействием двух стратегий лечения: иАПФ рамиприлом и витамином Е. В это двойное слепое контролируемое плацебо исследование с факториальным дизайном был включен 9 541 пациент с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, связанных с возрастом (> 55 лет), наличием сердечно-сосудистых заболеваний либо СД в сочетании с заболеванием сосудов или факторами риска (АГ, курение, дислипидемия). Особенности популяции больных, включенных в исследование, были отсутствием дисфункции ЛЖ и ХСН, невысокое среднее исходное АД (139 и 79 мм рт. ст.), хотя почти половина участников имели АГ, использование других лекарственных препаратов, которые могли повлиять на исход лечения. Так, 76% пациентов получали антитромбоцитарные средства (в основном ацетилсалициловую кислоту), 45% – антагонисты кальция, 40% – β-адреноблокаторы, 30% – гиполипидемические препараты, 15% – диуретики. В ходе исследования частота использования гиполипидемических средств, β-блокаторов и диуретиков увеличивалась, а антагонистов кальция – снизилась на 5%. Исходно низкие значения АД в исследуемой популяции объясняются именно широким

использованием антигипертензивных препаратов. Рамиприл назначался, начиная с дозы 2,5 мг/сут с последующей титрацией до 10 мг/сут. Максимальную дозу к концу первого года исследования получали 82% пациентов, к концу исследования (4,5 года) – 65%. Первичной конечной точкой исследования была комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта [4].

Исследование HOPE было остановлено досрочно (на полгода раньше) в связи с явными преимуществами рамиприла перед витамином Е. Эффективность последнего не отличалась от плацебо. Частота достижения первичной конечной точки в группе рамиприла составила 14% по сравнению с 17,8% в группе плацебо, что соответствует снижению относительного риска (ОР) на 22% ( $p < 0,001$ ). ОР развития отдельных компонентов первичной конечной точки также снизился: инсульта – на 32%, ИМ – на 20%, сердечно-сосудистой смерти – на 26%. Применение рамиприла обеспечило также достоверное снижение риска развития ХСН (на 23%) и проведения процедур реваскуляризации (на 15%). Важнейшим результатом исследования HOPE стало снижение под влиянием рамиприла общей смертности на 16% ( $p = 0,005$ ), причем кривые Каплана-Майера разошлись уже к первому году и продолжали расходиться до конца исследования. Результаты исследования не зависели от применения других препаратов и были значимы для различных подгрупп (с СД, АГ, предшествующими поражениями сосудов).

Важным выводом исследования HOPE стал тот факт, что снижение частоты наступления конечных точек было гораздо более выраженным, чем ожидаемое от снижения АД. То есть протективные эффекты рамиприла явно простирались дальше его антигипертензивного действия. Это позволило предполагать, что рамиприл активно воздействовал на процессы ремоделирования сосудов и атерогенеза.

Способность иАПФ тормозить развитие атеросклероза была продемонстрирована на животных. Однако исследования у человека дали противоречивые результаты. Среди всех иАПФ, тестирувавшихся на возможность торможения атерогенеза *in vivo*, наибольшая доказательная база накоплена для рамиприла и периндоприла. В рамках испытания HOPE проводилось подисследование SECURE, в котором у 753 пациентов оценивали способность рамиприла замедлять прогрессирование атеросклероза. На фоне применения высокой дозы рамиприла (10 мг/сут) отмечено замедление прогрессирования атеросклероза в сонной артерии на 37% по сравнению с плацебо, оценивавшееся по увеличению толщины комплекса интима-медиа (КИМ). В группе низкой дозы рамиприла (2,5 мг/сут) толщина КИМ тоже оказалась меньше, чем в группе плацебо, однако различия не были достоверными. Таким образом, антиатерогенный эффект рамиприла можно считать доказанным, но его следует рассматривать как дозозависимый [4].

Антиатерогенное действие рамиприла, выявленное в исследовании SECURE, по-видимому, объясняет во многом эффективность препарата во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, убедительно продемонстрированную в исследовании HOPE.

## ОГЛЯД

Продолжением исследования HOPE стал проект HOPE-TOO [24], призванный оценить, сохраняется ли во времени способность рамиприла уменьшать число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и новых случаев СД у больных высокого риска. В исследование включили 4 528 пациентов из исследования HOPE, которые либо продолжали принимать рамиприл в дозе 10 мг/сут в открытом режиме, либо переводились на рамиприл после приема плацебо. К концу периода наблюдения (2,6 года) было отмечено дальнейшее достоверное снижение ОР первичной конечной точки на 17%, ИМ – на 19%, проведения процедур реваскуляризации – на 16%, новых случаев СД – на 34%. Снижение ОР неблагоприятных событий отмечалось в различных подгруппах пациентов, включая подгруппы низкого, среднего и высокого риска. Таким образом, было доказано, что протективные эффекты рамиприла не только сохраняются во времени, но их выраженность существенно выше, чем это было показано в исследовании HOPE.

Применение рамиприла при ИМ, осложненном развитием СН, изучалось в крупном двойном слепом контролируемом плацебо РКИ AIRE. В испытание были включены 2 006 пациентов с подтвержденным ИМ и симптомами СН. Рамиприл назначался в дозе 5 мг/сут, начиная с 3-10-го дня болезни с последующей титрацией до 10 мг/сут в течение 2 дней. Первичной конечной точкой была общая смертность, вторичными – неблагоприятные сердечно-сосудистые события (смерть, повторный ИМ, инсульт, прогрессирование СН). Длительность исследования составила в среднем 15 месяцев, минимум – 6. Тромболизису были подвергнуты 59% пациентов группы рамиприла, 77% – принимали ацетилсалициловую кислоту, 25% –  $\beta$ -адреноблокаторы, 56% – нитраты. Применение рамиприла обеспечило достоверное снижение общей смертности на 27%, ставшее

очевидным уже через 30 дней лечения. ОР наступления вторичных конечных точек достоверно снизился на 19%. При этом кривые выживаемости продолжали расходиться на всем протяжении исследования (до 30 месяцев). Эффект рамиприла сохранялся в различных подгруппах пациентов, сопоставимых по полу, с наличием АГ и др. Частота отмены препарата достоверно не отличалась от частоты отмены плацебо.

Преимущество иАПФ в профилактике сердечно-сосудистых событий не вызывает сомнений и доказано во многих исследованиях, однако остается много вопросов по поводу внутрикласовых отличий препаратов. Предполагается, что различия в молекулярной структуре, биопригодности, периоде полувыведения, сродстве к различным тканям должны давать различную эффективность в тех или иных случаях. В исследованиях была показана хорошая эффективность от применения иАПФ, вместе с тем имелась и вариабельность результатов при их использовании. Однако эти отличия связывались с особенностями условий проведения исследований и их продолжительностью, различиями в характеристиках пациентов. Таким образом, появилась концепция классового преимущества иАПФ, то есть все препараты одного класса обладают сравнительно одинаковыми свойствами. К сожалению, на сегодняшний день не проводилось крупных исследований по сравнительной эффективности различных препаратов из группы иАПФ. Некоторые ученые оспаривают концепцию классового преимущества. Pilote et al. в своих публикациях приводят данные об отличиях у различных представителей иАПФ. Неудовлетворительные результаты исследования PEACE также подтвердили такую возможность (таблица) [8-10].

Благоприятное влияние рамиприла на выживаемость больных пожилого возраста, перенесших ИМ, показано

Таблица. Исследования, проводившиеся по отдельным иАПФ

Препарат	Характеристики действующего вещества	Исследования	Количество пациентов	Длительность наблюдения	Частота различных конечных точек в группах, %		
					леченные	плацебо	P
Каптоприл	Сульфгидрильно-связанная группа; не является пролекарством; умеренная липофильность; период полураспада – 2 часа; почечный путь выведения	ISIS-4	58 050	1 мес	7,2	7,7	0,01
		CSS-1	13 634	1 мес	9,1	9,6	0,2
		SAVE	2 231	1 год	10,3	11,6	0,01
Эналаприл	Карбоксил-связанная группа; пролекарство; умеренная липофильность, период полураспада – 11 часов; выводится почками	CONSENSUS II	6 090	6 мес	11,0	10,2	0,026
		SOLVD	2 569	4 года	35,2	39,7	0,004
Фозиноприл	Фосфинил-связанная группа; пролекарство; самая высокая липофильность; период полураспада – 12 часов; 50% почечный и 50% печеночный путь выведения						
Лизиноприл	Карбоксил-связанная группа; не является пролекарством; низкая липофильность; период полураспада – 13 часов; выводится почками	GISSI-3	19 394	6 недель	9,1	9,6	0,01
Периндоприл	Карбоксил-связанная группа; пролекарство; умеренная липофильность; период полураспада – 9 часов; почечный путь выведения	EUROPA	12 218	4 года	8,0	9,9	0,003
Квинаприл	Карбоксил-связанная группа; пролекарство; умеренная липофильность; период полураспада – 3 часа; почечный путь выведения						
Рамиприл	Карбоксил-связанная группа; пролекарство; умеренная липофильность; период полураспада – 12 часов; 70% почечный и 30% печеночный путь выведения	HOPE	4 892	5 лет	16,3	20,9	< 0,01
		AIRE	1 986	1 год	15,0	19,0	0,01
Трандолаприл	Карбоксил-связанная группа; пролекарство; умеренная липофильность; период полураспада 6 часов; метаболизируется и выводится печенью	TRACE	1 749	24-50 мес	34,7	42,3	0,001
		PEACE	8 290	5 лет	21,9	22,5	0,43

в канадском ретроспективном исследовании, в которое включили 7 512 пациентов старше 65 лет, получавших после выписки из стационара различные иАПФ. В результате по влиянию на выживаемость в течение первого года рамиприл достоверно превзошел эналаприл, фозиноприл, каптоприл, квинаприл и лизиноприл [9].

Интересные сравнительные данные получены при анализе исходов у пациентов, включавшихся в регистр MITRA PLUS. Среди 14 608 больных ИМ с подъемом сегмента ST 4,7% получали рамиприл, 39,0% — другие иАПФ, 56,3% — не получали иАПФ. По сравнению с отсутствием терапии иАПФ и, что особенно важно, по сравнению с другими иАПФ лечение рамиприлом обеспечило достоверно более низкие показатели госпитальной летальности и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых и церебральных событий. Однако по частоте развития СН различий между иАПФ не было.

### Заключение

В завершение следует отметить, что лечение АГ является неотъемлемым звеном в профилактике цереброваскулярных событий. Лечение пациентов с АГ должно быть комплексным и воздействовать на основные факторы риска. Одной из групп лекарственных средств, которая может положительно и качественно повлиять на показатели заболеваемости и смертности от цереброваскулярной патологии

у пациентов высокого риска, являются иАПФ. Рамиприл — один из самых изученных препаратов из группы иАПФ и обладает всеми свойствами, характерными для этого класса.

### Литература

1. Маколкин В.И. Церебральные осложнения гипертонической болезни в практике терапевта // Лечащий врач. — 2009. — № 2.
2. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. — 2007.
3. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. Артериальная гипертензия у больных с высоким сердечно-сосудистым риском: приоритеты в выборе фармакотерапии // Лечащий врач. — 2007. — № 3.
4. Осадчий К.К., Подзолков В.И. Сердечно-сосудистый контингум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг»? // РМЖ. — 2008. — Т. 16. — № 17.
5. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. Эра комбинированной терапии в лечении больных артериальной гипертонией высокого и очень высокого риска // Кардиология. — 2008. — № 3.
6. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Ингибиторы АПФ у больных метаболическим синдромом // Кардиология. — 2008. — № 2.
7. Adrian F., Hernandez, Robert A. Harrington Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors: Is an ACE always an ace? // CMAJ. — 2008. — Vol. 178 (10).
8. L. Michael Prisant Target-organ Protection with Combination Renin-angiotensin-system Blockade // Clin Cardiol. — 2009. — Vol. 32 (1). — P. 4-12.
9. Rajeev Gupta Ramipri: The Better Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor? // IHJ. — 2008. — Vol. 60. — P. 177-178.
10. John J.V. McMurray ACE Inhibitors in Cardiovascular Disease — Unbeatable? NEMJ 358; 2008

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Кормление грудью может значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых событий

Доктор Е.В. Schwarz (Университет общественного здоровья, Питсбург, США) под эгидой организации Women's Health Initiative (WHI) провела исследование по изучению влияния вскармливания грудью на развитие различных сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании приняла участие 139 681 женщина, каждая из которых хотя бы раз рожала. Средний возраст участниц составлял 63 года. В исследовании определяли соотношение между длительностью лактации, кормления грудью и сердечно-сосудистыми заболеваниями в период постменопаузы. Согласно полученным результатам, женщины, у которых период кормления грудью составил более 12 месяцев (в сравнении с теми, которые никогда не кормили), страдают намного реже такими заболеваниями и патологическими состояниями, как артериальная гипертензия ( $p < 0,001$ ), сахарный диабет ( $p < 0,001$ ), гиперлипидемия ( $p < 0,001$ ), сердечно-сосудистые заболевания ( $p < 0,008$ ) независимо от наличия фактора ожирения в обеих группах. У женщин, кормивших грудью от 7 до 12 месяцев, отмечалась такая же тенденция. Также у кормящих женщин наблюдалось скорейшее восстановление веса после беременности.

Ученые объясняют полученные результаты многими факторами. Например, автор исследования в своей статье заключает, что женщины, которые не кормят грудью, резко прерывают физиологический цикл, выработанный природой. Во время беременности организм женщины накапливает различные энергоёмкие вещества, необходимые затем для выработки молока. Кроме того, кормление грудью может значительно снижать стрессовые реакции, проходящие в организме во время беременности и родов.

Однако, по словам ученых, процессы, связанные с кормлением грудью, не изучены и требуют дополнительного подтверждения и исследования. Возможно, здесь играет роль комплекс различных физиологических процессов, связанных с антистрессовым воздействием окситоцина, кожных рефлекторных механизмов и т. д.

В заключении профессор Schwarz сказала, что более тщательное изучение данного вопроса может помочь в снижении уровня сердечно-сосудистых событий.

[www.theheart.org](http://www.theheart.org)

# Нейроциркуляторная ДИСТОНИЯ

**Н**ейроциркуляторная дистония (НЦД) – функциональное заболевание сердечно-сосудистой системы, проявляющееся многочисленными сердечно-сосудистыми, респираторными и вегетативными расстройствами, астенизацией, плохой переносимостью стрессовых ситуаций и физических нагрузок, отличается доброкачественным течением, благоприятным прогнозом, не приводит к кардиомегалии и сердечной недостаточности.

Наиболее ранние описания функциональной патологии сердца относятся ко второй половине XIX века. Связывая возникновение функционального заболевания сердца с физическим перенапряжением во время военной службы, британский врач В. МакЛин (1867) предложил термин «раздраженное сердце». В 1935 г. Г.Ф. Ланг в группе вегетативных расстройств выделил сердечно-сосудистые расстройства невrogenной природы.

Термин «нейроциркуляторная дистония» и деление НЦД по ведущим клиническим проявлениям на гипертонический, гипотонический и кардиальный типы предложил Н.Н. Савицкий (1963). В это понятие он вкладывал представление о первичности нарушения тонуса центрального нервного аппарата, регулирующего деятельность отдельных звеньев сердечно-сосудистой системы.

Синонимами понятия «нейроциркуляторная дистония» являются:

- функциональная кардиопатия;
- синдром усилия;
- нейроциркуляторная астения;
- невроз сердца;
- нейроэндокринная миокардиодистрофия;
- дисрегуляторная кардиопатия;
- вегетососудистая дистония;
- $\beta$ -адренергический циркуляторный статус;
- сердечно-сосудистый синдром невротического типа

и др.

Кроме того, зачастую клиническая картина НЦД может протекать под маской таких патологических состояний, как синдром панических атак, тонзиллокардиальный синдром, дизовариальная (дисгормональная) кардиопатия, гиперкинетический синдром. В западноевропейских странах в последние годы функциональную кардиопатию рассматривают как проявление психосоматических расстройств в рамках невроза тревоги.

Обилие терминов объясняется многообразием клинических проявлений и отсутствием четкого определения болезни, полиэтиологичностью заболевания, отсутствием морфологической основы.

## Эпидемиология

НЦД является одним из распространенных заболеваний. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, в популяции вегетативные нарушения отмечают в 25-80% наблюдений.

В общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний НЦД составляет 32-50%, а у подростков – 75%. Болеют чаще в молодом и зрелом возрасте (15-40 лет), преимущественно женщины. Симптоматику наблюдают и в более старших возрастных группах, однако при изучении анамнеза таких пациентов выясняется, что заболевание проявилось еще в молодом возрасте.

Пациенты с НЦД представляют группу риска, так как у них впоследствии чаще развиваются органические заболевания сердечно-сосудистой системы – артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС).

## Этиология и патогенез

НЦД – заболевание невrogenной природы, в основе которого лежит срыв адаптации или расстройство нейроэндокринной регуляции сердечно-сосудистой системы, что проявляется множественными кардиоваскулярными нарушениями (кардиалгия, тахикардия, сосудистая дистония и др.) при отсутствии видимой патологии в сердце.



**Этиологические факторы НЦД***Предрасполагающие:*

- наследственно-конституциональные особенности нервной и сердечно-сосудистой систем (функциональная недостаточность или чрезмерная реактивность структур головного мозга, регулирующих деятельность вегетативной нервной системы);
- психологические особенности личности и характера (эгоизм, эгоцентризм);
- социально-экономические факторы и условия внешней среды, гипокинезия;
- периоды гормональной перестройки;
- неупорядоченный режим труда и отдыха, ненормированный рабочий день, недостаточный сон, частые ночные смены и дежурства и т. д.

