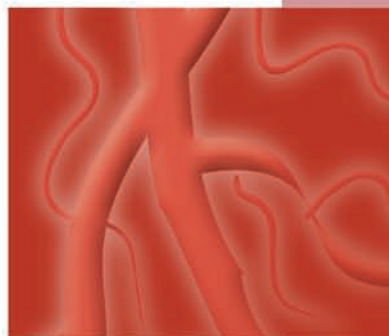


# Практична ангіологія



## ЗМІСТ

### Актуально

Навстречу вызовам времени В.И. Савченко .....	5
К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине С.Н. Володось .....	9

### Погляд на проблему

Для решения реальных проблем необходимы реальные действия В.Г. Мишалов .....	14
Профилактика инсультов в Украине Т.С. Мищенко .....	17

### Рекомендації

Протоколы надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет .....	19
Проект рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2009) .....	35
Транзиторные ишемические атаки .....	47

### Клінічні дослідження

Нейропротекция при хронической недостаточности мозгового кровообращения Е.В. Мельникова, А.В. Поздняков, А.А. Скоромец .....	53
--	----

### Зарубіжний досвід

Валсартан в сравнении с другими блокаторами рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии: результаты метаанализа R.M. Nixon, E. Müller, A. Lowy, H. Falvey .....	58
--	----

### Огляд

Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в церебропротекции при артериальной гипертензии В.И. Савченко .....	63
Эндотелиальная дисфункция и ее роль в патогенезе атеросклероза К.Г. Кремец .....	67

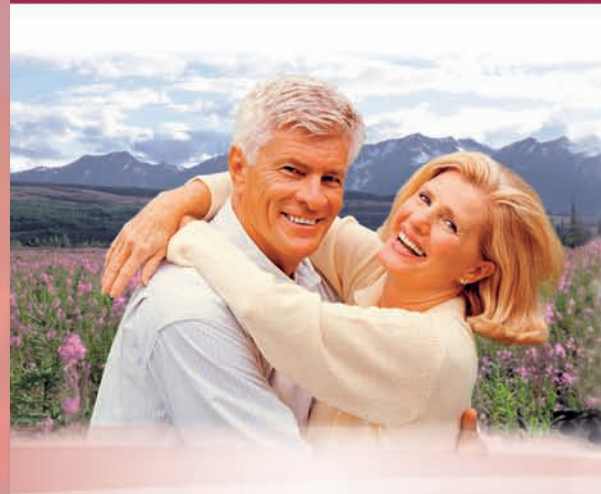
### Дайджест

Влияет ли терапия витаминами группы В на риск развития сахарного диабета у женщин? .....	34
Анализ крови как первичный тест в диагностике сердечной недостаточности .....	34
Расширенное терапевтическое окно .....	57
Новые данные по целевому АД в лечении АГ .....	61



**VITRUM® cardio**  
**OMEGA-3**  
ВІТРУМ® КАРДІО ОМЕГА-3

**ЗАХИЩАЄ СУДИНИ –  
ПОДОВЖУЄ ЖИТТЯ**



По 30 або 60 капсул в упаковці

- **ЗНИЖУЄ** рівень тригліцеридів і ЛПНЩ
- **ЧИНИТЬ** антиагрегантний ефект
- **МАЄ** протизапальну дію
- **ЗНИЖУЄ** ризик розвитку аритмій
- **СПРИЯЄ** вторинній профілактиці інфаркту міокарда

**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 05. 10. 2009  
Печать – ООО «Издательский дом  
«Аванпост-Прим»  
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3  
Подписной индекс – 94976

**Тираж 10000 экз.**

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

**Адрес редакции:**  
04208, г. Киев,  
ул. Светлицкого, 35 А, 2-й этаж  
Тел./факс: (044) 585-61-21,  
585-61-22

# 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)

# Навстречу вызовам времени

Уважаемые коллеги!

В работе нашей редакции, как и в жизни, постоянно происходят перемены, мы преодолеваем трудности, развиваемся, пытаемся привлечь новых авторов, открываем различные направления и вносим коррективы в уже имеющиеся наработанные механизмы существования нашего журнала. В этом нам помогают не только постоянное отслеживание новейших тенденций в медицине, но и наши авторы, читатели и коллеги из других изданий, которые участвуют в создании журнала.

Хочу напомнить, что концепция создания нашего журнала была основана на публикации материалов, способных помочь разобраться практическим врачам в довольно сложных проблемах сосудистой патологии. При этом мы стараемся идти не в каком-либо одном направлении, а представляем взгляды врачей различных специальностей, зачастую на одну и ту же проблему, что отличает наш журнал от многих узконаправленных украинских периодических медицинских изданий. Но если ранее такие публикации носили разрозненный характер и были отдалены друг от друга во времени, то в этом номере мы не только представляем читателям актуальную тему, но и предлагаем начать широкую дискуссию по данному вопросу.

Следует отметить, что предлагаемая в этом номере форма изложения актуальных тем не является чем-то особенно новым в современной научной литературе. Она уже нашла применение в развитых странах, в том числе и в ведущих медицинских изданиях. В этот раз мы поставили перед собой задачу использовать подобный подход для обсуждения одной из очень важных проблем мировой и отечественной медицины – профилактика мозговых инсультов. Нам кажется, что именно такая форма широкой дискуссии является наикратчайшим и наиболее эффективным путем к выработке некоторых практических решений по данной проблеме.

Современные подходы к лечению различных видов патологических состояний, в том числе сосудистых, зачастую предполагают участие в процессе представителей различных медицинских специальностей, таких как сосудистый хирург, кардиолог, эндокринолог, невролог, кардиохирург, нейрохирург и др. Построение и осуществление диагностических схем у больных тоже является «многоходовой» задачей. Кроме этого, заболевания сосудистой системы часто являются хроническими, что само по себе предполагает наблюдение и лечение таких пациентов с участием врачей поликлиники, стационара, высокоспециализированного учреждения. А взаимодействие и

преемственность в действиях врачей разных уровней важны для достижения положительных результатов, так как провал на одном из упомянутых уровней может свести на нет всю работу.

Поэтому, часто общаясь с врачами различных специальностей, при этом нередко обсуждая с ними одни и те же проблемы только под разными углами, с различных позиций, мы снова и снова приходим к пониманию того, что необходимы новые подходы для подачи материалов в нашем журнале, чтобы наилучшим образом представить актуальные темы, которые имеют важное практическое значение для врачей разных специальностей. Как следствие, единое понимание проблемы и механизмов ее решения должно явиться ключом к построению общей работы для достижения единого результата.

В настоящее время медицина и современные технологии оказания помощи больным развиваются очень стремительно, и периодические издания для практических врачей дают возможность познакомить специалистов с основными тенденциями. Но неотъемлемой частью этого должна быть дискуссия и диалог между профессионалами. Некоторые украинские специалисты принимают участие в работе различных зарубежных конференций и съездов, ездят на стажировки в известные мировые клиники. Обмен полученной таким образом новейшей информацией с остальными украинскими коллегами может помочь лучше понимать суть используемых нашими ведущими специалистами подходов.

В этом номере журнала «Практическая ангиология» мы решили предложить к обсуждению вопрос профилактики инсультов. Тема довольно обширная и актуальная, она постоянно поднимается на страницах как нашего журнала, так и ряда других периодических изданий. Нет необходимости представлять большое количество цифр, описывающих проблему, – они многократно приводились на страницах нашего журнала в работах ведущих специалистов в области неврологии (Т.С. Мищенко, В.А. Яворская, С.М. Кузнецова, С.П. Московко, А.В. Фоякин) и нейрохирургии (В.И. Смоланка, А.С. Сон). Однако, как уже говорилось, ранее подобные проблемы обсуждались в основном в относительно узком кругу профессионалов, и не всегда можно было сопоставить их мнения с теми задачами, которые решают многие украинские врачи в своей повседневной практике и на своем уровне, сталкиваясь с пациентами, имеющими проблемы с кровоснабжением головного мозга. Проблему профилактики ишемических инсультов можно рассматривать на нескольких уровнях, но в любом случае

при таком рассмотрении возникает ряд соответствующих вопросов, требующих конкретных ответов. В зависимости от этих ответов будут планироваться определенные действия в большом числе конкретных клинических случаев, и эти действия должны быть направлены на получение наилучшего для каждого пациента результата. Так, почти философским, но, тем не менее, имеющим очень важное практическое значение, выглядит вопрос о том, какая профилактика является оптимальной для больного — сугубо лекарственная или хирургическая. В последнее время многие специалисты, особенно в Украине, стали на позицию преимущественного использования методов сугубо медикаментозной профилактики ишемического инсульта, так как считают ее не менее эффективной, чем использование хирургических методов, и сопровождающуюся меньшим количеством летальных осложнений. Насколько такая позиция является рациональной, мы и хотим выяснить в процессе предложенной журналом дискуссии.

Указанная тема не только крайне актуальна, но и очень объемна, поэтому мы решили начать обсуждение с более конкретного вопроса — хирургической профилактики ишемических инсультов.

В последующем, по мере появления в нашем журнале новых статей на эту тему, возможно расширение дискуссии.

Для полного понимания и целостности картины развития хирургической профилактики инсульта необходимо привести некоторые исторические данные.

Зависимость функций головного мозга от состояния сонных артерий известна человечеству давно. Garrison цитирует Гиппократ, который, вероятно, дал первое описание того, что можно назвать сейчас транзиторной ишемической атакой: «Необычные атаки оцепенения и анестезии являются знаками грозящей апоплексии». Гиппократом описаны также паралич и чувствительные нарушения в конечностях на стороне, противоположной травме мозга. В VII веке это описание дал Galen. Греки знали сонную артерию как «артерию асфиксии и глубокого сна». Одна из мраморных скульптур, доставленных из Парфенона в Афинах в Лондонский музей Альберта и Виктории, изображает кентавра, сдавливающего сонную артерию у человека-воина, вероятно, в попытке уничтожить его.