*Вызывающие* (проявляются под воздействием острого или хронического стресса со срывом адаптации):

- психогенные: психический стресс, ятрогении, депрессии;
- физические: переутомление, травмы, термические факторы, гиперинсоляция, ионизирующая радиация, вибрация, интоксикации, алкоголь, курение;
- инфекции;
- дисгормональные: периоды гормональной перестройки, беременность, аборт, дисовариальные и сексуальные расстройства.

Под влиянием этиологических факторов происходит дезинтеграция нейрогормональной метаболической регуляции на уровне коры головного мозга, лимбической зоны и гипоталамуса, что приводит к дисрегуляции функции автономной нервной системы в целом и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в частности, изменению нейроэндокринной реактивности, системы микроциркуляции и функции эндотелия, что обуславливает развитие НЦД.

Установлена связь стресса с маркерами воспаления, включая активность молекул адгезии.

**Звенья патогенеза**

Важнейшие звенья патогенеза, ответственные за появление основных клинических симптомов НЦД:

- нарушение корково-гипоталамических и гипоталамо-висцеральных взаимоотношений;
- чрезмерная симпатoadреналовая стимуляция с клиническими эффектами гиперкатехоламинемии;
- повышенная реактивность периферических вегетативных образований, ответственных за функции внутренних органов;
- трофические, обменные и регуляторные нарушения функций внутренних органов, обусловленные их чрезмерной стимуляцией или изменением нейроэндокринной регуляции.

НЦД можно разделить:

## 1. По этиологическому принципу:

- психогенная (невротическая);
- инфекционно-токсическая;
- дисгормональная;
- рефлекторная;
- связанная с физическим перенапряжением;

- смешанная;
- эссенциальная (наследственно-конституциональная).

## 2. По синдромному принципу:

- кардиалгическая;
- тахикардическая;
- астеническая;
- невротическая;
- вегетососудистая;
- респираторных расстройств.

## 3. По тяжести течения:

- легкая;
- средняя;
- тяжелая.

**Классификация НЦД (рекомендации Ассоциации кардиологов Украины, 2007, код МКБ-10: С90; F45.3)**

## 1. По кардиальному типу:

- кардиалгия;
- аритмия.

## 2. По гипертензивному типу.

## 3. По гипотензивному типу.

## 4. По смешанному типу.

**Клиническая картина**

Иногда симптомы болезни возникают остро, внезапно и столь же быстро исчезают спонтанно или под влиянием лечения. Однако чаще болезнь протекает длительно, хронически, с периодами ремиссий и обострений.

**Основные синдромы НЦД**

*Кардиалгический.* Боли ноющие, колющие, тупые, ощущение «сжатия», жжения, резких «проколов», ощущения «тяжести» на сердце. Нередко у больного характер боли меняется. Длительность – минуты, часы, дни или секунды (ощущения «проколов»). Чаще боли слабые или умеренные, реже – сильные, интенсивные. Локализация – чаще область верхушки сердца и левая подключичная область, II-III межреберье. Иррадиация – левое плечо, межлопаточная область, под левой лопаткой. Провоцирующие факторы – психоэмоциональные влияния, переутомление, физическая нагрузка, предменструальный период, употребление алкоголя, изменение погоды.

Сопутствующие явления – при слабых и умеренных болях обычно отсутствуют. Сильные боли обычно сопровождаются тахикардией, потоотделением, резкой слабостью, страхом смерти, повышением артериального давления (АД), аритмиями.

У 90% больных нитроглицерин не является эффективным препаратом для купирования боли. Уменьшают или полностью купируют боль корвалол, валидол, горчичники, седативные препараты.

*Тахикардический (гиперкинетический).* Тахикардия может быть как эпизодической, так и постоянной. Частота сердечных сокращений (ЧСС) обычно в пределах 90-130 уд./мин, изредка – до 150 уд./мин. Тенденция к повышению систолического АД, склонность к аритмиям.

Основные факторы, провоцирующие тахикардию: ортостатический, гипервентиляция, эмоциональная и физическая нагрузка.

Обычно больных беспокоят сердцебиение или ощущение пульсации в различных частях тела. Характерна плохая переносимость физических нагрузок.

**Вегетососудистой дистонии.** Проявляется обилием сосудистых расстройств:

- головные боли;
- головокружение;
- спазмы сосудов конечностей;
- колебания АД;
- склонность к обморокам;
- повышенная потливость;
- стойкий красный дермографизм;
- периодические ощущения жара лица, головы или «приливы».

**Астенический.** Физическое и умственное истощение, значительное снижение работоспособности. Жалобы на вялость, слабость и повышенную утомляемость.

**Вегетососудистые кризы.** Частые и наиболее клинически значимые проявления НЦД (у 64% больных). Симпатоадреналовый криз в современной англоязычной литературе обозначают термином «паническая атака» как наиболее яркое и драматичное пароксизмальное проявление психовегетативного синдрома. Кризу предшествуют психоэмоциональное перенапряжение, переутомление, изменение погодных условий. У женщин он часто развивается в предменструальный период. Возникает внезапно, чаще ночью во время сна или при пробуждении, продолжается несколько часов. Субъективные ощущения при этом очень яркие, возникает чувство страха, приближения смерти. Криз проявляется неустойчивой дрожью, психомоторным возбуждением, похолоданием конечностей, головной болью, болями в сердце, чувством нехватки воздуха, тошнотой, болями в животе, обильным мочеиспусканием в конце приступа. После криза в течение нескольких часов или дней сохраняется резкая слабость.

Для вагосинусового (парасимпатического) криза характерны заторможенность, головокружение, ощущение замирания и перебоев в работе сердца, брадикардия, повышенная потливость, дисфункция пищеварительного тракта (усиление перистальтики, диарея), выраженная посткризовая астения.

**Респираторных расстройств.** Ощущение нехватки воздуха, неудовлетворенности вдохом, потребность периодически делать глубокие вдохи; «тоскливые вздохи», зевота, непереносимость душных помещений, потребность открывать окна. У части пациентов эти расстройства выступают на первый план в виде удушья, чувства «инородного» тела, комка в горле. Часто у больных возникает страх «задохнуться». Реже — эпизоды «пароксизмальной одышки невротика».

**Невротический.** Наблюдается у большинства больных. Проявляется нервозностью, эмоциональной лабильностью, нарушениями сна, плаксивостью, навязчивостью, ипохондрией, кардиофобией, тревогой. Возможна депрессия, истерия.

#### Критерии тяжести течения НЦД

Тяжесть течения обычно определяется выраженностью тахикардического и астенического синдромов,

а также наличием вегетативно-сосудистых пароксизмов, кардиофобии или выраженных других психоэмоциональных расстройств.

**Легкое течение:**

- трудоспособность сохранена;
- незначительное снижение показателей физической работоспособности (по данным велоэргометрии [ВЭМ]);
- болевой сердечный синдром выражен умеренно, возникает лишь в связи со значительными психоэмоциональными или физическими перегрузками;
- отсутствуют вегетативно-сосудистые пароксизмы;
- тахикардия возникает лишь в связи с эмоциями и физической перегрузкой;
- респираторные нарушения выражены слабо или отсутствуют;
- электрокардиограмма (ЭКГ), как правило, изменена незначительно;
- относительная моносимптомность;
- легкость исчезновения заболевания (часто спонтанная);
- необходимость в лекарственной терапии обычно отсутствует.

**Средняя тяжесть:**

- длительность существования и множественность симптомов;
- снижение или временная утрата трудоспособности;
- сердечный болевой синдром обычно стойкий;
- возможны вегетативно-сосудистые пароксизмы;
- тахикардия возникает спонтанно, достигая 110-120 уд./мин;
- показатели физической работоспособности (по данным ВЭМ) снижены более чем на 50%;
- необходимость применения медикаментозной терапии.

**Тяжелое течение:**

- стойкость патологических расстройств и множественность клинических симптомов без тенденции к их исчезновению;
- резкое снижение и длительная утрата трудоспособности;
- тахикардия достигает 130-150 уд./мин;
- выражены дыхательные расстройства;
- упорный болевой синдром;
- часто наблюдаются вегетативно-сосудистые кризы, имеется кардиофобия, нередко — депрессия;
- больные обычно нуждаются в стационарном лечении.

#### Объективные данные при НЦД

Больные нередко беспокойны, озабочены состоянием своего здоровья, эмоционально лабильны. Характерна игра «вазомоторов», гиперемия лица, часто — расширение капилляров, ангиозктазии. Дермографизм быстрый, красный, стойкий. Конечности холодные, влажные, часто синюшные или бледные. Дыхание поверхностное, склонность к тахипноэ.

Со стороны сердечно-сосудистой системы — лабильность пульса и АД. Размеры сердца перкуторно не увеличены. Тоны сердца, как правило, громкие. Склонность к тахикардии.

При гиперкинетическом синдроме возможна видимая на глаз пульсация сосудов шеи, тахикардия, тенденция к повышению систолического АД. Тахикардия обычно провоцируется эмоциями, физической нагрузкой, гипервентиляцией, резким переходом из горизонтального в вертикальное положение.

Систолический шум выслушивается у 30-50% больных НЦД, особенно при гиперкинетическом синдроме. Особенности систолического шума:

- слабый или умеренной интенсивности;
- имеет широкую область выслушивания с точкой максимального усиления у левого края грудины;
- распространяется на основание сердца и во многих случаях на сосуды шеи;
- не связан с I тоном.

#### **Данные инструментальных методов исследования при НЦД**

Изменения ЭКГ наблюдаются достаточно часто и неправильная их трактовка является причиной диагностических ошибок (гипердиагностика инфаркта, стенокардии, миокардита, кардиосклероза и т. д.).

Возможны расстройства функции автоматизма и возбудимости, синусовая аритмия, изредка – миграция водителя ритма по предсердиям. Экстрасистолическая аритмия (желудочковая или узловая) встречается у 10-15% больных НЦД. Изредка – суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия.

В 10-40% случаев наблюдаются изменения конечной части желудочкового комплекса ST-T: изоэлектрические уплощенные или негативные зубцы T преимущественно в правых грудных отведениях, реже – в левых или III и aVF грудных отведениях. Амплитуда отрицательных зубцов T при этом редко превышает 3-4 мм. По форме они не бывают остроконечными или двухфазными с первой положительной фазой. В отличие от ИБС и воспалительных заболеваний миокарда, при НЦД изменения зубца T характеризуются длительностью, наличием спонтанной, но временной динамики, отсутствием связи с болями в сердце. Наличие отрицательных зубцов T при неясной клинической картине болезни требует применения нагрузочных и медикаментозных ЭКГ-тестов:

1. *С гипервентиляцией.* Форсированное дыхание в течение 35-45 секунд. Проба считается положительной при повышении ЧСС на 50-100% и появлении отрицательных зубцов T преимущественно в грудных отведениях (у 75% больных НЦД).

2. *Ортостатическая проба.* Запись ЭКГ производят в положении больного лежа, затем через 10 минут после перехода в вертикальное положение. Проба считается положительной при повышении ЧСС, инверсии положительных зубцов T и углублении отрицательных зубцов T в грудных отведениях (у 52% больных НЦД).

3. *Калиевая проба.* Выполняют утром натощак. Пациент принимает 6-8 г калия хлорида в 50 мл чая, запись ЭКГ производят повторно через 40 минут и 1,5 часа. Проба считается положительной при реверсии исходно отрицательных зубцов T (у 74% больных НЦД).

4. *Проба с блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов.* Запись ЭКГ производят через 60 и 90 минут после приема 60-120 мг пропранолола. Проба считается положительной при реверсии отрицательных зубцов T и увеличении вольтажа уплощенных зубцов T (у 49% больных НЦД).

5. *Проба с дозированной физической нагрузкой* при НЦД имеет следующие особенности: толерантность к физической нагрузке ниже, чем в норме; быстрое и неадекватное повышение ЧСС (более чем на 50% от исходной на 1-2-й минуте выполнения нагрузки); восстановительный период сопровождается длительной (20-30 минут) остаточной тахикардией.

#### **Диагностические критерии**

##### *Исключающие:*

- увеличение размеров сердца при рентгенологическом обследовании;
- наличие диастолических шумов;
- лабораторные изменения крови (воспалительные, иммунные);
- ЭКГ-признаки (крупноочаговые изменения, блокады ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада II-III степени;
- застойная сердечная недостаточность.

##### *Подтверждающие (основные):*

##### *Анамнестические:*

- возникновение симптомов болезни и рецидивирование их в связи с психотравмой, переутомлением или инфекцией;
- усугубление симптомов болезни в период гормональной перестройки (пубертатный период, пре- и климактерический период у женщин или развитие импотенции у мужчин);
- длительность существования сердечно-сосудистых нарушений и отсутствие четкой органной патологии сердца, благоприятный прогноз;
- наличие ятрогенных влияний (ошибочная диагностика в прошлом стенокардии, инфаркта, порока сердца);
- субъективное мотивирование симптомов болезни с тенденцией «ухода в болезнь», развитием ипохондрического синдрома;
- положительный лечебный эффект психотерапии, психотропных средств,  $\beta$ -адреноблокаторов.

*Клинические* – наличие у больного помимо боли в сердце или сердцебиения как минимум еще двух из шести нижеперечисленных основных симптомов:

- кардиалгия;
- сердцебиение;
- вегетативно-сосудистый синдром, включая кризы;
- респираторные расстройства;
- астения или плохая переносимость физических нагрузок;
- невротические расстройства.

##### *Лабораторно-инструментальные:*

- нарушение кислотно-щелочного равновесия (вследствие гипервентиляции) – сопровождается развитием алкалоза. Для НЦД характерна избыточная продукция лактата, что особенно отчетливо проявляется в условиях физической нагрузки. Исследование динамики уровня молочной кислоты сыворотки крови при дозированной физической нагрузке, а также после гипервентиляции



является одним из объективных тестов для диагностики НЦД;

- положительная ЭКГ-проба с гипервентиляцией или ортостатическая проба;
- положительная проба с хлористым калием или  $\beta$ -адреноблокаторами (в случаях с измененной частью сегмента ST-T),
- временная позитивизация отрицательного зубца Т при проведении проб с физической нагрузкой.

*Примеры формулировки диагноза:*

*НЦД по кардиальному типу, аритмический вариант. Желудочковая экстрасистолическая аритмия. СН 0.*

*НЦД по гипертоническому типу. СН 0.*

### **Дифференциальная диагностика**

*Ишемическая болезнь сердца.* Трудности в диагностике возникают, когда ведущим является кардиалгический синдром. При НЦД недостаточно внимательный опрос может повлечь за собой постановку диагноза стенокардии.

Болевой синдром при НЦД связан с физической нагрузкой. Однако в отличие от стенокардии эта связь не прямая, а опосредованная. Боль возникает не в момент нагрузки, а после нее, спустя 1-2 или несколько часов.

Признаки, которые не встречаются при НЦД, но являются решающими в диагностике стенокардии:

- загрудинная локализация боли;
- возникновение боли в момент ходьбы;
- иррадиация боли в шею, челюсть;
- быстрое купирование боли нитроглицерином;
- кратковременность приступа (при НЦД боли почти всегда длительны).

Наличие отрицательных зубцов Т на ЭКГ при НЦД в сочетании с выраженным болевым синдромом создает предпосылки к гипердиагностике мелкоочагового инфаркта миокарда и коронарного синдрома (5-10% всех случаев). Однако при НЦД наблюдается:

- длительное доброкачественное течение болезни;
- длительное существование измененной ЭКГ, не имеющей четкой связи с болями в сердце;
- исчезновение отрицательных зубцов Т при проведении пробы с хлористым калием или пропранололом;
- отсутствие динамики лабораторных показателей, свойственной коронарным некрозам.

*Пороки сердца.* У 35% больных НЦД выслушивается систолический шум, поэтому возможна гипердиагностика митральной недостаточности или аортального стеноза.

Основные дифференциально-диагностические критерии:

- отсутствие ослабления тонов сердца;
- характер шума – локализация его максимума у левого края грудины, отсутствие связи с I тоном, частое наличие «тона изгнания».

Решающее диагностическое значение принадлежит эхокардиографии.

*Ревматическая лихорадка.* При НЦД всегда отсутствуют основные критерии ревматической лихорадки, но могут присутствовать следующие симптомы: субфебрилитет, боль в конечностях (миалгии, невралгии, артралгии), боль в сердце, сердцебиение, наличие систолического шума, изменения на ЭКГ и т. д.

Важным является анамнез – длительное течение заболевания без признаков формирования порока сердца.

При НЦД субфебрилитет – это проявление вегетативных расстройств (термоневроза). Его доброкачественный характер можно установить с помощью термометрии под языком.

Миалгии являются следствием расстройства мышечного тонуса и, возможно, ангиоспазма; артралгии – обменных, трофических или эндокринных нарушений, при которых никогда не наблюдается гиперемия или опухание суставов.

*Тиреотоксикоз.* В клинических проявлениях НЦД – тахикардия, невротические и вегетативные расстройства, гипердинамические нарушения гемодинамики. Однако при НЦД отсутствуют основные признаки тиреотоксикоза – увеличение щитовидной железы, глазные симптомы. В спорных случаях необходимо, прежде всего, определение уровней гормонов щитовидной железы ( $T_3$ ,  $T_4$ ) и тропного гормона аденогипофиза – тиреостимулирующего гормона гипофиза; исследование поглощения  $I^{131}$ , сканирование щитовидной железы и определение белок-связанного йода.

### **Лечение**

#### **Этиотропная терапия**

Устранение этиологического фактора в ряде случаев способствует значительному улучшению состояния больного, уменьшению рецидивов болезни и даже нередко полному выздоровлению:

- При психогенной (невротической) форме необходимо устранить воздействие психоэмоциональных и психосоциальных стрессовых ситуаций (нормализовать семейно-бытовые отношения, устранить конфликтные ситуации на работе, нормализовать отношения с друзьями, коллегами и т. д.).