Одним из экспонатов Хантеровского музея Королевского колледжа хирургов (Англия) является препарат сонной артерии с язвенным атероматозом, который был идентифицирован J. Hunter как «оссификация» (окостенение) около 200 лет назад. Термин «атеросклероз» известен не был.

Ранние хирургические вмешательства на сонных артериях ограничивались перевязкой для остановки кровотечения во время травмы, как это было описано в 1803 г. Fleming и в 1805 г. A. Cooreg. Однако уже тогда были робкие предположения относительно возможной связи между поражением сонной артерии и церебральными симптомами, что излагалось в единичных клинических сообщениях во Франции, Германии, Англии и в США.

В Англии в 1856 г. было опубликовано клиническое наблюдение молодой женщины с неврологическими и зрительными нарушениями, со слабой пульсацией правой сонной артерии и наличием над ней систолического шума. При аутопсии на правой стороне был обнаружен стеноз и истончение стенки правой общей сонной артерии, правая наружная сонная артерия была окклюзирована с клиническими последствиями в виде некрозов на скальпе и черепе в бассейне этой артерии.

Возможно, первое клиническое описание тромбоза внутренней сонной и позвоночной артерий было представлено Penzoldt из Германии в 1881 г. В 1905 г. Chiari при посмертном обследовании пациента с церебральной эмболией, не находя других путей для эмболии, препарировал сонную артерию по всей длине и обнаружил язву с тромбозом в ее бифуркации. Уже тогда он настоятельно советовал обследовать сонные артерии у больных с «апоплектическим ударом». Через 9 лет, в 1914 г., нью-йоркский интернист R. Hunt на основании посмертного обследования обнаружил связь между окклюзирующими поражениями артерий нижних конечностей и сонных артерий, и, таким образом, впервые указал клиницистам на системный характер и распространенность атеросклероза. Он рекомендовал проведение обследования сонных артерий как обязательное при посмертном исследовании. Для пациентов с неврологическими знаками и симптомами сосудистого поражения, писал Hunt, врачи должны придерживаться «той же позиции, как для групп пациентов с перемежающейся хромотой, гангреной и другими сосудистыми симптомами».

Церебральная ангиография была предложена в 1927 г. E. Moniz, нейрохирургом, работающим в Португалии в области рентгеновской диагностики внутримозговых опухолей. Его вклад начался с 1937 г. с клинического описания четырех пациентов с гемипарезом и тромбозом внутренних сонных артерий.

Тем временем, в 1938 г. в Китае Chao резецировал окклюзированную внутреннюю сонную артерию у двух больных: улучшение было весьма незначительным. В 1951 г. Johnson и Walker собрали 107 случаев тромбоза сонных артерий, диагностированных с помощью церебральной ангиографии, и на этом основании заключили, что данная патология встречается значительно чаще, чем считалось ранее.

В двух фундаментальных исследованиях (1951 и 1954) C. Miller Fisher раз и навсегда доказал связь между окклюзионной болезнью шейных отделов сонных артерий и, как он писал, «главными причинами инсульта». В его интенсивных исследованиях сонных артерий на шею он выявил 45 случаев тотальной или субтотальной обструкции одной или обеих сонных артерий среди 432 аутопсий. У четверых больных с доказанной церебральной эмболией атероматозный материал был обнаружен в каротидной бифуркации. C. Miller Fisher тоже рекомендовал обязательное исследование цервикальных сонных артерий.

Barker в довольно ироничной форме комментирует эти открытия: «Работая в 1948 г. в Бостоне в области общей патологии в прозекторской комнате, автор, хорошо помня об особом значении шейных сонных артерий, осторожно сохраняет и канюлирует их, оказывая неоценимую услугу гробовщикам, получившим эффективный метод введения бальзамирующего раствора для сохранения лица».

Боль, а иногда и более серьезные последствия пункции сонной артерии по методу Moniz препятствовали распространению ангиографии. Только после внедрения Seldinger в 1953 г. методики селективного контрастирования церебральная ангиография стала широко применяться.

Вслед за работами C. Miller Fisher очень быстро появилась целая серия исследований, подтверждающих тесную взаимосвязь атеросклероза шейных сонных артерий с церебральным атеросклеротическим инфарктом. В клинике Mayo Milliken и Seikert описали синдромы

каротидной и вертебральной недостаточности. В Лондоне Jates и Hatchinson отметили, что почти у всех больных, страдающих церебральной ишемией, были найдены окклюзионные поражения экстракраниальных артерий на аутопсии и что диагноз церебральной ишемии часто был ошибочен. Hollenhorst обратил внимание на яркие холестериновые эмболы, наблюдаемые им в ретинальных артериолах у ряда больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий.

В связи с этими работами возникли острые дебаты о путях и возможностях разграничения между церебральными симптомами, вызываемыми обструкцией сонных артерий, истинной ишемией и симптомами, определяемыми эмболической окклюзией интракраниальных артерий или артериол с переносом эмболов из атероматоза измененных шейных артерий. Многим клиницистам было трудно допустить тезис, что фокальные преходящие знаки и симптомы интракраниальной ишемии связаны с простым сужением проксимально расположенного сосуда. Далеко не все клиницисты допускали, что периодически возникающие неврологические симптомы могут быть следствием эмболии в бассейн одной и той же церебральной территории. Дебаты продолжались вплоть до 60-х гг. Исследования Julian, Moore и Imragato в значительной мере разрешили эту проблему. В первых двух работах клинико-морфологические сопоставления убедительно доказали четкую взаимосвязь изъязвленной атеромы в цервикальных сонных артериях с клиническими симптомами транзиторных ишемических атак. В третьей работе выявлено корреляцию между развитием внутрибляшечных геморрагий с цереброваскулярными симптомами.

Продолжая эти исследования, Lusby et al. показали, что не только внутрибляшечная геморрагия, но и эрозии на ее поверхности, атероматоз стенок артерий являются источниками эмболий и причиной последующих повторных неврологических симптомов.

Становление хирургического лечения каротидной недостаточности было достаточно медленным, «шло вдогонку» за другими сосудистыми процедурами, постепенно приближаясь к объему операций на аортоподвздошном и бедерно-подколенном сегментах. Начало хирургии сонных артерий состояло в их перевязке при травме или при шейных опухолях. Нельзя не отметить, что в эпоху Лериша французская хирургическая школа не ограничивалась только перевязкой сонных артерий, а проводила резекцию звездчатого узла и цервикальную симпатэктомию для повышения церебрального кровотока. Для блокирования повторных церебральных эмболий были применены серебряные клипсы для клипирования интракраниальной порции внутренней сонной артерии. В 1918 г. французский хирург le Fevre доложил об анастомозе между ветвями наружной сонной артерии и дистальной порцией внутренней сонной артерии с целью восстановления интракраниального кровотока после резекции опухоли на шее.

Нейрохирург Carrea, сосудистый хирург Molins и терапевт Murphy в 1951 г. в Буэнос-Айресе выполнили первую успешную реконструкцию общей и внутренней сонной артерии после резекции стенозированного участка в бифуркации, одновременно сделав также шейную симпатэктомию. У этого 41-летнего пациента прошли повторяющиеся эпизоды афазии, правосторонней гемиплегии и слепоты на левый глаз. Последующие 23 года он

был неврологически здоров. Авторы подчеркнули, что идея этой операции была подсказана работами Fisher.

Стандартизация хирургии поражений сонных артерий стала возможной после разработки техники тромбэндартерэктомии, предложенной португальским хирургом J. Cid Dos Santos в 1951 г.

В 1953 г. тромбэндартерэктомия была успешно применена при поражении сонной артерии. Хирургом был M. De Bakey из Хьюстона (Техас), который, однако, опубликовал сообщение об этой операции только в 1975 г. В связи с этим приоритет первой успешной операции отдается Eastcott, Pickering и Rob из Лондона. Их пациенткой была женщина 66 лет, страдающая множественными эпизодами левосторонней преходящей слепоты, правосторонней гемиплегии и афазии. При пункционной левосторонней каротидной ангиографии был выявлен тяжелый стеноз левой внутренней сонной артерии. Во время операции для защиты головного мозга от ишемии применялось много льда и открытое окно в операционной комнате. Операция выполнялась под общей анестезией. Была резецирована бифуркация общей сонной артерии и создан анастомоз между общей и внутренней сонными артериями. Доктор Rob пишет, что эта пациентка поправилась, у нее больше не было преходящих нарушений мозгового кровообращения, она дожила до 86 лет.

Постепенно каротидная эндартерэктомия стала стандартной операцией. Осложнения и летальность резко уменьшались по мере накопления опыта в технических деталях операции, лучшего отбора больных, более тщательного учета риска развития сопутствующих заболеваний, применения усовершенствований в области предупреждения церебральной ишемии и анестезии. Использование внутрисосудистого шунта, региональной анестезии, электроэнцефалографии и измерение ретроградного давления способствовали успешному развитию хирургии сонных артерий.

Большие рандомизированные исследования показали, что сегодня каротидная эндартерэктомия является эффективным методом профилактики повторных ишемий головного мозга при значительных атеросклеротических стенозах сонных артерий (более 70%). Также доказана эффективность каротидной эндартерэктомии при стенозе внутренней сонной артерии 50-69%. При возникновении стрессовых ситуаций, увеличении подачи крови к мозгу такие стенозы ведут себя как гемодинамически значимые, что может стать причиной возникновения гемодинамического ишемического инсульта. При таком сужении в бляшках происходят такие же изменения, как и при стенозах более высокой степени.

В настоящих рекомендациях Американской ассоциации инсульта и Европейской инициативы по лечению инсульта показания для проведения хирургического лечения с целью вторичной профилактики ишемии головного мозга относятся к наибольшей степени достоверности (класс I, уровень доказательности A). Условием для проведения оперативных вмешательств в конкретной клинике все чаще является количество послеоперационных осложнений не более 6%, в противном случае статистически достоверной разницы между группами, где проводилось медикаментозное и хирургическое лечение, не отмечалось.