- При инфекционно-токсической форме НЦД важная роль принадлежит тщательной санации полости рта, лечению хронических очагов носоглоточной инфекции, своевременной (по показаниям!) тонзиллэктомии.

- При НЦД, обусловленной физическими и профессиональными факторами, необходимо полное исключение профессиональных вредностей, а в некоторых случаях – рациональное трудоустройство.

- При НЦД, связанной с физическим перенапряжением, необходимо исключить чрезмерные физические нагрузки (например, слишком интенсивные спортивные тренировки) с последующим постепенным и оптимальным расширением режима физической активности.

- При НЦД, связанной с очевидными гормональными расстройствами у женщин, необходимо (совместно с гинекологом-эндокринологом) проводить лечение препаратами, содержащими половые гормоны.

- При вторичных НЦД, развивающихся на фоне заболеваний органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой сферы, в первую очередь необходимо проводить лечение этих заболеваний, что улучшает течение НЦД.

*Рациональная психотерапия и аутотренинг.* Лечащий врач или психотерапевт должны объяснить больному суть заболевания и основных симптомов, обязательно подчеркнуть их доброкачественность, благоприятный прогноз и возможность полного выздоровления. Психотерапия может проводиться индивидуально и в группах больных, страдающих НЦД.

*Нормализация нарушенных функциональных взаимоотношений лимбической зоны мозга, гипоталамуса и внутренних органов.* В патогенезе НЦД ведущую роль играют нарушения лимбической и гипоталамической систем, что в свою очередь ведет к дисфункции вегетативной нервной системы, прежде всего к активации симпатoadреналовой системы, микроциркуляторным нарушениям и другим проявлениям болезни. Нормализацию этих нарушенных регулирующих отношений на уровне лимбической зоны мозга и гипоталамуса можно рассматривать как одно из направлений патогенетической терапии.

**Корень валерианы и трава пустырника** обладают не только успокаивающим действием, но и «стволовым» эффектом, то есть нормализуют функцию ствола мозга и гипоталамуса. Принимают в виде настоев (10 г на 200 мл воды) по 1/4 стакана 3 раза в день и на ночь в течение 3-4 недель.

**Анксиолитики** обладают антиневротическими свойствами, снимают чувство страха, тревоги, эмоциональной, психической напряженности. Наиболее часто применяются производные бензодиазепина:

- хлордиазепоксид – назначают по 5-10 мг 2-3 раза в день;
- диазепам – по 2,5-5 мг 2-3 раза в день; при выраженном чувстве страха разовая доза может быть повышена до 10 мг; препарат также снижает частоту симпатoadреналовых кризов;
- феназепам – по 0,5 мг 2-3 раза в день;
- оксазепам – по 10 мг 2-3 раза в день;
- мебикар – обладает транквилизирующими свойствами, но не имеет миорелаксирующего и снотворного эффектов, не мешает рабочему процессу днем; назначается по 300-600 мг 2-3 раза в день;
- тофизолам – по действию близок к мебикару; применяется по 50-100 мг 2-3 раза в день.

Анксиолитики принимают в течение 2-3 недель. Они особенно показаны в предвидении стрессовых ситуаций. Следует помнить, что длительное применение анксиолитиков в больших дозах нецелесообразно, так как может сделать больного безынициативным и пассивным. Кроме того, на фоне длительного лечения транквилизаторами иногда бывает трудно принять быстрое ответственное решение в экстренной ситуации.

Комбинированный препарат **белласпон** уменьшает возбудимость дендральных и периферических адренергических и холинергических структур, оказывает успокаивающее и нормализующее влияние на гипоталамическую зону мозга. Он является своего рода «вегетативным корректором», нормализует функцию обоих отделов вегетативной нервной системы. В таблетке белласпона содержится 20 мг фенобарбитала; 0,3 мг эрготамина тартрата; 0,1 мг радобелина (алкалоида белладонны). Назначается по 1-2 таблетки 2-3 раза в день. Препарат противопоказан при глаукоме, беременности, выраженных явлениях церебрального атеросклероза.

Учитывая важную роль в развитии центральной нервной системы (ЦНС) нарушений лимбической зоны мозга, определяющей эмоциональный статус, и явное преобладание при НЦД отрицательно

окрашенных эмоций, в комплексной терапии применяются **антидепрессанты**. Они показаны, прежде всего, при депрессии. Важно помнить, что нередко бывают маскированные депрессии, клиническая картина которых сходна с разнообразными соматоневрологическими нарушениями. Такую маскированную (первичную) депрессию следует отличать от вторичной при НЦД.

Применение антидепрессантов должно быть дифференцированным. В случае тревожной, ажитированной депрессии показан неселективный ингибитор обратного нейронального захвата моноаминов амитриптилин в дозе 50-75 мг/сут; при астенических формах депрессии – имипрамин по 50-100 мг/сут. В ряде случаев эффективно сочетанное применение анксиолитиков и антидепрессантов. Дозы антидепрессантов должны быть индивидуально подобранными, их следует титровать, начиная с малых доз (1/2 таблетки на прием) и постепенно повышая до оптимальных. Лечение продолжается 4-6 недель (иногда 8-10 недель и дольше). По мере улучшения состояния дозу антидепрессанта снижают.

**Ноотропные препараты** являются нейрометаболическими средствами. Они улучшают энергетические процессы и кровоснабжение мозга, повышают его устойчивость к гипоксии. Эти лекарственные средства активируют интеллектуальные функции головного мозга, улучшают память, что особенно важно для больных НЦД, занимающихся интеллектуальными видами трудовой деятельности.

Ноотропные препараты особенно показаны больным НЦД при наличии в клинической картине признаков адинамии, астенических, ипохондрических нарушений. Они могут быть применены как вспомогательные средства при лечении депрессивных состояний, резистентных к антидепрессантам.

Пирацетам назначают внутрь по 400 мг 3 раза в сутки в течение 4-8 недель. При необходимости можно повысить дозу до 800 мг 3 раза в сутки.

**Цереброангиокорректоры** нормализуют мозговое кровообращение, что положительно влияет на функциональное состояние лимбической зоны мозга и гипоталамуса. Эти средства особенно целесообразны при церебральных ангиодистонических головных болях, головокружениях, сопутствующем шейном остеохондрозе. Назначают курсами по 1-2 месяца. Винпоцетин – по 1-2 таблетки (5-10 мг) 3 раза в день. Циннаризин – по 1-2 таблетки (25-50 мг) 3 раза в день.

*Снижение повышенной активности симпатoadреналовой системы.* Нормализация тонуса симпатoadреналовой системы является патогенетическим методом лечения наиболее частого гипертензивного варианта НЦД, характеризующегося высокой симпатoadреналовой активностью. С этой целью применяют **β-адреноблокаторы**.

Абсолютные показания к назначению β-адреноблокаторов:

- тахикардия (ЧСС  $\geq 90$  уд./мин и ее неадекватное увеличение до 120 уд./мин при эмоциональном и физическом напряжении, приеме пищи);
- частые симпатoadреналовые кризы.

Относительные показания к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов:

- склонность к тахикардии и повышению АД;
- частые вегетативно-сосудистые пароксизмы;
- пароксизмальные нарушения сердечного ритма (пароксизмы суправентрикулярной тахикардии), экстрасистолическая аритмия;
- выраженные кардиалгии на фоне склонности к тахикардии;
- изменения конечной части ЭКГ в виде сглаженного, сниженного или отрицательного зубца Т с положительной динамикой после пробы с  $\beta$ -адреноблокаторами;
- сниженная толерантность к физической нагрузке в сочетании с тенденцией к тахикардии и повышению АД.

Наиболее часто применяется пропранолол (анаприлин, пранолол) 40-120 мг/сут, дозу подбирают индивидуально в зависимости от уровня АД, ЧСС, индивидуальной переносимости. Можно использовать атенолол (атенобене, азотен, атенол) в дозе 25-50 мг/сут, метопролол (корвитол, метопрол, эгилок, беталок, вазокардин) – по 50-100 мг/сут.

Курс лечения  $\beta$ -адреноблокаторами длится от 2 недель до 5-6 месяцев (в среднем – 1-2 месяца). После достижения терапевтического эффекта дозу снижают в 2-3 раза. В периоды значительного улучшения или нормализации состояния  $\beta$ -адреноблокаторы можно отменить.

Противопоказания к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов:

- брадикардия;
- артериальная гипотензия;
- синдром слабости синусового узла;
- нарушения атриовентрикулярной проводимости;
- явления бронхиальной обструкции;
- индивидуальная плохая переносимость  $\beta$ -адреноблокаторов.

**Фитотерапия.** Фитотерапия способствует нормализации гипоталамо-висцеральных взаимоотношений, деятельности сердечно-сосудистой системы, сна. Рекомендуются сборы лекарственных растений, например, по 20 г травы пустырника, корня валерианы, цветков календулы, плодов тмина, семян укропа. Одну чайную ложку сбора необходимо залить 1 стаканом кипятка, настоять 2 часа, процедить. Принимать по 1 столовой ложке 4-5 раз в день.

Можно принимать настои, приготовленные из таких растений:

- настоем травы пустырника (2 столовые ложки травы на 300 мл кипятка) – по 1/2 стакана 3 раза в день;
- настоем корня валерианы – 2 столовые ложки заварить в 2 стаканах кипятка, настоять 40 минут, процедить; принимать по 1/4 стакана 4-5 раз в день;
- настоем омелы белой (15 г на 200 мл воды) – по 1 столовой ложке 3 раза в день;
- настоем сушеницы болотной (готовят и принимают, как настой травы пустырника).

Улучшение при назначении фитотерапии наступает через 2-3 недели: нормализуются сон и АД, уменьшается слабость. Однако стойкий эффект достигается лишь в случае длительного и регулярного приема трав (в течение 6-8 месяцев). Через 1-2 месяца на фоне хорошего самочувствия можно делать перерывы на 7-10 дней, а после перерыва по возможности менять травы. После проведенного курса лечения с профилактической целью

(даже при удовлетворительном состоянии) рекомендуется прием трав курсами по 2 месяца 2 раза в год – весной и осенью.

#### Физиотерапевтические методы лечения

В целях регулирующего воздействия на ЦНС, а также уменьшения проявлений кардиалгического синдрома, экстрасистолической аритмии применяют *электросон* продолжительностью 20-40 минут ежедневно, курс лечения составляет 15 сеансов.

Процедуры *электрофореза* при НЦД следует назначать дифференцированно с учетом ведущего клинического синдрома:

- при гипертензивном синдроме проводят электрофорез 5-10% раствором натрия или калия бромида, 5% раствором магния сульфата, 1% раствором эуфиллина, 2% раствором папаверина, 1% раствором дибазола по методике общего воздействия либо по воротниковой методике;
- при гипотензивном синдроме можно применить электрофорез кофеина;
- при выраженной астенизации применяют гальванический анодный воротник по Шербаку.

Положительное влияние на больных НЦД оказывают *водные процедуры*:

- души (дождевой, циркулярный, подводный, душ-массаж), обливания, сухие и влажные укутывания;
- выраженное седативное действие оказывают ванны валериановые, хвойные, кислородные, азотные и жемчужные через день, курс лечения состоит из 10-12 ванн;
- при гипертензивном и кардиальном типах НЦД рекомендуются ванны радоновые, сероводородные, йодобромные;
- при гипотензивном варианте – углекислые, йодобромные; при вазомоторном синдроме – сероводородные и углекислые;
- при выраженном преобладании процессов возбуждения лучшее действие оказывают радоновые и азотные ванны;
- при выраженной астенизации – углекислые.

**Массаж** оказывает положительное влияние при НЦД. Больным полезен общеукрепляющий массаж, рекомендуется осторожный (щадящий) массаж шейного и грудного отделов позвоночника при остеохондрозе межпозвонковых дисков этих отделов.

#### Симптоматическое лечение

**Лечение кардиалгического синдрома.** При умеренно выраженном болевом синдроме в области сердца могут быть эффективны препараты легкого успокаивающего действия, уменьшающие тахикардию и обладающие антиаритмическим действием:

- валокордин – по 30-40 капель 3-4 раза в день;
- корвалол – по 15-20 капель 3 раза в день;
- настойка валерианы, пустырника – по 30-40 капель 3-4 раза в день;
- капли Зеленина (настойка ландыша – 10 мл, настойка валерианы – 10 мл, настойка белладонны – 5 мл, ментол – 0,2 г) – по 5 мл;
- настойка майского ландыша – по 10 мл;
- настойка валерианы – 10 мл, ментола – 0,2 г: по 20 капель 3-4 раза в день;

• экстракт валерианы – по 2 таблетки (40 мг) 3 раза в день.

Лечение этими препаратами осуществляется в течение 3-4 недель.

Часто кардиалгии уменьшаются или даже исчезают под влиянием лечения  $\beta$ -адреноблокаторами.

Многим больным могут существенно помочь антагонисты кальция, особенно при склонности к АГ: рекомендуется нифедипин (коринфар, кордипин, фенигидин) по 10 мг 2-3 раза в день. При тахикардии предпочтение следует отдавать верапамилу (финоптин, изоптин) – по 40 мг 2-3 раза в день или дилтиазему (кардил, диакордин) – по 30-60 мг 2-3 раза в день.

**Лечение тахикардального синдрома.** Тахикардия при НЦД носит функциональный, неврогенный характер. Больному рекомендуется прием валокордина, корвалола, экстракта боярышника – по 20-25 капель 3 раза в день в течение 3-4 недель. При упорной тахикардии показано лечение  $\beta$ -адреноблокаторами.

**Лечение аритмического синдрома.** Наиболее частым видом аритмий у больных НЦД является экстрасистолия функционального («неврогенного») характера. Лечение проводится  $\beta$ -адреноблокаторами, а при экстрасистолии «покоя» целесообразно назначение холинолитиков (препаратов белладонны, капель Зеленина).

**Лечение пограничной артериальной гипертензии**

• проводится, прежде всего, немедикаментозными методами;

• нормализующее влияние на АД оказывают  $\beta$ -адреноблокаторы.

**Лечение синдрома миокардиодистрофии.** При развитии синдрома миокардиодистрофии необходимо назначение препаратов, улучшающих метаболизм миокарда:

• инозин (рибоксин) – по 2 таблетки (400 мг) 3 раза в день в течение 1 месяца;

• аденозин – натрия аденозинтрифосфат 1% раствор по 1-2 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 20-30 дней; АТФ-лонг сублингвально 10-40 мг 3-4 раза в день 20-30 дней;

• кокарбоксилаза (кофермент витамина В<sub>1</sub>) по 50 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 20 дней;

• липоевая кислота по 25 мг 3 раза в день в течение 1 месяца;

• триметазидин (предуктал, энерготон, метазидин, кардимакс) по 1-2 таблетки 2-3 раза в день.

**Лечение респираторного синдрома.** При выраженных респираторных явлениях рекомендуются специальные дыхательные упражнения, направленные на формирование грудобрюшного дыхания (то есть дыхания с включением брюшной стенки); необходимо придерживаться правильных соотношений между длительностью вдоха и выдоха (1 : 2).

Большую роль играет психотерапия, направленная на устранение психогенной гипервентиляции. Следует внушать пациенту, что у него нет настоящей одышки, потому что нет никаких органических заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, которые могли бы ее обусловить. Необходимо объяснить и показать, каким должно быть нормальное дыхание, объяснить больному, что гипервентиляция вредна и вызывает головокружение, обморочные состояния. Пациент должен научиться правильно дышать и контролировать свое дыхание.

При недостаточной эффективности дыхательных упражнений добавляют короткие курсы транквилизаторов, полезна иглорефлексотерапия.

**Лечение астенического синдрома**

1. Препараты, оказывающие адаптогенное действие.

Адаптогены – это препараты растительного происхождения, которые оказывают тонизирующее воздействие на ЦНС и функции организма в целом, повышают выносливость при физических и психических нагрузках, резистентность к респираторным вирусным инфекциям, благотворно влияют на метаболические процессы и иммунную систему:

• настойка женьшеня – назначается по 20-25 капель 3 раза в день;

• экстракт элеутерококка – по 20-30 капель 3 раза в день;

• настойка лимонника – по 25-30 капель 3 раза в день;

• экстракт родиолы розовой – по 5-10 капель 3 раза в день;

• настойка заманихи – по 30-40 капель 3 раза в день;

• настойка аралии – по 30-40 капель 3 раза в день;

• сапарал (сумма гликозидов-аралозидов, получаемых из корней аралии) – назначается по 0,05 г 3 раза в день;

• настойка стеркулии – по 10-40 капель 3 раза в день;

• экстракт левзеи жидкий – по 20-30 капель 3 раза в день.

Также используют пантокрин – адаптоген нерастительного происхождения (жидкий спиртово-водный экстракт из неокостенелых рогов марала, изюбра или пятнистого оленя) – по 30 капель 3 раза в день.

При лечении адаптогенами необходимо учитывать следующее:

• вышеприведенные дозы не являются обязательными; они подбираются индивидуально; нередко эффективными могут оказаться значительно более низкие дозы;

• адаптогены могут повысить АД; лечение следует проводить, контролируя АД; при его повышении необходимо снизить дозу препарата или отменить его;

• адаптогены могут оказать возбуждающее действие на организм, поэтому последний прием препарата следует производить за несколько часов до сна;

• курс лечения адаптогенами продолжается около 3-4 недель, в течение года можно проводить 4-5 таких курсов;

• курс лечения адаптогенами целесообразно проводить в предвидении эпидемии гриппа, в периоды неустойчивой погоды (особенно осенью и весной), при интенсивной умственной и физической работе.

2. Применение сбалансированных поливитаминовых комплексов с микроэлементами.