Состояние вопроса хирургической профилактики ишемических инсультов в Украине можно описать, используя математический подход. Менее 250 операций каротидной эндартерэктомии дают очень низкий показатель при пересчете их на 100 тыс. населения. Почему у нас в стране выполняется так мало каротидных эндартерэктомий? Возможно, операция уже утратила свою роль в качестве метода профилактики ишемического инсульта и сегодня в мире ставка в этом вопросе делается на другие методы? Если да, то какие новые методы профилактики ишемического инсульта используются в мире и в Украине и насколько они эффективны? Может быть, в нашей стране нет условий для выполнения таких операций? А может, за такими низкими показателями стоит статистическая погрешность?

Для начала дискуссии и учитывая, что развитием технологий операций каротидной эндартерэктомии в первую очередь занимались сосудистые хирурги, мы попросили написать критическую статью по вопросу хирургической профилактики ишемических инсультов в Украине именно сосудистого хирурга.

Свое видение проблемы уже представили главный сосудистый хирург и главный невролог Министерства здравоохранения Украины. В последующем мы надеемся опубликовать мнения по этому поводу и других главных специалистов, таких как нейрохирург, кардиолог, кардиохирург, радиолог, специалист по ультразвуковой диагностике и др. Не менее важным видится и представление взглядов специалистов различных профилей, имеющих большой практический опыт в вопросах, связанных с профилактикой ишемических инсультов.

Даже в опубликованных в настоящем номере отзывах можно увидеть некоторые различия в подходах к профилактике инсультов в зависимости от профессиональной направленности.

Так, профессор Владимир Григорьевич Мишалов предлагает по-хирургически более решительные действия, в то время как позиция профессора Тамары Сергеевны Мищенко учитывает современные, сложившиеся в Украине условия, и выглядит не такой радикальной.

После того, как свои мнения выскажут и другие специалисты, возможно, будет создана основа для выработки единого мнения по многим вопросам не только неврологами, сосудистыми хирургами и нейрохирургами. Сегодня с патологией сонных артерий в повседневной практике уже сталкивается гораздо большее число врачей различных специальностей и наличие хорошо проработанного и четко описанного алгоритма поведения для них в таких ситуациях может явиться существенным элементом в профилактике инсультов в Украине.

Рассматривая хирургические методы профилактики ишемического инсульта, хотелось бы узнать непосредственно от специалистов, имеющих практический опыт в этой области, о преимуществах и недостатках как классических, так и эндоваскулярных подходов.

Важной задачей видится описание возможностей различных диагностических методов в плане постановки наиболее полного и достоверного диагноза у больного с поражением брахиоцефальных артерий. По некоторым данным, классическое ангиографическое исследование уже теряет позиции «золотого стандарта» по отношению к данной группе больных. В то же время значительно возросшие технические возможности ультразвуковой

техники позволяют ставить перед соответствующими специалистами задачи по диагностике патологии брахиоцефальных артерий на новом, значительно более высоком уровне.

Но наиболее важным видится ответ на вопрос, как должны поступать врачи, непосредственно не занимающиеся лечением больных с патологией брахиоцефальных артерий, и сами пациенты в случаях, когда названная патология выявлена впервые и не сопровождается неврологическими жалобами. Имеет ли смысл кардиологу, занимающемуся лечением больного по поводу ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, направлять пациента при выявлении у того стенозирующего поражения сонных артерий к неврологу либо нейрохирургу? Сможет ли невролог предложить пациенту какую-либо более эффективную схему профилактики инсульта по сравнению со схемой, используемой кардиологами для профилактики инфаркта миокарда? Будут ли нейрохирурги рассматривать возможность оперативного лечения пациента со стенозом сонной артерии менее 70%, даже если сам больной согласен на операцию? Или же лучше направить такого пациента к сосудистым хирургам, которые, в отличие от неврологов и нейрохирургов, традиционно рассматривают атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий как проявление мультифокального атеросклероза и занимаются его хирургическим лечением, базируясь на принципах, которые сложились еще до проведения различных исследований, результатом которых явилась идея о том, что использование хирургических методов профилактики можно ограничить в пользу лекарственных подходов.

Таким образом, дискуссия, которая уже началась на страницах нашего журнала, позволяет искать ответы на множество практических вопросов. Какими будут эти вопросы и ответы, во многом зависит от вашего участия, уважаемые читатели. Некоторые современные наработки можно и нужно более широко использовать в Украине. Например, для того, чтобы профессионалы могли общаться между собой и на страницах периодических изданий, созданы такие формы публикаций, как «комментарии к статье» и «письмо редактору», проводятся обсуждения в печати различных подходов по принципу «за» и «против» (Pro & Contra). Все это позволяет большему числу специалистов высказывать свое мнение, используя наиболее подходящую для этих целей форму. Наш журнал и в дальнейшем будет использовать такие подходы и публиковать такие работы.

Начатая дискуссия является в то же время примером того, как можно обсуждать и другие вопросы, волнующие широкий круг профессионалов, особенно те, которые предполагают участие представителей различных специальностей.

*Направляйте ваши предложения по интересующим вас темам в редакцию журнала «Практическая ангиология» для того, чтобы попытаться совместными усилиями решить наиболее важные практические задачи, стоящие перед украинскими врачами. «Комментарий к статье» должен соответствовать требованиям, применяемым по отношению к обычной статье, просто в подзаголовке должна использоваться ссылка на работу, опубликованную в нашем журнале, которая послужила поводом написания представленной работы либо открыла обсуждение темы. «Письмо редактору» может кратко выразить позицию автора по обсуждаемой теме и может быть написано в свободной форме.*

# К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине

**П**о официальным данным Министерства здравоохранения Украины, за 2008 г. в нашей стране было выполнено 247 каротидных эндартерэктомий (КЭ), примерно столько же, сколько и в 2007 г. [19]. Целью представленной работы явился анализ литературных данных для определения возможных причин такого традиционно малого количества КЭ, выполняемых в Украине.

## Актуальность проблемы инсультов в мире и в Украине

По данным за 2005 г., инсульты явились причиной смерти 5,7 млн людей во всем мире [61]. В случае, если не произойдет радикальных изменений в мерах по профилактике и лечению инсультов, ожидается, что к 2015 г. они станут причиной смерти у 6,7 млн человек ежегодно и у 7,8 млн – к 2030 г. При этом 4 из 5 инсультов развиваются у жителей стран со средним и низким уровнем жизни, что дополнительно ограничивает возможности дальнейшего лечения, реабилитации таких больных и профилактики у них повторных инсультов.

В таких странах, как Южная Африка, как и в масштабах всего континента, по данным за 2008 г., инсульты заняли первое место после СПИДа как причина смертности населения, обогнав традиционно лидирующие инфаркты миокарда (ИМ) [51]. В США инсульты занимают второе место после ИМ по количеству случаев в течение одного года и третье место как причина смерти после ИМ и онкологических заболеваний [71]. В большинстве стран мира инсульты устойчиво занимают первое место как причина инвалидизации населения. Ожидается, что к 2020 г. расходы на лечение больных с инсультом составят как минимум 6,2% совокупных мировых расходов на лечение человечества от всех известных заболеваний [50].

Для описания эпидемиологической ситуации по инсультам в Украине традиционно используется примерная величина в 100-120 тыс. вновь диагностированных случаев в год. Данная величина приводится в работах многих украинских авторов и является неизменной на протяжении достаточно долгого времени. Более точные цифры по уровню заболеваемости и ее динамике приводятся, как правило, в данных единичных профильных лечебных учреждений либо областных центров. По официальным данным, инсульты занимают второе место после ИМ среди причин смертности и первое – среди причин инвалидизации населения Украины [8, 10-12].

## Некоторые общие тенденции в отношении инсультов

Мировой опыт демонстрирует, что наиболее эффективно больные с инсультами лечатся в условиях специализированных лечебных учреждений, так называемых инсультных подразделений (stroke unit) [32, 58]. Это обусловлено рядом факторов. В 80-90 гг. прошлого века была сформирована концепция «окна терапевтических возможностей» [34]. В рамках этой концепции значительно изменились подходы в лечении ишемических инсультов (ИИ) – они стали более агрессивными и направленными на раннюю реперфузию головного мозга. Временной промежуток играет при подобных подходах определяющую роль. На постановку точного диагноза и начало эффективного медикаментозного лечения отводится шесть часов, а для проведения тромболитической терапии – три от начала катастрофы. В настоящее время есть данные о том, что при выполнении некоторых лечебных мероприятий и при условии высокоточной визуализации процесса с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) указанное время может быть несколько увеличено [52]. Очевидно, что для постановки точного диагноза и начала проведения максимально эффективного лечения в кратчайший промежуток времени необходима скорейшая транспортировка больного в учреждение, где есть подготовленный персонал и соответствующее оборудование. Имеются данные о том, что даже в высокоспециализированных неврологических учреждениях при проведении дифференциальной диагностики между ишемическим и геморрагическим инсультами без использования КТ или МРТ погрешность может составлять 20-45% [55]. Учитывая то, что современные методики лечения инсультов направлены на получение наиболее эффективного результата в кратчайший временной промежуток, ошибка при постановке диагноза может сыграть фатальную роль. Безотлагательное исследование сердца и дыхательной системы входит в список важнейших мероприятий. Мониторинг и коррекция сердечной и дыхательной функций в острый период так же важны, как и лечение основного заболевания [59].