**Лечение синдрома нарушения микроциркуляции и периферических сосудистых изменений.** Нарушения микроциркуляции имеются практически у всех больных НЦД. В результате циркуляторных расстройств (на уровне сосудистого артериального тонуса, венозного оттока и микроциркуляторных нарушений) формируются следующие капиллярные синдромы: отечно-дистрофический, геморрагический, синдром ливедо. Коррекция микроциркуляторных и периферических сосудистых нарушений проводится следующим образом:

- для уменьшения патологической вазоконстрикции применяются антагонисты кальция (нифедипин и др.), они обладают и умеренным антиагрегационным эффектом;
- для уменьшения патологически повышенной агрегации тромбоцитов назначаются антиагреганты: дипиридамол, пентоксифиллин, аспирин.

### Общеукрепляющие мероприятия

Здоровый образ жизни: больной НЦД должен прекратить курение, злоупотребление алкоголем. Необходимо научиться владеть своими эмоциями, самому формировать оптимистическое эмоциональное состояние, трезво и без лишних эмоций воспринимать происходящие события.

Режим физической активности с учетом тренированности и выносливости больного, его толерантности к физическим нагрузкам. Полезны игры в теннис, волейбол, баскетбол, плавание, езда на велосипеде, ходьба на лыжах. Обязательной должна стать для больного НЦД ежедневная утренняя гимнастика.

Необходимо нормализовать сон. Очень полезны: работа в саду, частые прогулки в лесу, поездки за город, путешествия пешком по окрестностям города.

Лечебное питание: диета больного НЦД с нормальной массой тела представляет собой рацион здорового человека. Питание должно быть полноценным, с достаточным количеством витаминов, микроэлементов, овощей, фруктов, пищевой клетчатки. Следует ограничить лишь прием кофе, крепкого чая. Лицам с избыточной массой тела рекомендуются разгрузочные дни, диета и лечение, соответствующее таковому при ожирении.

Лечебная физкультура (ЛФК) при НЦД повышает адаптацию к физическим нагрузкам, способствует нормализации функций ЦНС; улучшает метаболические процессы, микроциркуляцию; положительно влияет на психические и эндокринные функции.

Основные принципы ЛФК при НЦД:

- постепенное повышение физической нагрузки;
- оптимальное сочетание динамического и статического напряжения;
- сочетание ЛФК с элементами психотерапии, приемом адаптогенов;
- проведение ЛФК с использованием тренажеров; применение методики постепенного повышения величины нагрузки;
- сочетание ЛФК с дыхательной гимнастикой и рациональной психотерапией.

При увеличении нагрузки по силе и длительности при занятиях ЛФК возможно ухудшение состояния у многих больных. Таким пациентам рекомендуется предварительный прием адаптогенов (элеутерококка, женьшеня, заманихи и др.) за неделю до начала занятий, а также по ходу занятий.

По мере улучшения состояния больные переходят к малым спортивным формам: легкий бег, плавание, ходьба на лыжах, обычная, ускоренная, дозированная или оздоровительная ходьба.

### Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение благоприятно влияет на самочувствие больных НЦД, при этом используются

следующие лечебные факторы: отдых, лечебное питание, климатическое и ландшафтное воздействия, минеральные воды, морские купания, бальнеолечение, физиотерапевтическое лечение, ЛФК, терренкур, психотерапия.

### Литература

1. Аббакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония // Врач. — 1997. — № 2. — С. 6-8.
2. Амосова Е.Н. Нейроциркуляторная дистония / В кн.: Клиническая кардиология / Ред. Е.Н. Амосова. — К.: Здоровье. — 2002. — Т. 2, глава 7. — С. 755-787.
3. Беленков Ю.Н., Оганова Р.Г. Вегетативная дисфункция сердца / В кн.: Кардиология. Национальное руководство. — М.: Гэотар-Медиа. — 2008. — С. 1158-1168.
4. Зозуля І.С. Синдром вегетосудинної дистонії: клініка, діагностика, лікування // Укр. мед. часопис. — 1997. — № 2. — С. 17-21.
5. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. — К., 2008. — 48 с.
6. Латфуллин И.А. Нейроциркуляторная дистония: диагноз или синдром? // Кардиология. — 2008. — № 4. — С. 59-61.
7. Маколкин В.И. Нейроциркуляторная дистония: миф или реальность? // Кардиология. — 2008. — № 4. — С. 62-65.
8. Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. — М.: Медицина, 1985. — С. 189.
9. Гирина О.Н., Козловский В.А., Кутняк В.П. Нейроциркуляторная дистония. — К., 2006. — 42 с.
10. Несукай Е.Г., Коваленко В.Н. Нейроциркуляторная дистония / В кн.: Руководство по кардиологии / Ред. В.Н. Коваленко. — К.: Морион, 2008. — С. 908-913.
11. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За ред. проф. В.М. Коваленка, проф. М.І. Лутая, проф. Ю.М. Сіренка. — К., 2007. — 128 с.
12. Сивякова О.Н., Конюк Е.Ф. Диагностика и лечение нейроциркуляторной дистонии // Рос. кард. журнал. — 2006. — № 1. — С. 44-46.
13. Сидоренко Г.И. Нейроциркуляторная дистония // Кардиология. — 2003. — № 10, Т. 43. — С. 93-97.
14. Rozanski A., Blumenthal J.A., Davidson K.W. The epidemiology, pathophysiology and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology // J Amer Coll Cardiol. — 2005. — Vol. 45. — P. 637-651.
15. Seligman M.E., Steen T.A., Park N. Positive psychology progress: empirical validation of interventions // Amer Psychol. — 2005. — Vol. 60. — P. 410-421.
16. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress // N Engl J Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 539-548.

# Эластичность сосудов при кардиометаболическом синдроме

**И**зменения в сосудистой стенке играют ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Поэтому определение свойств сосудов является важным звеном для раннего обнаружения, профилактики и лечения ССЗ. Основным показателем, характеризующим свойства сосудистой стенки, является ее ригидность, увеличение которой в свою очередь приводит к повышению систолического артериального давления (САД) и увеличению пульсового давления (ПД). Согласно данным эпидемиологических исследований, у 60-70% людей пожилого возраста (старше 60 лет) имеется повышение ригидности сосудистой стенки и увеличение САД на фоне сниженного диастолического давления (ДАД). Артериальная гипертензия (АГ), связанная с повышенным САД, – основной компонент в патогенезе острого инсульта, инфаркта миокарда, сосудистой деменции, почечной недостаточности и т. д.

Лечение изолированной АГ с использованием  $\beta$ -блокаторов, диуретиков и блокаторов кальциевых каналов у пациентов пожилого возраста увеличивает продолжительность жизни, уменьшает частоту инсультов и инфарктов. Также значительно снижается риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа и других сердечно-сосудистых событий при кардиометаболическом синдроме.

Распространенность метаболического синдрома (МС) среди населения США зависит от возраста. Так, в группе 20-29 лет МС встречается у 7%, 60-69 лет – у 44%. МС характеризуется комплексом сердечно-сосудистых факторов риска:

- центральным ожирением;
- дислипидемией;
- повышенным АД;
- увеличением уровня глюкозы в крови натощак.

При этом зачастую присутствуют и другие факторы риска, такие как малоподвижный образ жизни, генетическая предрасположенность и др. В основе поражения сосудов при МС лежит резистентность к инсулину, которая и является основным патогенетическим звеном и приводит к гиперинсулинемии и гипергликемии.

Гиперинсулинемия в свою очередь ведет к возбуждению симпатической нервной системы, повышению реабсорбции натрия и гипертрофии гладкомышечных

волокон сосудистой стенки, что обуславливает ее ригидность. Кроме того, гипергликемия и гиперинсулинемия в комплексе увеличивают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и экспрессии рецептора ангиотензина I в сосудистой ткани, что приводит к гипертрофии сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) и фиброзным изменениям.

Гиперинсулинемия также имеет пролиферативные эффекты. Резистентность к инсулину нарушает работу фосфатидилинозитол-3-зависимой киназы, которая отвечает за быстрые метаболические эффекты инсулина, в то же время активность митоген-активируемой киназы, отвечающая за стимуляцию роста, остается относительно сохраненной. Высокие уровни холестерина липопротеидов низкой плотности, свободных жирных кислот и эндотелина-1 увеличивают ригидность сосудистой стенки за счет эндотелиальной дисфункции. Кроме того, свое влияние оказывают неадекватные сосудорасширяющие эффекты инсулина и сниженные уровни адипонектина и натрийуретических пептидов.

Таким образом, ригидность артериальной стенки при МС связана с тонкими гормональными и метаболическими расстройствами и в конечном итоге приводит к увеличению риска ССЗ (схема 1).

## Ригидность сосудистой стенки и риск развития ССЗ

Эластические свойства артерий позволяют сохранить от 60 до 70% ударного объема. Кроме того, эластическая тяга во время диастолы способствует продвижению крови от сосудов большого калибра к сосудам малого калибра, преобразовывая пульсирующий кровоток от сердца в непрерывное и ровное течение через все сосудистое русло, таким образом уменьшая постнагрузку на сердце.

Повышенные уровни САД и ПД являются важными предикторами ригидности сосудистой стенки, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, инсульта, сосудистой деменции и хронических заболеваний почек. Ригидность возникает в результате фрагментации и разрушения эластина под действием циклического напряжения и увеличения коллагена в медиа проксимальных

<sup>1</sup> State University of New York Health Science Center.

отделов аорты. Эти процессы особенно выражены у людей пожилого возраста.

Ригидность снижает амортизационные свойства крупных сосудов и увеличивает распространение рефрактерных волн к небольшим сосудам, что приводит к систолической АГ, ГЛЖ, падению ДАД и ухудшению перфузии в коронарных сосудах. Некоторое влияние оказывает и дисбаланс между процессами вазодилатации в результате высвобождения оксида азота и вазоконстрикции, вызываемой ангиотензином, эндотелином и норэпинефрином.

### Диагностика и измерение свойств сосудистой стенки

Изучение биомеханических свойств сосудистой стенки аорты и крупных артерий привело к появлению различных методов исследования. Основные и наиболее достоверные – вычисление отношения ударного объема к ПД, ПД на плечевых артериях и скорость распространения пульсовой волны (СПВ). При вычислении этих показателей можно определить риск возникновения смерти, связанной с сердечно-сосудистыми событиями.

В настоящее время не существует золотого стандарта для определения биомеханических свойств сосудистой стенки. Все методы можно разделить на определяющие СПВ или описывающие отраженные волны. С помощью методов, измеряющих отраженные волны, можно определить ригидность центральных сосудов и периферического сосудистого русла. Ригидность центральных сосудов оценивается по центральной СПВ и связана с квадратным корнем эластичного сосудистого модуля, который представляет собой изменение артериального давления (АД). СПВ – это объективный показатель, являющийся стандартом и прогнозирующий сердечно-сосудистые исходы у людей с повышенным и нормальным уровнем АД.

Существуют также методы, с помощью которых измеряют системную растяжимость артерий, исходя

из оценки одновременно давления и потока при помощи моделей Windkessel с двумя или тремя элементами, определяющими эластичность крупных и мелких сосудов, дистальную СПВ, индекс ригидности и амплитуду пульсовой волны на плечевой артерии. Также используют магнитно-резонансную томографию для оценки динамики диаметра аорты как одного из показателей, характеризующих эластичность крупных сосудов.

Woodman et al. сравнивали показатели, полученные с помощью различных методов диагностики со стандартом, а именно СПВ, и получили следующие результаты: показатели системной эластичности артерий, эластичности крупных и небольших артерий, отношение ударный объем/ПД плохо коррелировали с показателем СПВ, тогда как индексы прироста, ригидности, центральная амплитуда пульсовой волны, СПВ на плечевой артерии показали хорошую корреляцию. Также в некоторых исследованиях было установлено, что показатели СПВ и эластичности на каротидных артериях являются предикторами сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ, на терминальной стадии почечной недостаточности и сердечно-сосудистой летальности у госпитализированных больных пожилого возраста. В общей популяции населения связь между сердечно-сосудистыми событиями и показателем эластичности изучалась только в двух трайлах. В одном из исследований обнаружили ассоциацию между показателем ригидности на каротидных артериях и сердечно-сосудистыми событиями, но данное испытание было ограничено тем, что оно проводилось только среди мужчин, к тому же в нем было зафиксировано небольшое количество сердечно-сосудистых событий. В другом исследовании была показана ассоциация между показателем СПВ на аорте и ССЗ у трудоспособных людей старшей возрастной группы. Однако связь между ИБС и данным показателем оказалась слабой после учета всех возможных факторов риска.

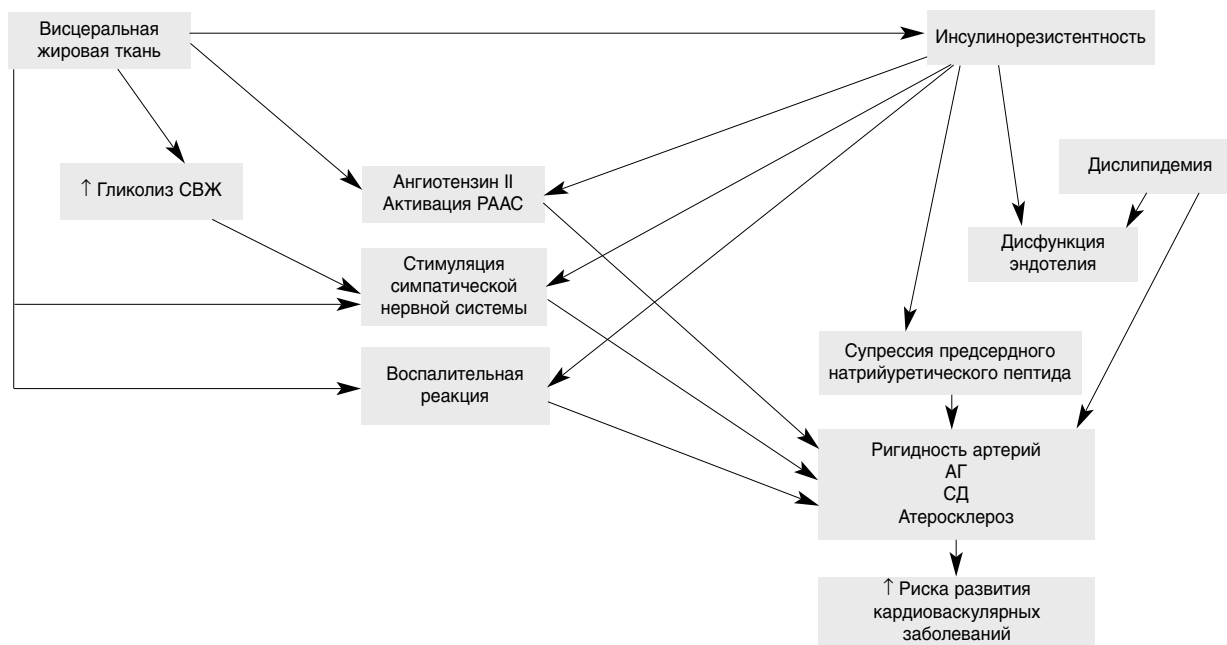


Схема 1. Связь МС с повышенным риском развития ССЗ

Примечание: СВЖ – свободные жирные кислоты.

В проспективном исследовании The Rotterdam Study также изучалась общая популяция населения и была продемонстрирована сильная связь между изменениями показателя СПВ на аорте и ИБС, и инсульта у практически здоровых людей.

Ferreira et al. обнаружили, что МС связан с повышенной ригидностью каротидных артерий, а также с увеличенным просветом бедренной артерии независимо от выраженности подкожной жировой клетчатки и тренированности кардиореспираторной системы.

Эти данные согласуются с результатами других исследований и свидетельствуют в пользу того, что все компоненты МС оказывают синергичное действие на толщину и ригидность сосудистой стенки. Следует также отметить, что при одинаковом низком уровне САД, ПД и липидного профиля у женщин молодого возраста ригидность сосудов менее выражена, чем у мужчин того же возраста. Предполагают, что это связано с вазопротекторным эффектом гормональных препаратов, содержащих эстрогены. Поэтому резкое увеличение ригидности сосудов в предклимактерический период, возможно, служит объяснением неэффективности эстрогенотерапии в профилактике ИБС в период постменопаузы в некоторых исследованиях.

### Патофизиология возникновения сосудистой ригидности

Снижение эластичности сосудов и увеличение показателя ПД являются важными факторами развития ригидности артерий. Основные связи между МС и артериальной ригидностью еще до конца не изучены, но существует несколько гипотез.

Предполагается, что резистентность к инсулину является основным патогенетическим механизмом и действует посредством гиперинсулинемии и гипергликемии.



Схема 2. Возможные механизмы развития ригидности артериальной стенки

Как описывалось ранее, гиперинсулинемия активизирует симпатическую нервную систему, усиливает реабсорбцию натрия и рост ГМК сосудистой стенки. Все это в конечном итоге приводит к увеличению ригидности сосудистой стенки. В результате происходит нарушение сосудистого тонуса и стимулируется пролиферация ГМК. Кроме того, гипергликемия вызывает изменения типа и структуры эластина и/или коллагена в сосудистой стенке, а именно формируются необратимые связи в молекулах коллагена и накапливаются устойчивые к гидролизу молекулы, а эластин становится менее стабильным, тем самым снижая эластичность сосудов. Также происходит повреждение клеток эндотелия, подавление генерации оксида азота и повышение продукции активного кислорода и его соединений, таких как пероксинитрит. При этом активируются процессы воспаления и перекисного окисления, определяется повышенное содержание факторов роста, цитокинов и молекул, повышающих адгезию в сосудах. Эти медиаторы в свою очередь могут увеличивать ригидность сосудов, тонус ГМК, ухудшать заживление сосудистых повреждений и ангиогенез, стимулировать развитие атеросклеротических изменений.