С целью еще большего повышения эффективности лечения ИИ проводятся исследования возможности использования таких методов, как тромболитическая терапия и чрескатетерная аспирация тромботических масс из заблокированного сосуда [39, 43, 68]. Чрескатетерная

аспирация тромботических масс дает значимую реперфузию пострадавшей зоны головного мозга примерно в 60-82% случаев, тогда как проведение тромболитической терапии обеспечивает успех примерно в 40-58% случаев и в 12-15% – сопровождается вторичными геморрагическими осложнениями [20, 57]. Имеются работы, демонстрирующие, что использование стрептокиназы для лечения ИИ может быть причиной повышения смертности в данной группе больных [74]. Прямая тромбэктомия совместно с КЭ также дает положительные результаты в лечении острого ИИ, иногда даже если выполняется в сроки, значительно превышающие период «окна терапевтических возможностей» – до одного месяца [15].

Важнейшей задачей лечения больного, перенесшего ИИ либо транзиторную ишемическую атаку (ТИА), является профилактика повторного инсульта, который может оказаться фатальным. Выполнение КЭ у пациентов со стенозом 50-69% в наиболее ранние сроки, формально до двух недель после перенесенного инсульта либо ТИА, не только способствует улучшению результатов лечения, но и в значительной степени снижает вероятность повторного инсульта либо смерти в 30-дневный период [35].

Оказание профессиональной помощи больным, пострадавшим от инсульта, предполагает многоэтапность процесса. Сюда должны быть включены: догоспитальный и госпитальный лечебные, реабилитационный и диспансерный этапы [5]. В связи с тем, что сегодняшние диагностические методы позволяют выявлять основные факторы, предрасполагающие к развитию инсульта еще до самой катастрофы, первичная профилактика инсультов так же является одним из основных этапов оказания помощи таким пациентам. Наиболее современной и действенной организационной основой для выполнения всех перечисленных мероприятий являются регистры [2, 17, 18, 63]. Регистры позволяют не только иметь наиболее точную информацию об эпидемиологической ситуации по инсультам, но и осуществлять все профилактические и лечебные мероприятия комплексно и в соответствии с современными стандартами. Опыт показывает, что работа национальных профессиональных групп в рамках международных регистров способствует более широкому внедрению самых современных и в то же время достоверно эффективных методов в повседневную практику с наиболее точным соблюдением соответствующих стандартов, что дополнительно улучшает результаты лечения.

Важным моментом является то, что в некоторых странах благодаря эффективному использованию наработанных навыков в рамках национальных программ по борьбе с инсультами удалось не только уменьшить число развития этих осложнений, но и значительно улучшить показатели смертности и инвалидизации в соответствующих популяциях. Так, в Бразилии в наиболее развитых регионах страны в 2000-2002 гг. смертность от инсультов составляла 0,44-0,45 по сравнению с этим показателем за 1980-1982 г., что позволяет говорить о снижении смертности более чем на 50% за двадцатилетний период. В то время, когда в стране в целом этот показатель за тот же период снизился с 68,2 до 40,9 случая на 100 тыс. населения в год [24].

## Статус КЭ в мире

Значимость КЭ в профилактике ИИ подчеркивается тем, что во многих странах мира данная процедура является наиболее часто выполняемой сосудистой операцией [37]. Современные схемы лекарственной профилактики ИИ не рассматриваются как альтернатива КЭ в случаях, когда имеются показания для выполнения операции. При этом достоверно доказано, что включение КЭ в профилактическую схему в три раза повышает эффективность лечения по сравнению с сугубо лекарственной схемой [9, 73]. Напрямую эффективность КЭ можно сравнивать только с эндоваскулярными технологиями, применяемыми для ликвидации стенозов сонных артерий, такими как баллонирование и стентирование (пока что в большинстве случаев не в пользу последних) [26, 47, 69]. На сегодняшний день открытая КЭ прочно сохраняет за собой позицию «золотого стандарта» хирургической профилактики ИИ во всех развитых странах мира. Любые новейшие и наиболее эффективные лекарственные схемы профилактики инсультов разрабатываются и испытываются на фоне дальнейшего развития КЭ. Так, в США в период с 1993 по 2002 гг. объем выполняемых за один год КЭ возрос с 91 тыс. до 134 тыс. [38, 46]. В последние годы динамика по количеству выполняемых КЭ изменилась в связи с попытками широкого введения в клиническую практику эндоваскулярных методов, но это процесс пока что нельзя назвать стабильным. На протяжении 2003-2004 гг. в США было выполнено как минимум 259 080 случаев КЭ и каротидного стентирования (КС), при этом 245 045 пациентам выполнена КЭ (94,6%), а 14 035 – КС (5,4%) [49]. Все исследования, направленные на пересмотр показаний к выполнению КЭ, обусловлены единственной необходимостью сделать эту операцию еще эффективнее и не должны быть интерпретированы как попытки ограничить ее использование.