В Hoorn Study было показано, что ухудшение метаболизма глюкозы и СД 2-го типа были связаны с повышенной ригидностью и сниженной эластичностью сосудов, у большинства пациентов данные изменения наблюдались уже до начала появления первых симптомов СД.

В другом исследовании, проводившемся в Японии, приняли участие мужчины среднего возраста со сниженными показателями глюкозы натощак, толерантностью к глюкозе и СД. Результаты показали сильную связь между повышенной ригидностью артерий, измеренной при фотоплетизмографии, сниженными показателями глюкозы натощак и толерантностью к глюкозе. Наличие толерантности к глюкозе является независимым определяющим фактором ригидности артерий у бессимптомных пациентов (схема 2).

### Стратегии лечения в отношении повышения эластичности сосудов Модификация образа жизни

Модификация образа жизни для уменьшения ригидности артерий включает следующие мероприятия:

- контроль массы тела;
- прекращение курения;
- ограничение потребления пищевой соли;
- уменьшение приема спиртных напитков.

Это может существенно повлиять на основные патофизиологические механизмы ригидности артерий. Так, при увеличении физической активности значительно уменьшается ригидность сосудов. Ограничение приема спиртных напитков связано со значительным уменьшением показателя СПВ как у мужчин, так и у женщин.

### Медикаментозное лечение

Для медикаментозного лечения могут использоваться различные группы лекарственных препаратов, в том



числе ингибиторы РААС, антиоксиданты, статины, средства, уменьшающие резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе и т. д.

Даже кратковременный курс с использованием фолиевой кислоты перорально может значительно улучшить эндотелиальную функцию у пациентов с СД 2-го типа. Рыбий жир, особенно омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, витаминные препараты с антиоксидантными свойствами (аскорбиновая кислота) и  $\alpha$ -токоферол также применяются для уменьшения сосудистой ригидности.

Повышенная экспрессия (проявление эндотелиальной дисфункции) и концентрация циркулирующих молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1) напрямую связаны с толщиной интимы-медиа каротидных артерий и являются предиктором сердечно-сосудистой смерти. В некоторых исследованиях было показано, что применение биологически активных добавок, содержащих изофлавоноиды, улучшает эластичность сосудов и уменьшает концентрацию циркулирующих VCAM-1.

В настоящее время эффективными средствами для уменьшения ригидности сосудов являются нитраты, диуретики, ингибиторы РААС. Однако схемы и методики назначения препаратов для поддержания эластичных свойств сосудов и уменьшения их ригидности еще до конца не изучены.

Диуретики и блокаторы кальциевых каналов уже длительное время используются для лечения АГ. И ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, и блокаторы рецепторов ангиотензина положительно влияют на эластичные свойства артерий за счет блокады негативных эффектов ангиотензина II. Бета-блокаторы считаются менее эффективными препаратами из-за уменьшения частоты сердечных сокращений, повышения ПД, центрального АД, сосудистого периферического сопротивления и левожелудочковой постнагрузки.

Кандесартан — один из наиболее эффективных блокаторов рецепторов ангиотензина, способный уменьшать уровень пропептида проколлагена III типа и повышать уровень стромелизина-1 в сыворотке крови. Также при его использовании изменялся показатель СПВ и уровень стромелизина-1. Соответственно эти значения коррелировали со снижением уровня АД и частоты сердечных сокращений ( $p = 0,02$ ). Действие на внеклеточный матрикс может предупреждать развитие цереброваскулярных заболеваний у пациентов с выраженной АГ. Кроме того, терапия блокаторами рецепторов ангиотензина улучшала артериальную растяжимость и уменьшала вазопрессорные реакции у пациентов с МС. Антагонисты альдостерона в экспериментальных моделях предупреждали накопление коллагена с возрастом при отсутствии АГ.

Нитраты снижают ПД, ДАД и центральное АД в большей мере, чем САД, при этом не сильно влияя на ригидность артериальной стенки проксимального отдела аорты. Нитраты и натрийуретические пептиды увеличивают синтез циклического монофосфата гуанозина, что приводит к расслаблению гладкомышечных волокон.

Подобный эффект возникает также при использовании ингибиторов фосфодиэстеразы-5, а именно

силденафила, который блокирует деструкцию циклического монофосфата гуанозина. Препараты этой группы могут уменьшать неблагоприятные эффекты рефрактерных волн и ПД без возникновения толерантности, свойственной нитратам. Теоретически, длительное ингибирование фосфодиэстеразы-5 может потенцировать антипролиферативные эффекты циркулирующих предсердных и мозговых натрийуретических пептидов, но эти данные еще не доказаны на практике.

Агонисты рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом альфа и гамма (PPAR- $\alpha$  — фенофибрат и PPAR- $\gamma$  — пиоглиазон), могут уменьшать воспалительную реакцию, адгезивные свойства, ригидность сосудистой стенки у людей, страдающих ожирением, и с толерантностью к глюкозе. Таким образом, предполагается, что они способны играть важную роль в профилактике ИБС при ожирении.

Пиоглиазон и розиглиазон — препараты группы тиазолидиндионов, улучшают чувствительность к инсулину и контроль гликемии. Кроме того, у пиоглиазона наблюдается антиатерогенный эффект независимо от уровня гликозилированного гемоглобина.

Положительное влияние на эластичные свойства сосудов оказывают также препараты группы статинов за счет антиоксидантных и противовоспалительных свойств независимо от выраженности антихолестеринного эффекта. В экспериментальных исследованиях статины повышают концентрацию эндотелиальной NO-синтазы в сосудистых эндотелиальных клетках и ингибируют адгезию и инфильтрацию моноцитов к эндотелию. В клинических исследованиях у пациентов с СД значительное улучшение эндотелий-зависимой сосудорасширяющей реакции на предплечье отмечалось уже на третий день от начала приема статинов, несмотря на неизменные уровни липидных фракций.

Действие большинства современных лекарственных средств направлено на вазоконстрикцию артериальных сосудов, однако в настоящее время ведется разработка новых препаратов, способных воздействовать на процессы синтеза коллагена, которые, как предполагали ранее, были необратимыми. К таким препаратам относятся средства, способные блокировать формирование коллагеновых структур (аминогуанидин, пиридоксамин, ОРВ-9195), неферментативно расщеплять поперечные связи коллагена (алагебриум) или воздействовать на рецепторы к иммуноглобулинам. Например, известно, что аминокуанидин способен улучшать эластичные свойства сосудов, показатель СПВ и приостанавливать развитие диабетической нефропатии, однако в больших дозировках может вызвать гломерулонефрит.

Таким образом, направление по изучению и поиску новых препаратов является довольно перспективным и дает широкие возможности повлиять на различные процессы в сосудистой стенке и сохранить ее свойства, однако требует проведения дополнительных экспериментальных и клинических исследований.

*Печатается в сокращении.  
Статья впервые опубликована в журнале  
J Cardiometa. Syndr. 2008, 3: 35-39.*

# Перикардит после инфаркта миокарда

## Клинический случай

В отделение кардиореанимации был госпитализирован мужчина 53 лет с жалобами на сильную боль в грудной клетке, сопровождающуюся одышкой, потоотделением, тошнотой и предобморочным состоянием. Интенсивность боли незначительно уменьшилась после приема нитроглицерина и морфина. На электрокардиограмме (ЭКГ) обнаруживались признаки заднелатерального инфаркта миокарда (ИМ) (рис. 1). Было принято решение о срочном проведении пациенту катетеризации для дальнейшего обследования и интервенционного лечения. По данным коронарной ангиографии определялись тромбоз, полная окклюзия проксимальной части левой огибающей коронарной артерии (ЛОКА) и отсутствие кровотока (TIMI 0) (рис. 2). При проведении

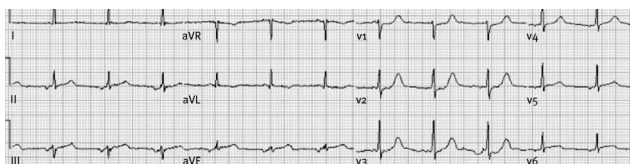


Рис. 1. ЭКГ: заднелатеральный инфаркт миокарда

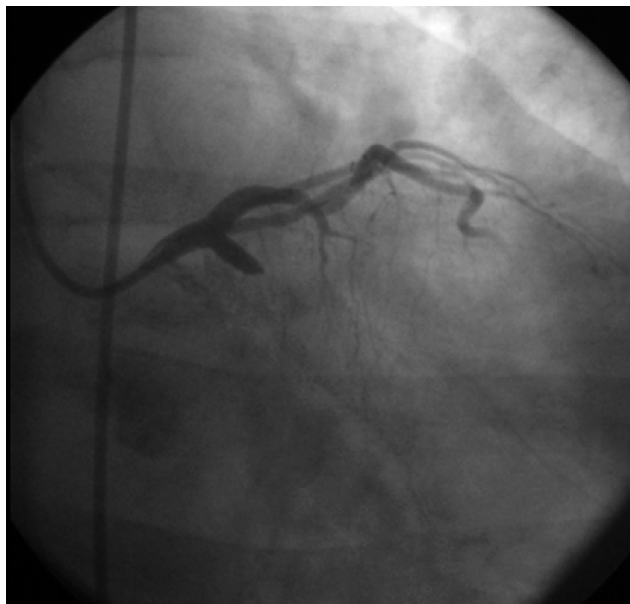


Рис. 2. Коронарная ангиография: полная окклюзия проксимальной части ЛОКА

ангиографии также было обнаружено нарушение кровоснабжения по правой коронарной артерии (ПКА) (рис. 3). Пациенту успешно выполнили чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и извлекли сгусток из ЛОКА. Потом провели стентирование, в результате которого восстановились и стабилизировались кровотоки (TIMI 3) и сегмент ST. Назначили двойную антиагрегантную терапию, гепарин, и ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa. Максимальные показатели уровня кардиальных ферментов составили: креатинкиназа – 4373 ед./л, креатинкиназа-МВ – 283 нг/мл и тропонин I – 516,4 нг/мл.

В последующие 24 часа пациент снова начал испытывать сильные боли в грудной клетке, сопровождавшиеся рецидивом подъема сегмента ST в «нижних» и «латеральных» отведениях (рис. 4). При проведении повторной коронарной ангиографии, в сравнении с предыдущей, отрицательной динамики не отмечалось, стент ЛОКА оставался открытым, кровоток сохранялся достаточно хорошим (TIMI 3) (рис. 5).

Пациенту было проведено ЧКВ дистального участка ПКА, однако интенсивность боли не уменьшалась

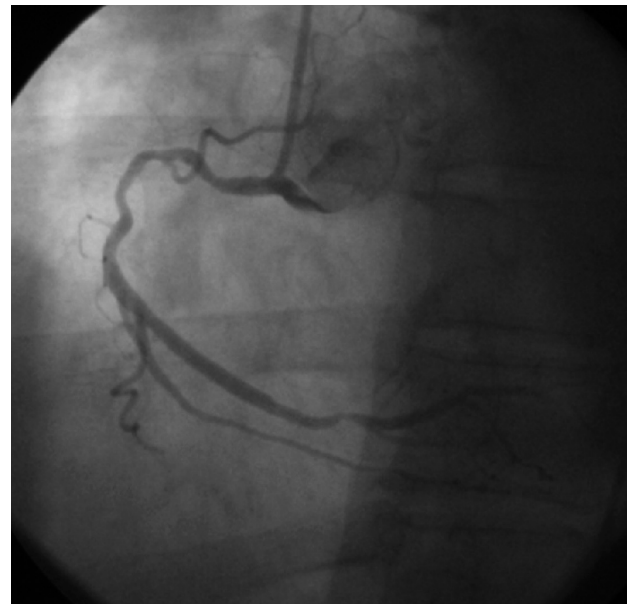


Рис. 3. Коронарная ангиография: затруднение кровотока по ПКА

<sup>1</sup> From the Division of Cardiovascular Disease at the University of Alabama at Birmingham, USA.

<sup>2</sup> Birmingham Veterans Affairs Medical Center, Birmingham, Alabama, USA.



Рис. 4. ЭКГ: рецидив подъема сегмента ST с постоянным положительным зубцом T

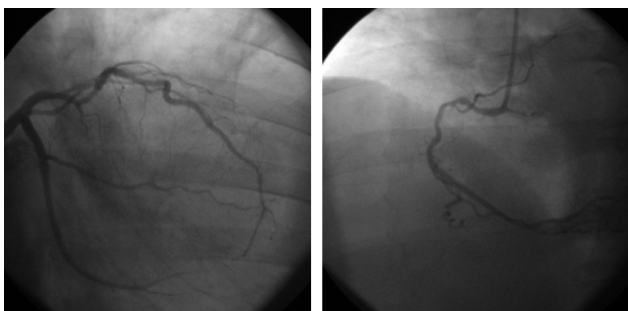


Рис. 5. Повторная коронарная ангиография: кровоток в области стента сохранен, ухудшения кровотока по артериям не выявлено

и положительная динамика на ЭКГ отсутствовала. Была проведена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), на которой определялась гипокинезия нижних и латеральных стенок, акинезия задней стенки с умеренной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), а также определялся выпот в полость перикарда без признаков тампонады сердца (рис. 6).

Боль в грудной клетке носила постоянный характер в течение нескольких дней и не сопровождалась повышением уровня кардиальных ферментов. Учитывая совокупность симптомов, динамику изменений на ЭКГ и данные ЭхоКГ, был установлен диагноз перикардит, несмотря на отсутствие шума трения перикарда, который часто носит временный характер и редко распознается. Далее пациент был переведен в терапевтическое отделение, где получал терапию препаратами группы нестероидных противовоспалительных средств и колхицином, после чего был выписан в стабильном состоянии для продолжения лечения амбулаторно. На протяжении последующих четырех недель боли исчезли, произошла нормализация ЭКГ.

## Дискуссия

Эпистенокардитический перикардит после ИМ был описан в литературных источниках, но остается относительно неизвестной и плохо диагностируемой патологией, так как нет четких ЭКГ- и других критериев для его

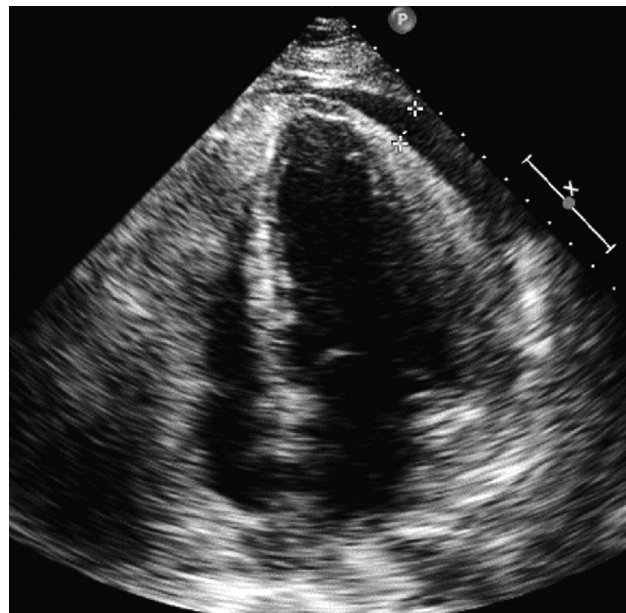


Рис. 6. ЭхоКГ: умеренный выпот в полость перикарда

диагностики. В большинстве случаев такое течение перикардита связывают с острым ИМ. Также перикардит является одним из многих перикардиальных проявлений трансмурального некроза (табл. 1).

Перикардит является самой частой причиной возникновения боли в грудной клетке в постинфарктный период, но частота его возникновения остается еще до конца не выясненной и по данным разных литературных источников составляет 7-41%.

Во многом частота инфаркт-ассоциированного перикардита зависит от того, что берется в основу понятия «перикардит». Если диагноз основывается на выявлении шума трения перикарда (самый четкий нетравматичный маркер перикардиального воспаления), частота перикардита находится на уровне  $\leq 5\%$  и, вероятно, в большинстве случаев патологическое состояние остается нераспознанным. Шум может определяться в систолу, середину диастолы и предсистолю, однако он не всегда возникает во всех трех фазах и является преходящим.

В исследовании, в котором принимали участие 423 пациента после ИМ, проводили оценку наличия признаков перикардита с использованием ЭКГ и аускультации. Перикардит, связанный с ИМ, был диагностирован у 31 пациента (7,3%) на основании наличия шума трения перикарда, при этом только у одного больного были изменения на ЭКГ, характерные для поражения перикарда.

Таблица 1. Перикардиальные изменения при ИМ

Исследование	n	Пациенты с шумом трения перикарда, %	Пациенты с выпотом в перикард, %	Пациенты с небольшим выпотом в перикард, %	Пациенты с умеренным выпотом в перикард, %	Пациенты с большим выпотом в перикард, %	Пациенты с выпотом и шумом трения перикарда, %	Локализация ИМ	Время появления и длительность наблюдения
Aydinalp 2002	159	9	7	100	0	0	4	Передний – 50% Задний – 50%	С 1-го по 7-й день
Galve 1986	121	Не известно	28	88	12	0	Не известно	Передний – 59% Задний – 29%	С 1-го по 6-й мес.
Sugiura 1993	303	21	24	78	22	0	9	Передний – 49% Нижний/задний – 51%	С 1-го по 3-й день
Sugiura 1990	330	Не известно	25	54	46	0	12	Передний – 62% Нижний – 38%	3-й день
Wildimsky 1995	192	8	43	96	0	4	5	Не известно	С 1-го дня по 36-й мес.
Всего	1 105	13	25	83	16	1	8		

Примечание: n – количество пациентов.

Однако в сходном исследовании шум трения перикарда был обнаружен у 65 пациентов (21%) из 303 после ИМ. В то же время при постановке диагноза на основании наличия шума трения перикарда и/или характерного болевого синдрома частота перикардита составила около 25%. Таким образом, постановка диагноза на основании болевого синдрома может привести к переоценке частоты возникновения перикардита.

Еще в одном исследовании с участием 159 пациентов с ИМ диагноз перикардита устанавливали на основании наличия шума трения перикарда, выпота в полость перикарда и характерного болевого синдрома в грудной клетке, которые присутствовали у 8,8, 6,9 и 19,5% соответственно. Частота связанного с ИМ перикардита, который был определен как наличие шума трения перикарда и/или боль в грудной клетке, составила 23,9%. При этом только у 22,5% пациентов с болью в груди определялся шум трения перикарда. Кроме того, выпот в полость перикарда не может использоваться в качестве критерия для постановки диагноза «перикардит», так как он обнаруживается у 28-43% пациентов с острым ИМ и не подтверждает повреждения перикарда. Распространенность перикардита намного меньше, чем частота появления выпота в полость перикарда при ИМ. У 65 пациентов с подтвержденным перикардитом после ИМ выпот в полость перикарда был обнаружен только у 27 человек (42%). При наличии выпота более 50 мл на ЭхоКГ его считают патологическим. Жидкость в перикарде может накапливаться также у больных с острым ИМ и застойной сердечной недостаточностью (СН) или повышенным правосторонним давлением наполнения, когда увеличено гидростатическое давление, а показатели гемодинамики снижены. В нескольких исследованиях у большинства пациентов при выполнении ЭхоКГ после острого ИМ выпот в перикард был связан с СН, но не с повышением уровня кардиальных ферментов, антикоагулянтными эффектами или перикардитом. Выпоты в перикард встречались одинаково часто при наличии шума трения перикарда, плевральных болях или при изменениях ЭКГ, характерных для перикардита.

Выпоты в полость перикарда, связанные с инфарктом, имеют субклиническое течение и обычно развиваются сразу после ИМ с проявлением симптомов к пятому дню. Также выпоты могут развиваться в любое время на протяжении первых трех недель, а частота, по данным некоторых исследований, может достигать 43% (например, ЭхоКГ в динамике). При выпотах в полость перикарда после острого ИМ наблюдается медленная реабсорбция в пределах 6-18 месяцев, а в некоторых случаях — и до трех лет. Выпоты в полость перикарда после острого ИМ, как правило, небольшие по объему (в 78-88% случаев), реже встречаются умеренные (12-22%) и только в 4% и менее — большие. Большой выпот с признаком физиологической тампонады после острого ИМ предполагает наличие кардиального разрыва. Выпоты в полость перикарда в постинфарктный период являются маркерами неблагоприятного исхода, хотя это утверждение и оспаривается. Так, в одном из исследований, в котором приняли участие 192 пациента с ИМ, смертность составила 15% в группе больных с выпотом в перикард и 8% — в группе больных без него. Однако прогностическая сила данного показателя не определена,

потому что большинство пациентов с ИМ и выпотом в полость перикарда имеет СН и сниженную функцию ЛЖ, которые могут значительно повышать риск развития дальнейших кардиальных событий.

При перикардите выпот образуется не в результате патологического нарушения гемодинамики, а вследствие увеличения давления в правом предсердии и легочной артерии. А функциональное состояние сердечной гемодинамики с и без выпотов при перикардите может быть подобно. На практике у пациентов с острым ИМ, наличием выпота в полость перикарда и шумом трения перикарда давление заклинивания в легочных капиллярах может быть значительно ниже в сравнении с пациентами, у которых присутствует только выпот. Выпоты при перикардите в первую очередь связаны с увеличением продукции интерстициальной жидкости, нарушением лимфатического дренажа и увеличением капиллярной проницаемости. Последняя активизируется после острого ИМ и заканчивается чрезмерным дренажем жидкости через воспаленную эпикардальную поверхность. В зависимости от площади поражения миокарда (акинетические и дискинетические сегменты), наличия аневризм нарушение процессов насыщаемости крови кислородом связано с увеличением объема выпота в перикарде и развитием перикардита в постинфарктный период.

Учитывая тот факт, что тяжелые выпоты в полость перикарда редки и не осложняются тампонадой сердца, антикоагуляция не зависит от объема и наличия выпота. Таким образом, противопоказаний к назначению полной дозы гепарина в данных случаях нет. Это подтверждается результатами многих исследований. В то же время тромболитическая терапия, по данным большинства исследований, также не влияет на частоту развития и объем выпотов в полость перикарда, однако больные перикардитом должны находиться под тщательным наблюдением. Независимо от того, на чем основана диагностика перикардита, частота его появления значительно меньше при использовании методов ранней реперфузии. В крупном исследовании GISSI-1 было показано 50%-ное сокращение частоты перикардита после тромболитической терапии у пациентов с ИМ, а также определена прямая связь между началом развития симптомов и временем проведения реперфузии. Это еще раз подтверждает, что раннее восстановление кровотока в коронарных артериях связано с уменьшением объема некроза и воспалительной реакции, а также связанного с острым ИМ перикардита.

Таким образом, постинфарктный перикардит встречается более часто у пациентов с трансмуральным или передним острым ИМ, дисфункцией ЛЖ, сниженной фракцией выброса, при поражении трех коронарных артерий или сахарном диабете. Связь перикардита с высокой смертностью и развитием СН в результате острого ИМ остается спорным вопросом. Однако в некоторых исследованиях эта связь была доказана, например, у пациентов с острым ИМ после тромболитической терапии, внутрибольничная летальность при наличии шума трения перикарда составляла 15 против 6% без него ( $p = 0,05$ ).

### Постинфарктный перикардит

Постинфарктный перикардит при остром ИМ впервые был описан 15 лет назад P.V. Oliva, однако он по-прежнему остается редкой и трудно диагностируемой патологией. Элевацию сегмента ST и депрессию сегмента PR, связанные с патологией перикарда, не всегда можно выявить сразу после острого ИМ. В то же время иногда можно выявить два вида атипичных изменений зубца T, чувствительных и специфичных для перикардита, в 100 и 77% соответственно. Типичными изменениями на ЭКГ в острой и острой период острого ИМ являются максимально высокие зубцы T в острой фазе, которые в пределах 48 часов становятся инвертированными и остаются такими на протяжении нескольких дней или недель, а иногда и постоянно. При перикардите зубцы T могут оставаться положительными на протяжении 48 часов от начала острого ИМ. Вторым признаком считается преждевременное и последовательное выравнивание зубцов T, а затем их восстановление.

Oliva et al. изучали ЭКГ 43 пациентов с постинфарктным перикардитом. У всех была обнаружена атипичная динамика зубца T. Элевация сегмента ST отмечалась в 40% случаев, при этом зубцы T оставались положительными у 67% пациентов, у остальных 33% — отмечалась характерная для перикардита динамика зубцов T. Изменения на ЭКГ подтверждались данными аутопсии. Над зоной выявления неповрежденного перикарда динамика зубцов T была типичной для острого ИМ. А в зонах, где повреждения затрагивали перикард, изменения зубцов T были характерны для перикардита. В 72% случаев острого ИМ передней стенки и при наличии симптомов перикардита определялись постоянные положительные зубцы T, тогда как у 82% пациентов с острым верхушечным ИМ или острым ИМ задней стенки отмечалась атипичная динамика зубцов T.

Таким образом, возвращаясь к примеру клинического случая, можно говорить о наличии у данного пациента на ЭКГ постоянного положительного зубца T и строго локализованной элевации сегмента ST. Коронарный сосудистый спазм, рецидив острого ИМ и продолжительная ишемия могут вызывать болевой синдром и изменения на ЭКГ, однако в пользу перикардита говорят длительность болевого синдрома и отсутствие повышения кардиальных ферментов. Кроме того, этот вывод подтверждается и отсутствием уменьшения интенсивности боли в ответ на прием препаратов группы нитроглицеринов и блокаторов кальциевых каналов, а повторная коронарография показала наличие достаточного кровотока в коронарных артериях.

Наиболее часто эпистенокардитический перикардит встречается у пациентов после острого ИМ. Однако в литературе были описаны случаи возникновения данного патологического состояния у лиц без симптомов острого ИМ и после перфорации кишечника.

### Выводы

Учитывая высокую частоту встречаемости острого ИМ, важно быть осведомленным о его различных перикардиальных проявлениях. В то время как выпоты в полость перикарда присутствуют приблизительно у 25% пациентов с острым ИМ, перикардит, основным симптомом которого

является шум трения перикарда, встречается в 13% случаев. Диагноз перикардита после острого ИМ часто тяжело поставить. Однако его необходимо подозревать у пациентов с рецидивом болевого синдрома в грудной клетке, при атипичной динамике зубца T и постоянной элевации сегмента ST. Таким пациентам рекомендуется проведение повторной катетеризации для исключения тромбоза в стенке.

### Литература

1. Aydinalp A., Wishniak A., van den Akker-Berman L. et al. Pericarditis and pericardial effusion in acute ST-elevation myocardial infarction in the thrombolytic era // *Isr Med Assoc J* 2002. — 3. — P. 181-183.
2. Widimsky P., Gregor P. Pericardial involvement during the course of myocardial infarction. A long-term clinical and echocardiographic study // *Chest*. — 1995. — 108 (1). — P. 89-93.
3. Krainin F.M., Flessas A.P., Spodick D.H. Infarction-associated pericarditis. Rarity of diagnostic electrocardiogram // *N Engl J Med*. — 1984. — 311 (9). — P. 1211-1214.
4. Wall T.C., Califf R.M., Harrelson-Woodlief L. et al. Usefulness of a pericardial friction rub after thrombolytic therapy during acute myocardial infarction in predicting amount of myocardial damage. The TAMI Study Group // *Am J Cardiol*. — 1990. — 66 (20). — P. 1418-1421.
5. Sugiura T., Iwasaka T., Takayama Y. et al. Factors associated with pericardial effusion in acute Q wave myocardial infarction // *Circulation*. — 1990. — 81 (12). — P. 477-481.
6. Oliva P.B., Hammill S.C., Edwards W.D. Electrocardiographic diagnosis of postinfarction regional pericarditis. Ancillary observations regarding the effect of reperfusion on the rapidity and amplitude of T wave inversion after acute myocardial infarction // *Circulation*. — 1993. — 88 (3). — P. 896-904.
7. Sugiura T., Iwasaka T., Takehana K. et al. Clinical significance of pericardial effusion associated with pericarditis in acute Q-wave anterior myocardial infarction // *Chest*. — 1993. — 104 (2). — P. 415-418.
8. Galve E., Garcia-Del-Castillo H., Evangelista A. et al. Pericardial effusion in the course of myocardial infarction: incidence, natural history, and clinical relevance // *Circulation*. — 1986. — 73 (2). — P. 294-299.
9. Correale E., Maggioni A.P., Romano S. et al. Comparison of frequency, diagnostic and prognostic significance of pericardial involvement in acute myocardial infarction treated with and without thrombolytics. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) // *Am J Cardiol*. — 1993. — 71 (16). — P. 1377-1381.
10. Correale E., Maggioni A.P., Romano S. et al. Pericardial involvement in acute myocardial infarction in the post-thrombolytic era: Clinical meaning and value // *Clin Cardiol*. — 1997. — 20 (4). — P. 327-331.
11. Oliva P.B., Hammill S.C., Edwards W.D. The electrocardiographic diagnosis of regional pericarditis in acute inferior myocardial infarction // *Eur Heart J*. — 1993. — 14 (12). — P. 1683-1691.
12. Oliva P.B., Hammill S.C., Edwards W.D. Cardiac rupture, a clinically predictable complication of acute myocardial infarction: Report of 70 cases with clinicopathologic correlations // *J Am Coll Cardiol*. — 1993. — 22 (3). — P. 720-726.
13. Buchell H., Barnes A., Mann F. The electrocardiographic picture of experimental localized pericarditis // *Am Heart J*. — 1939. — 18. — P. 133-144.
14. Youssef G., Khouzam S., Sprung J. et al. Regional pericarditis mimicking myocardial infarction // *Anesthesiology*. — 2001. — 95 (1). — P. 261-264.
15. Jain A. «Tombstone» anterior ST-segment elevations secondary to acute pericarditis: The role of two-dimensional echocardiogram // *Clin Cardiol*. — 1997. — 20 (4). — P. 404-406.

*Печатается в сокращении.  
Статья впервые опубликована в журнале  
Clin Cardiol, 2009, 32, 3, 115-120.*

*В.В. Машин, В.Вл. Машин, Н.Р. Васицкий, А.С. Атаян, М.М. Асадулаева,  
Ульяновский государственный университет;  
А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина, ГУ «Научный центр неврологии РАМН», г. Москва*

## Кардиогенная энцефалопатия: клиника поражения головного мозга и церебральная гемодинамика у больных с различной патологией сердца\*

**С**мертность населения от болезней системы кровообращения в России не только остается крайне высокой, но и продолжает увеличиваться. Изучение сердечно-сосудистых заболеваний предполагает системный подход, включающий оценку не только состояния церебральной и центральной гемодинамики, но и их взаимоотношения, что представляет несомненную актуальность в целях совершенствования лечения и профилактики хронической сосудистой патологии мозга при заболеваниях сердца.

Одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [2, 3]. Наиболее часто ХСН развивается при артериальной гипертензии (АГ), пороках сердца, ишемической болезни сердца [34, 36]. Причем степень выраженности ХСН может служить маркером глубины поражения миокарда.

Понятие «хроническая сердечная недостаточность» включает в себя нарушение диастолической и систолической функции миокарда. Большинство кардиологов считает, что при гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных с АГ в первую очередь нарушается диастолическая функция, то есть расслабление миокарда ЛЖ в фазе диастолы и его наполнение кровью [15, 18]. Нарушения диастолических свойств миокарда обычно предшествуют снижению насосной функции ЛЖ и даже могут изолированно приводить к появлению признаков и симптомов ХСН [29, 32, 33].

Одним из основных механизмов кардиогенного поражения мозга является недостаточность кровоснабжения и гипоксия головного мозга, обусловленные снижением сердечного выброса [9, 25]. Гипертоническое ремоделирование сердца приводит к нарушению сократимости ЛЖ и появлению ХСН, что в сочетании с церебральной ангиопатией дополнительно увеличивает риск поражения мозга [12, 22, 35]. При этом утяжеление функционального класса ХСН, свидетельствующее о прогрессирующем нарушении систолической функции ЛЖ, коррелирует с четырехкратным увеличением риска развития инсульта (SOLVD, PROMISE, CONSENSUS), а снижение сердечного выброса является самостоятельным фактором развития сосудистой мозговой недостаточности [21, 26].

Среди параметров кардиальной гемодинамики, существенно влияющих на кровоток по мозговым артериям, выделяют ударный и минутный объем сердца. Кроме того, дополнительное воздействие на гемодинамику оказывают реологические свойства крови. Изменение данных величин приводит к диффузному снижению скорости кровотока во всем сосудистом русле [14].

В ряде исследований предпринималась попытка установить взаимосвязь между особенностями изменений кардиальной гемодинамики, а также выраженностью и стадией сосудистой патологии мозга. Было показано, что снижение показателей общей гемодинамики в виде недостаточной сократимости сердца является одним из гемодинамических факторов, лежащих в основе формирования начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК) [10]. В I стадии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) у трети больных выявляется уменьшение сократительной способности миокарда и ухудшение периферического кровообращения [5]. В целом, при ДЭ отмечалось отчетливое уменьшение ударного объема, сердечного выброса и резкое нарастание общего периферического сопротивления. У больных, перенесших малый инсульт, также отмечается снижение сократимости миокарда [24].

К неадекватному кровоснабжению мозга может приводить не только контракильная дисфункция ЛЖ [19, 28]. Основной механизм редукции мозгового кровотока связан с активацией многочисленных нейроэндокринных и системных процессов и развитием дисбаланса вазоконстрикторных (ангиотензин II и эндотелин) и вазодилатирующих медиаторов (эндотелий-зависимый релаксирующий фактор, эндотелий-зависимый деполаризирующий фактор, брадикинин, простаглицлин) [20]. На первых этапах эти механизмы запускаются с целью поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза, чтобы нормализовать сердечный кровоток и тканевую перфузию, но позже они начинают оказывать негативное воздействие на сердечно-сосудистую гемодинамику, так как повышают общее периферическое сопротивление сосудов и ведут к дальнейшему нарушению сократимости миокарда [28]. При ХСН периферические артерии находятся в состоянии хронической констрикции, причем степень ее выраженности прямо пропорциональна тяжести сердечной недостаточности [20, 30]. Это приводит к уменьшению

\* Труды I Национального конгресса «Кардионеврология», Москва, 2008.

кровоснабжения органов, в частности недостаточной перфузии головного мозга, что может результировать развитием и прогрессированием ДЭ [28, 31]. Кроме того, нейроэндокринный дисбаланс в виде активации локальных нейрогормональных систем и выраженной дисфункции эндотелия инициирует процессы сосудистого ремоделирования: толщина стенок артерий увеличивается, а просвет уменьшается [22].

Таким образом, согласно литературным данным, развитие и прогрессирование сосудистой патологии головного мозга происходит на фоне снижения сократительной способности миокарда и нарастающей зависимости мозгового кровообращения от центральной гемодинамики [4, 16]. Вместе с тем, у больных с АГ наиболее часто отмечается скрытое снижение насосной функции сердца, выявляемое лишь при целенаправленном инструментальном (ультразвуковом) обследовании [1]. Поэтому особенно важным является оценка роли скрытой сердечной недостаточности в развитии и прогрессировании патологии головного мозга на фоне АГ, что окажет несомненное влияние на выбор терапии и предупреждение критических кардиальных и церебральных изменений, определяющих прогноз жизни пациента.

Целью исследования было оценить клиническую картину поражения головного мозга и состояние церебральной гемодинамики у больных с различной патологией сердца.

### Материалы и методы исследования

Настоящая работа основана на результатах обследования 217 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы различного характера, из них 113 – с АГ без признаков атеросклероза магистральных артерий головы (МАГ); 45 – с артериальной гипотонией и остальные 57 – с приобретенными пороками сердца. Среди пациентов с артериальной гипотонией и приобретенными пороками сердца ни один больной не имел в анамнезе указаний на перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения. Средний возраст больных составил  $50,3 \pm 13,2$  лет. В контрольную группу вошли 34 практически здоровые участника, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой.

С целью верификации формы сосудистой мозговой патологии и поражения сердца все больные прошли тщательное клинико-инструментальное обследование. Терапевтическое обследование было направлено на уточнение характера поражения сердца, выявление признаков ХСН. Всем пациентам и лицам контрольной группы выполнена трансторакальная эхокардиография (SSH-140A, Toshiba, Япония) по стандартному протоколу [27].

Исследование кровотока в МАГ проводили с помощью ультразвуковых сканеров SSD-2000 (Aloka, Япония) и SSH-140A (Toshiba, Япония) по общепринятой методике [14]. Оценивали наличие изменений в просвете сосудов, диаметр сосудов, наличие деформаций. При сканировании общих сонных артерий (ОСА) и позвоночных артерий (ПА) определяли усредненную по времени среднюю линейную скорость кровотока (ЛСК), индексы резистентности (ИР) и пульсации (ИП), а также вычисляли объемную скорость кровотока ( $V_{vol}$ ) по формуле:  $V_{vol} = TAV * S$ , где TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока, S – площадь поперечного сечения сосуда.

Статистическую обработку проводили с использованием прикладных программ Statistica 6.0 и Excel 2003. Во всех случаях предварительно проводили проверку на правильность распределения и затем выбирали параметрические или непараметрические методы анализа. Достоверность различия пропорций определялась с применением метода углового преобразования Фишера.

### Результаты исследования и их обсуждение

В группе АГ по совокупности жалоб и на основании объективной неврологической симптоматики у 35 больных была диагностирована ДЭ I стадии, у 40 – ДЭ II стадии, у 38 больных – ДЭ III стадии. Кроме стадий ДЭ важным для прогноза течения заболевания является характер неврологического синдрома. У всех больных ДЭ I стадии отмечалась микроочаговая симптоматика. У больных ДЭ II стадии неврологическая симптоматика была представлена характерным неврологическим синдромом: пирамидный синдром был диагностирован у 30% больных, псевдобульбарный – у 18%, вестибуло-мозжечковые нарушения выявлены у 43%, экстрапирамидный синдром – в 10% наблюдений. При ДЭ III стадии отмечено сочетание двух и более неврологических синдромов, у 9 обследованных в анамнезе было острое нарушение мозгового кровообращения. В этой стадии заболевания у 63% больных диагностирован пирамидный синдром, причем у 7 (18%) – он был представлен парезами вследствие перенесенных инсультов. Столь же часто встречался псевдобульбарный синдром – у 63% больных. У 10 (28%) больных ДЭ III стадии был диагностирован экстрапирамидный синдром, у 6 (16%) – выраженные интеллектуально-мнестические нарушения.

При артериальной гипотонии только 6 (13%) из 45 пациентов не имели клинических признаков поражения головного мозга, в то время как у 7 (15%) – выявлены симптомы НПНМК, у 34 (72%) – диагностирована ДЭ. При анализе неврологической симптоматики пирамидный синдром выявлен у 3 (9%) больных, псевдобульбарный – у 8 (24%) пациентов, мозжечковый синдром – у 11 (32%) обследованных. Экстрапирамидный синдром и выраженные когнитивные нарушения при артериальной гипотонии не встречались.

Неврологические расстройства обнаружены у 20 (74%) больных со стенозом устья аорты и у 11 (92%) пациентов с недостаточностью аортального клапана. При стенозе устья аорты у 5 (18%) больных имелась микроочаговая симптоматика, у 12 (44%) – пирамидный синдром, у 2 (7%) пациентов – экстрапирамидный, у 3 (11%) – псевдобульбарный, мозжечковый синдром выявлен у 11 (41%) больных, у 2 (7%) – отмечалось снижение когнитивных функций.

У больных с недостаточностью аортального клапана пирамидный и мозжечковый синдромы выявлены в 50% наблюдений, экстрапирамидный – у 2 (8%) пациентов, псевдобульбарный синдром – у 3 (25%) больных. Деменции в этой группе пациентов не зарегистрировано.

Церебральные нарушения диагностированы у 31 (83%) больного с митральным стенозом и у 9 (90%) пациентов с недостаточностью митрального клапана. При стенозе митрального клапана у 3 (8%) больных определялась микроочаговая симптоматика, у 11 (30%) – пирамидный синдром, у 2 (5%) – экстрапирамидный, у 5 (14%) – псевдобульбарный; мозжечковый синдром выявлен у 13 (35%) и у 2 (5%) пациентов отмечалось

интеллектуальное снижение. У больных с недостаточностью митрального клапана пирамидный, экстрапирамидный и мозжечковый синдромы диагностировались в половине случаев, псевдобульбарный синдром и деменция выявлены не были.

От состояния кровотока по МАГ в значительной степени зависит церебральное кровоснабжение, которое, в свою очередь, определяет выраженность сосудистой энцефалопатии [6-8, 11, 13, 17]. Для всех больных ДЭ в группе с АГ независимо от стадии заболевания было характерно увеличение площади поперечного сечения ОСА по сравнению с контролем:  $0,37 + 0,128$  и  $0,28 + 0,060$  мм<sup>2</sup> соответственно ( $p < 0,003$ ). ИП ОСА имел тенденцию к более высоким значениям у пациентов с ДЭ I и II стадии:  $1,69 + 0,464$  и  $1,64 + 0,355$ . Это может отражать повышение интрацеребрального сосудистого сопротивления, возникающего вследствие адаптивного ремоделирования артериолярного звена кровотока. Некоторое уменьшение этого параметра у больных ДЭ III стадии ( $1,50 + 0,378$ ) свидетельствует, напротив, о нарушениях сосудистого резерва. Помимо перечисленных изменений у больных ДЭ I и ДЭ III стадии отмечалось снижение ЛСК по ОСА по сравнению с контролем:  $42,9 + 9,51$ ,  $42,2 + 11,33$  и  $48,5 + 6,01$  см/с ( $p < 0,03$ ) соответственно. При ДЭ III стадии наряду с увеличением площади поперечного сечения ОСА было выявлено нарастание объемной средней скорости кровотока ( $1007,4 + 301,24$  мл/мин,  $p < 0,05$ ), что еще раз свидетельствует об исчерпывании адаптивных процессов. При изучении кровотока по ПА регистрировались изменения, сходные с аналогичными сдвигами параметров кровотока в ОСА.

Считается, что снижение системного артериального давления может лежать в основе формирования хронической сосудистой мозговой недостаточности вследствие уменьшения церебральной перфузии. Для всех больных с артериальной гипотонией независимо от характера и выраженности поражения головного мозга, увеличения площади поперечного сечения ОСА и ПА по сравнению с контролем выявлено не было. Вместе с тем, в этой группе по сравнению с контролем отмечалось снижение объемного кровотока по ОСА ( $580,4 \pm 110,9$  против  $920,8 \pm 142$  мл/мин,  $p < 0,03$ ), снижение ЛСК по ОСА ( $32,5 \pm 7,9$  против  $48,7 \pm 6,4$  см/с,  $p < 0,001$ ), а также повышение ИР ( $0,72 \pm 0,03$  против  $0,56 \pm 0,01$ ,  $p < 0,01$ ).

Одним из основных патогенетических факторов системных гемодинамических нарушений при пороках сердца является перегрузка миокарда с последующим развитием «синдрома изнашивания миокарда». Ремоделирование сердца приводит к нарушению сократимости ЛЖ и появлению ХСН [12, 23, 35]. Нарушение сократимости сердца может оказывать дополнительное неблагоприятное гемодинамическое влияние на церебральную перфузию. При митральном стенозе (по сравнению с контролем) отмечалось снижение объемного кровотока по ПА ( $38,8 \pm 18,1$  против  $187,3 \pm 38$  мл/мин,  $p < 0,001$ ) и ОСА ( $269,8 \pm 76,7$  против  $920,8 \pm 142$  мл/мин,  $p < 0,001$ ); снижение ЛСК по ОСА ( $21,4 \pm 10,4$  против  $48,7 \pm 6,4$  см/с,  $p < 0,001$ ) и повышение ИР по ПА ( $0,68 \pm 0,04$  против  $0,56 \pm 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) и ИР по ОСА ( $0,76 \pm 0,07$  против  $0,62 \pm 0,02$ ,  $p < 0,01$ ).

У больных с недостаточностью митрального клапана по сравнению с контрольной группой выявлено снижение объемного кровотока по ПА ( $37,5 \pm 17,5$  против  $187,3 \pm 38$  мл/мин,  $p < 0,001$ ) и ОСА ( $257,7 \pm 71,2$  против  $920,8 \pm 142$  мл/мин,  $p < 0,001$ ); снижение ЛСК по ОСА ( $22,7 \pm 11,2$  против  $48,7 \pm 6,4$  см/с,  $p < 0,001$ ). Изменений ИП и ИР не зарегистрировано. В целом, существенных различий в состоянии церебрального кровотока по ОСА и ПА у больных с митральным стенозом и недостаточностью клапана обнаружено не было.

При стенозе устья аорты по сравнению с контролем отмечалось снижение объемного кровотока по ПА ( $37,3 \pm 18,1$  против  $187,3 \pm 38$  мл/мин,  $p < 0,001$ ) и ОСА ( $258,4 \pm 88,9$  против  $920,8 \pm 142$  мл/мин,  $p < 0,001$ ); снижение ЛСК по ОСА ( $21,5 \pm 9,8$  против  $48,7 \pm 6,4$  см/с,  $p < 0,001$ ); повышение ИР ( $0,72 \pm 0,04$  против  $0,56 \pm 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) и ИП ( $1,76 \pm 0,45$  против  $1,52 \pm 0,32$ ,  $p < 0,01$ ) по ОСА.

У больных с недостаточностью аортального клапана по сравнению с контрольной группой выявлено снижение объемного кровотока по ПА ( $42,5 \pm 15,5$  против  $187,3 \pm 38$  мл/мин,  $p < 0,001$ ) и ОСА ( $331,7 \pm 87,2$  против  $920,8 \pm 142$  мл/мин,  $p < 0,001$ ); снижение ЛСК по ОСА ( $19,7 \pm 10,6$  против  $48,7 \pm 6,4$  см/с,  $p < 0,001$ ); повышение ИР ( $0,70 \pm 0,04$  против  $0,56 \pm 0,01$ ,  $p < 0,01$ ). Различий в состоянии церебрального кровотока по ОСА и ПА у больных со стенозом и недостаточностью аортального клапана не установлено.

### Заключение

Анализ клинических данных продемонстрировал закономерное утяжеление неврологических расстройств при переходе к более выраженным стадиям энцефалопатии: от очаговой микросимптоматики, доминирующей при ДЭ I стадии, к очерченным синдромам (вестибуло-мозжечковый, пирамидный, амиостатический, псевдобульбарный) при ДЭ II стадии и их различным сочетаниям, а также развитию интеллектуально-мнестических нарушений при ДЭ III стадии. Обращает на себя внимание, что у больных с АГ все стадии ДЭ диагностировались с одинаковой частотой, при этом в большом проценте случаев диагностировались экстрапирамидный, псевдобульбарный синдромы и признаки интеллектуального снижения, свидетельствующие о поражении белого вещества головного мозга.

У больных с артериальной гипотонией церебральные нарушения также встречались у большинства лиц, однако они не достигали крайней степени выраженности – ДЭ III стадии. У пациентов данной группы не выявлено экстрапирамидного синдрома и когнитивных нарушений, что свидетельствует об интактности глубинных отделов головного мозга. У больных с приобретенными митральными и аортальными пороками сердца со сходной частотой встречались все стадии хронического сосудистого поражения головного мозга.

У пациентов с АГ не обнаружено грубых структурных изменений в стенке крупных сосудов, о чем (помимо отсутствия визуализации стенозирующего процесса) свидетельствует сохранность значений индексов резистентности. С другой стороны, повышенный пульсативный индекс и снижение при некоторых стадиях ДЭ ЛСК указывает на развивающееся гипертоническое сосудистое



ремоделирование. Это сопровождается рядом адаптивных реакций: увеличением площади поперечного сечения МАГ и возрастанием объемной скорости кровотока. Однако наблюдающееся уменьшение индекса пульсации и продолжающееся увеличение объемной скорости кровотока в III стадии ДЭ знаменуют нарастающий срыв компенсаторных реакций.

При артериальной гипотонии нарушение церебрального кровотока имеет гипоперфузионный характер, о чем свидетельствует снижение линейного и объемного кровотока по ОСА и ПА при сохранности ИП и ИР. Кроме того, об отсутствии сосудистого ремоделирования МАГ при гипотонии свидетельствует отсутствие адаптивных реакций со стороны артериального русла.

У больных с пороками аортального и митрального клапанов сердца отмечалось снижение объемного кровотока и ЛСК в ПА и ОСА. Кроме этого, выявлено повышение индекса периферического сосудистого сопротивления в ОСА.

Таким образом, у больных с приобретенными пороками сердца и АГ были выявлены признаки системного сосудистого ремоделирования церебральных артерий, в то время как при артериальной гипотонии нарушение церебральной гемодинамики носило исключительно гипоперфузионный характер.

## Литература

- Беленков Ю.Н. Роль нарушения систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности. — *Терапевтический архив*. — 1994. — № 9. — С. 3-7.
- Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в России — опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? // *Сердечная недостаточность*. — 2003. — № 1. — С. 9-11.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. К вопросу о классификации хронической сердечной недостаточности на рубеже веков // *Сердечная недостаточность*. — 2000. — № 2: 3. — С. 4-9.
- Белова Л.А. Венозная дисциркуляция головного мозга при гипертонической энцефалопатии: Дисс. ...канд. мед. наук. — 2002. — С. 167.
- Бурцев Е.М. Дисциркуляторная /сосудистая/ энцефалопатия // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 1998. — № 1. — С. 45-48.
- Варакин Ю.Я. Артериальная гипертония и профилактика острых нарушений мозгового кровообращения // *Неврологический журнал*. — 1996. — № 3. — С. 11-15.
- Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. — М.: Медицина, 1987. — 224 с.
- Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фоякин А.В., Шарыпова Т.Н. Церебральная перфузия у больных артериальной гипертонией и с хроническими формами сосудистой патологии головного мозга // *Терапевтический архив*. — 2003. — № 12. — С. 32-36.
- Глауров А.Г., Заин В.Н., Табакман В.И. Некоторые вопросы кардиальной патологии и цереброваскулярной недостаточности / В кн.: *Съезд невропатологов и психиатров Молдавии. Тезисы докладов*. — Кишинев, 1981. — С. 37-38.
- Гундаров И.А., Бритов А.Н., Константинов Е.Н. и соавт. Интегральная оценка мозговой гемодинамики в норме, при пограничном уровне артериального давления и артериальной гипертонии // *Кардиология*. — 1988. — № XXVIII: 1. — С. 49-52.
- Джибладзе Д.Н. Патология сонных артерий и проблема ишемического инсульта // *Клинические, ультразвуковые и гемодинамические аспекты*. — М., 2002. — 207 с.
- Дизинский А.А., Погодин К.В. Допплеровские особенности начальных стадий хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого и старческого возраста // *Кардиология*. — 1999. — № 12. — С. 26-31.
- Кадыков А.С., Шведков В.В., Шахпаронова Н.В. Лакунарный инфаркт и дисциркуляторная энцефалопатия. Особенности восстановления движений / *Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов*. — Казань, 2001. — С. 237.
- Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. Современные представления о цереброваскулярном резерве при атеросклеротической патологии магистральных артерий головы (обзор литературы) // *Ультразвуковая диагностика*. — 1999. — № 1. — С. 43-55.
- Мартынов А.И., Николаева Н.В., Калантаров К.Д., Вонкин А.Л. Оценка влияния вазоактивных препаратов на церебральную гемодинамику // *Клинический вестник*. — 1996, январь-март. — С. 18-20.
- Машин В.В., Кадыков А.С. Гипертоническая энцефалопатия. Клиника и патогенез. — Ульяновск: УлГУ, 2002. — 139 с.
- Никитин Ю.М., Четкин А.О., Лагода О.В. и соавт. Роль дуплексного сканирования в диагностике цереброваскулярных заболеваний / *Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов*. — Казань, 2001. — С. 270.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенность // *Кардиология*. — 2003. — № 10. — С. 99-104.
- Симоненко В.Б., Широков Е.А. Основы кардионеврологии. — М.: Медицина, 2001. — 240 с.
- Сумин А.Н., Касьянова Н.Н., Масин А.Н. Эндотелиальная функция при различных режимах электростимуляции мышц у больных хронической сердечной недостаточностью // *Сердечная недостаточность*. — 2004. — № 5: 1. — С. 17-21.
- Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2003. — № 5. — С. 47-51.
- Терещенко С.Н. Систолическая функция левого желудочка в развитии хронической сердечной недостаточности и ингибиторы АПФ // *Сердечная недостаточность*. — 2002. — № 4: 11. — С. 598-602.
- Терещенко С.Н. Хроническая сердечная недостаточность и нарушение мозгового кровообращения // *Российский кардиологический журнал*. — 2001. — № 6. — С. 1-4.
- Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения: Руководство, 2-е изд., перераб. и доп. — Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 1999. — 440 с.
- Трошин В.Д., Жулина Н.И. Сосудистые заболевания мозга и кардиальные дисфункции. — Иркутск: Издательство Иркутского университета, 1991. — 264 с.
- Фоякин А.В. Ишемический инсульт: кардиальная патология в патогенезе, течении и прогнозе. Автореферат дис. ... док. мед. наук. — М., 2000. — 36 с.
- Фоякин А.В. Основы эхокардиографии / В кн. *Функциональная диагностика в кардиологии* / Ред.: Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова, А.В. Иваницкий. — М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. — С. 7-40.
- Чазов Е.И. Болезни органов кровообращения: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1987. — 832 с.
- Brutsaert D.L., Sys S.U., Gillebert T.C. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications heart function // *J Am Coll Cardiol*. — 1993. — Vol. 22. — P. 318-325.
- Doehner W., Rauchhaus M., Florea V.G. et al. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance // *Am Heart J*. — 2001. Vol. 141. — № 5. — P. 792-799.
- Nakamura M. Peripheral vascular remodeling in chronic heart failure: clinical relevance and new conceptualization of its mechanisms // *J Card Fail*. — 1999. — Vol. 5. — № 2. — P. 127-138.
- Nishimura R.A., Tajik A.J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in heart and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone // *J Am Coll Cardiol*. — 1997. — Vol. 30. — P. 8-18.
- Ohno M., Cheng C.P., Little W.C. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure // *Circulation*. — 1994. — Vol. 89. — P. 2241-2250.
- Simone G., Greco R., Mureddu G.F. Relation of left ventricular diastolic properties to systolic function in arterial hypertension // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 152-157.
- Strauer B.E., Motz B., Schwartzkopff B. *The Heart in Hypertension*. London: Blackwell Scientific Publication. — 1994. — P. 21-23.
- Zabalgaita M., Rahman S.N.U., Haley W.E. Role left ventricular hypertrophy in diastolic dysfunction in age hypertensive patients // *Hypertens*. — 1997. — Vol. 15. — P. 1175-1179.

Е.И. Чуканова, Российский государственный  
медицинский университет, г. Москва

## Комплексное применение нейротрофических препаратов в лечении хронической цереброваскулярной недостаточности

**В** последние годы во всем мире отмечается существенный рост цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), обусловленный, с одной стороны, тенденцией к «старению» общества, с другой, — неуклонным ростом распространенности основных факторов риска, таких как артериальная гипертония (АГ), атеротромбоз, метаболический синдром, гиподинамия, курение и др. Общее число проживающих в мире людей, перенесших инсульт, в настоящее время превышает 50 млн человек [15–18, 20, 23].

По данным службы скорой помощи, в Москве ежегодно регистрируется более 45 тыс. больных с инсультом, из них более 12 тыс. — лица трудоспособного возраста. За последние 10 лет отмечается увеличение встречаемости цереброваскулярной недостаточности (ЦВН) на 36%. В последние годы в Москве в течение одного месяца в среднем госпитализируется более 2 тыс. больных с инсультом, что примерно в два раза превышает число больных с инфарктом миокарда, при этом отмечается омоложение инсульта [1].

Учитывая создавшуюся эпидемиологическую ситуацию, организация профилактики и адекватной помощи больным с данной патологией является первоочередной задачей. Факторы риска развития недостаточности мозгового кровообращения приводят к развитию хронической протекающей ЦВН — дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), предшествующей развитию мозгового инсульта.

Предполагают, что процесс программированной гибели нейронов играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани. Еще больше оснований предполагать наличие нейронального апоптоза в случаях безинсультного течения церебрального сосудистого заболевания, кратковременной ишемии при ангиоспазме или тромбоэмболии, проявляющихся обратимым или ремиттирующим неврологическим дефицитом [4, 5, 8, 13–15].

Лечение пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью представляется сложной медико-социальной проблемой. По результатам рандомизированных клинических исследований установлена возможность предупреждения инсульта посредством коррекции повышенного уровня артериального давления (АД), применения антиагрегантов, нормализации углеводного и липидного обмена [7, 17, 19, 22–25].

Вместе с тем, исходя из современных представлений о патогенезе ДЭ, в комплексной терапии возможно применение и препаратов из других фармакологических групп, в частности нейропротекторов. Протективная защита мозга при хронической недостаточности мозгового кровообращения может быть одним из наиболее эффективных методов ее лечения. Назначение нейропротекторов способствует предотвращению развития нарушений церебрального метаболизма у больных с повышенным риском ишемии мозга, что дает возможность предотвратить тяжелое и необратимое повреждение нейронов [21, 28, 30].

Одним из препаратов, обладающих выраженным нейропротективным действием, является церебролизин. Церебролизин имеет 50-летнюю историю клинического и экспериментального изучения. Мультимодалное нейроспецифическое действие церебролизина установлено различными экспериментальными исследованиями [3, 9]. Многогранные метаболические эффекты церебролизина, данные о нейротрофическом, нейромодуляторном, антигипоксическом и антиоксидантном его действии, а также доказанные безопасность и хорошая переносимость препарата создали предпосылки для его применения в клинических условиях.

Клиническая эффективность церебролизина была подтверждена в специальных двойных слепых контролируемых исследованиях, отвечающих качественной клинической практике в клиниках Австрии, Германии, Канады, США, Китая, Японии и других стран. В последние годы возрос интерес к изучению механизмов патогенетического влияния данного препарата на мозговую ткань [2, 6, 26, 27, 29]. Профессор Eliezer Masliah [26] в своих исследованиях доказал, что церебролизин проявляет активность, аналогичную действию фактора роста нервов. В исследованиях на животных церебролизин оказывал защитное действие на моделях эксайтотоксичности *in vivo* и «оживлял» нейропатоморфологический фенотип у мышей с недостаточностью АпоЕ. Подтверждено, что церебролизин уменьшает апоптоз клеток-предшественников нейронов в гиппокампе [26]. В настоящее время церебролизин является единственным препаратом, который стимулирует нейропластичность и восстанавливает баланс эксайтотоксичности, воспаления и апоптоза [9].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния церебролизина, применяемого в разных режимах

дозирования у больных с ДЭ, на прогрессирование и возникновение осложнений в течение заболевания в зависимости от стадий заболевания как с клинических, так и экономических позиций.

### Материал и методы исследования

Исследуемую группу составили 218 пациентов с ДЭ I, II и III стадий, которые находились на амбулаторном лечении на кафедре неврологии и нейрохирургии лечебного факультета с циклом ФУВ РГМУ и получали в течение первого года лечения препарат церебролизин, назначавшийся в разных режимах дозирования. Исследование проводилось в течение двух лет. На втором году наблюдения пациенты получали комбинированную терапию церебролизин в сочетании с препаратом антиоксидантного ряда.

На первом году наблюдения церебролизин назначался внутривенно в дозах 5 и 10 мл в течение 10-15 дней. В течение года пациенты получали два курса лечения церебролизином – в 1-й и 6-й месяцы наблюдения. На втором году наблюдения церебролизин назначался внутривенно в дозе 10 мл/сут в течение 10 дней (также на 1-м и 6-м месяцах наблюдения). Антиоксидантный препарат назначался внутривенно в дозе 5 мл/сут в течение 20 дней на 4-м и 10-м месяцах наблюдения. Помимо этого, больные исследуемой группы получали базовую терапию, которая была максимально унифицирована и включала в себя прием аспирина (100 мг/сут), дипиридамола (150 мг/сут), глицина (900 мг/сут) и энапа. Энап назначался в индивидуальной дозе в зависимости от стадии АГ и уровня исходного давления. Коррекция АД достигала уровня 120/70-140/80-85 мм рт. ст. в зависимости от длительности течения АГ, степени выраженности перфузионных нарушений головного мозга и исходного уровня АД в начале исследования. При недостаточности эффекта энапа на снижение уровня АД энап комбинировали с арифеном в дозе 2,5 мг/сут. Изменения в стоимости стандарта лечения учитывались в каждом отдельном случае.

Группу контроля составили 118 пациентов с ДЭ. Больные контрольной и исследуемой групп получали одинаковую базовую терапию. При наборе пациентов использовался метод рандомизации.

Неврологический статус пациентов фиксировался до начала включения в исследование, а затем в конце 1, 6, 12-го месяца (как на первом, так и на втором году наблюдения).

Статистический анализ проводился с использованием статистических программ SPSS 6.01 и Statistica 5.0. Определение риска прогрессирования заболевания и развития осложнений в течение заболевания – развитие транзиторных ишемических атак (ТИА) и инсультов проводился по подсчету отношения шансов [12].

### Результаты исследования

Сравнительный анализ групп пациентов, получавших церебролизин в разных режимах дозирования, и больных контрольной группы свидетельствовал об их сопоставимости.

При анализе результатов лечения пациентов контрольной группы выявлено, что базовая терапия улучшала показатели балльной оценки выявленных неврологических

синдромов, однако к концу второго года наблюдения отмечено снижение эффективности ее влияния. Анализ результатов лечения пациентов церебролизином на первом году наблюдения выявил достоверное улучшение когнитивных функций, снижение выраженности астенического синдрома и депрессии. Помимо этого, отмечалось значительное снижение темпов прогрессирования ДЭ и риска развития ТИА и инсультов в течение заболевания. Назначение церебролизина в дозе 10 мл/сут в течение 10-15 дней показало более значимый клинический эффект, не вызывая при этом увеличения частоты побочных эффектов. Подробный анализ влияния церебролизина на первом году наблюдения был опубликован ранее [10, 11].

Анализ результатов лечения церебролизином на первом году наблюдения выявил достоверное снижение темпов прогрессирования ДЭ и риска развития инсультов и ТИА в течение заболевания.

Назначение церебролизина в высоких дозах (10 мл/сут в течение 10-15 дней) показало более значимый клинический эффект. При применении церебролизина отношения риска (ОР) прогрессирования по сравнению с контролем составили 0-0,3, что зависело от стадии заболевания и режима дозирования. Выраженное профилактическое влияние церебролизина прослеживалось на снижении риска развития инсульта по сравнению с контролем (риск развития инсульта – 0-0,07 по сравнению с контролем – 0-0,15).

На втором году наблюдения назначение церебролизина в сочетании с препаратом антиоксидантного ряда оказывало более эффективное профилактическое воздействие на течение ДЭ по сравнению с назначением монотерапии нейропротекторами. При проведении комплексной терапии церебролизин и препаратом антиоксидантного действия значительно увеличивалась эффективность влияния терапии как на риск прогрессирования, так и на возникновение ТИА и инсультов.

К концу второго года наблюдения после проведения повторных курсов комплексного приема церебролизина и препарата антиоксидантного действия ОР прогрессирования ДЭ составило 0,27-0,24-0,1 соответственно стадиям ДЭ. Их эффективность по снижению риска прогрессирования ДЭ превышала более чем в 3,5 раза эффективность влияния гипотензивной и антиромботической терапии, которую получали больные контрольной группы. ОР развития ТИА соответственно стадиям заболевания составило 0-0,06, а ОР развития инсульта – 0-0,5-0,6, что является статистически достоверным результатом профилактического воздействия комплексного применения нейропротекторов.

Результаты проведенного исследования подтвердили безопасность применения церебролизина в исследуемых дозах в лечении пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Побочные эффекты возникли у двух пациентов (0,92%) и были купированы приемом антигистаминных препаратов. Исключения пациентов из исследуемой и контрольной групп не было.

### Фармакоэкономический анализ

Фармакоэкономический (ФЭ) анализ, учитывающий клиническую эффективность, побочные эффекты и осложнения в течение заболевания, а также общую стоимость терапии одного пациента, дает возможность оценить

значимость проведенного лечения [3]. Данное фармако-экономическое исследование проводилось в интересах общества в целом.

Было проведено исследование стоимости прямых медицинских и немедицинских затрат на лечение больных контрольной и основной групп. Так, общая стоимость консультаций, обследований и проводимой базовой терапии у больных исследуемой и контрольной групп была одинаковой и составила на одного больного в год  $3,6 + 31,1 + 170,7 = 205,4$  USD [16,17].

Стоимость терапии комплексом церебролизин + антиоксидант равнялась 134,0 USD.

Средняя стоимость лечения больных с ТИА равнялась 277,3 USD, а стоимость лечения пациента с инсультом – 593,7 USD. Расчет стоимости лечения данных заболеваний исходил из протоколов ведения пациентов с данной патологией [23]. Стоимость ТИА и инсультов определялась с помощью ОР прогрессирования и развития ТИА и инсультов.

Общая стоимость прямых медицинских и немедицинских затрат на лечение пациентов с различными стадиями ДЭ у больных контрольной группы с учетом прогрессирования болезни составила:

1-й год: ДЭ I –  $205,4 + 38,8 + 433,3 = 677,5$  USD

ДЭ II –  $205,4 + 22,2 + 77,2 + 573,2 = 878,0$  USD

ДЭ III –  $205,4 + 36,0 + 89,1 + 611,4 = 941,9$  USD

2-й год: ДЭ I –  $205,4 + 27,7 + 221,7 = 454,8$  USD

ДЭ II –  $205,4 + 22,2 + 100,9 + 238,8 = 567,3$  USD

ДЭ III –  $205,4 + 27,7 + 83,1 + 544,5 = 860,7$  USD

Величина общей стоимости прямых медицинских и немедицинских затрат на лечение одного пациента в год исследуемой группы включала стоимость лечения ТИА, инсультов и прогрессирования заболевания.

С позиций проведенного фармакоэкономического анализа терапия церебролизином при разных режимах дозирования, а также комбинированная терапия церебролизином в дозе 10 мл/сут в течение 10 дней в сочетании с назначением антиоксиданта оказалась экономически выгодной у пациентов с ДЭ I, II и III стадий.

Таким образом, церебролизин, обладающий многоаспектностью влияния и, в соответствии с этим, различными патогенетическими механизмами воздействия, дает возможность проведения индивидуально подобранной патогенетической терапии. Помимо этого, применяемый в виде монотерапии или в комбинации с препаратом антиоксидантного ряда церебролизин эффективно замедляет прогрессирование ДЭ и предотвращает развитие ТИА и инсультов.

Лечение пациентов комплексом церебролизин-антиоксидант (второй год наблюдения), несмотря на высокую стоимость самих препаратов, за счет их неоспоримой клинической эффективности, приводящей к резкому сокращению числа инсультов, ТИА и прогрессированию ДЭ, оказалось с позиций стоимостно-экономического анализа выгодным при всех стадиях заболевания.

## Литература

1. Шамалов Н.А. и др. Ведение больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения на догоспитальном этапе / Методические рекомендации. – М., 2007. – С. 26.
2. Виндиш М. Церебролизин – новейшие результаты, подтверждающие разностороннее действие лекарства / В кн.: III Международный симпозиум по церебролизину. – М., 1991. – С. 81-106.

3. Воробьев П.А., Авксентьева М.Ю., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ. – М., 2004. – 404 с.

4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 248 с.

5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России // Consilium medicum. – 2003. – С. 5-7.

6. Дамулин И.В. и др. Влияние Церебролизина на умеренно выраженные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2007. – № 5. – С. 38-44.

7. Фритас Г.Р., Богуславский Дж. Первичная профилактика инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова / Приложение «Инсульт». – 2001. – Вып. 1. – С. 7-21.

8. Скворцова В.И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова / Приложение «Инсульт». – 2001. – Вып. 2. – С. 12-19.

9. Материалы XIV Международной конференции на Мондзее // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 1 (17).

10. Чуканова Е.И. Дисциркуляторная энцефалопатия (клиника, диагностика и лечение). Дисс. ... дмн. – М., 2004.

11. Чуканова Е.И. Влияние Церебролизина на клинические проявления и течение дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2005. – № 1. – С. 42-45.

12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология // Основы доказательной медицины. – М.: Медиа Сфера, 1998. – С. 260-278.

13. Фритас Г.Р., Богуславский Дж. Первичная профилактика инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова / Приложение «Инсульт». – 2001. – Вып. 1. – С. 7-21.

14. Argentine C., Prencipe M. The Burden of stroke: a need for prevention // Prevention of Ischemic Stroke / Eds. C. Fieschi, M. Fischer. – London: Martin Dunitz, 2000. – P. 1-5.

15. Bogousslavsky J. On behalf of the European Stroke Initiative. Stroke prevention by the practitioner // Cerebrovasc Dis. – 1999. – Vol. 9, Suppl. 4. – P. 1-68.

16. Bonita R. Epidemiology of stroke // Lancet. – 1992. – Vol. 339. – P. 342-347.

17. Bonita R., Solomon N., Broad J.B. Prevalence of stroke and stroke-related disability. Estimates from the Auckland Stroke Studies // Stroke. – 1997. – Vol. 28. – P. 1898-1902.

18. Brunner L.L., Kanter D.S., Manson J.E. Primary prevention of stroke // New Eng J Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 1392-1400.

19. Burn J., Dennis M., Bamford J. et al. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project // Stroke. – 1994. – Vol. 25. – P. 333-337.

20. Dahllof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised study against atenolol // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 1003.

21. De Keyser J., Sulter G., Luiten P.G. Clinical Trials with neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: are we Doing the right thing? // Trends Neurosc. – 1999. – Vol. 22. – P. 535-540.

22. Desmond D., Tatemichi T., Paik M., Stern Y. Risk factors for cerebrovascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort // Arch Neurol. – 1993. – Vol. 50. – P. 162-166.

23. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 280-299.

24. Leppala J.M., Virtamo J., Fogelholm R. et al. Different risk factors for different stroke subtypes // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 2535-2540.

25. Loor H.I., Groenier K.H., Limburg M. et al. Risks and causes of death in a community-based stroke population: Plum F. Neuroprotection in acute ischemic stroke // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 1-4.

26. Masliah E. New aspects of the treatment of Alzheimers disease – the neurotrophic option // Inergy Reports. – 2007. – Vol. 1 (2). – P. 1-4.

27. Petersen R.S. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch Neurol. – 1999. – Vol. 56. – P. 303-308.

Статья впервые опубликована в журнале «Трудный пациент», 2008, № 7.