Аргументами в пользу использования КЭ как базового метода хирургической профилактики ИИ служат следующие факты:

1. Устранение гемодинамически значимого препятствия для кровотока по сонным артериям является необходимым действием для оптимизации мозгового кровообращения с точки зрения его анатомической и физиологической основы. Кровоснабжение головного мозга осуществляется двумя парами крупных артерий – сонных и позвоночных, и системы анастомозов между этими артериями играют определяющую роль в обеспечении головного мозга кровью. При атеросклеротическом поражении экстракраниальных артерий головного мозга в 20% случаев крупные бляшки находятся в зоне устьев позвоночных артерий. Существуют и другие виды патологии, которые могут привести к нарушению нормального кровотока по позвоночным артериям. При сочетании стенозирующего поражения одной или обеих сонных артерий с неполноценным кровотоком по позвоночным артериям и анастомозам за счет их врожденной недоразвитости или атеросклеротических бляшек дефицит питания мозга может существенно превышать таковой по сравнению с предполагаемым, исходя только из степени стенозов сонных артерий. Поэтому оценка кровотока по интракраниальным артериям является необходимым условием для объективизации степени недостаточности кровоснабжения головного мозга. При определении показаний к выполнению КЭ



необходимо учитывать и возможность компенсации недостатка кровоснабжения головного мозга вследствие комбинированного поражения нескольких экстракраниальных артерий в целом за счет улучшения кровотока по сонной артерии и ее анастомозам.

2. Микроэмболизация артерий головного мозга рассматривается как реальная и частая причина транзиторных нарушений мозгового кровообращения [56]. Наличие так называемых нестабильных тромбогенных атероматозных бляшек сонных артерий должно являться поводом для постановки вопроса об оперативном лечении. Особенно это актуально при наличии у пациента сопутствующей кардиологической патологии, сопровождающейся нарушениями ритма, гипертонической болезни, нарушений в свертывающей системе крови в сторону гиперкоагуляции.

3. Наиболее часто поражаемая атеросклеротическим процессом зона бифуркации сонной артерии благодаря анатомическим особенностям является легкодоступной для хирургической коррекции проблемы.

4. Качественно выполненная КЭ не ведет к каким-либо ограничениям для пациента в будущем и в ряде случаев позволяет в последующем снизить лекарственную нагрузку. Тем более что имеются данные о развитии микрокровоизлияний в головной мозг на фоне длительного использования больших доз дезагрегантов [66].

5. В отличие от классической сосудистой операции, эндоваскулярные методы устранения стенозов сонных артерий еще не смогли стать базовой методикой даже в странах с наиболее развитой медициной.

С точки зрения хирургической техники выполнения КЭ можно говорить о двух типах операции – с использованием временного шунта и без него. Второй тип операции называется эверсионной КЭ [14, 16, 42, 45]. При первом поверхностном знакомстве с обоими типами операций более привлекательной видится эверсионная эндартерэктомия, так как в исполнении опытного сосудистого хирурга и в условиях высокоспециализированного учреждения она требует меньше времени, нет необходимости вшивать аутовенозную либо синтетическую заплату. Экономически такая операция тоже более выгодна. Результаты же по числу серьезных послеоперационных осложнений и смертности не уступают таковым для операций с использованием временного шунта [27]. Тем не менее, при более глубоком изучении обеих методик с целью их внедрения в практику сосудистого отделения становится очевидным, что эверсионную эндартерэктомию необходимо рассматривать в комплексе с другими составными лечебного процесса. Очень важным моментом видится адекватное анестезиологическое пособие. Как правило, при таких операциях используется ингаляционный наркоз, для протекции мозга на момент пережатия сонной артерии создается искусственная системная артериальная гипертензия до 180–220 мм рт. ст., иногда выше. Несоблюдение хотя бы одного из, казалось бы, второстепенных условий лишает этот вид операции какого-либо преимущества и увеличивает риск для пациента. Поэтому более разумным может явиться широкое внедрение КЭ с использованием временного шунта. А в случае необходимости освоения методики эверсионной эндартерэктомии целесообразно направлять на обучение комплексную бригаду специалистов, включающую

хирургов, анестезиологов и реаниматологов. При этом на всех этапах лечения должны быть полностью обеспечены технические условия для их осуществления.

Профилактика неврологических осложнений во время выполнения КЭ занимает важное место в списке мероприятий, направленных на дальнейшее улучшение результатов операций [7, 29, 36]. С этой целью проводится мониторинг либо неврологического статуса пациента на протяжении операции путем прямого контакта (для этого вмешательство проводят под местной анестезией), либо гемодинамики по интракраниальным сосудам с помощью постоянного ультразвукового контроля. В плане профилактики тромбоэмболических осложнений в раннем послеоперационном периоде большие надежды возлагаются на применение дезагрегантов и статинов [31, 54]. Имеются работы, показывающие, что прием статинов способствует скорейшему восстановлению внутренней поверхности стенки сосуда в зоне хирургической травмы и заметному снижению тромбогенности названного участка. В более отдаленном промежутке времени прием статинов может снизить вероятность развития рестеноза. Пожизненный же прием дезагрегантов рассматривается как стандарт для больных, перенесших то или иное атеротромботическое осложнение.

Значимыми периоперативными осложнениями КЭ на сегодняшний день являются неврологические осложнения вследствие микроэмболий и атеротромбозов, а также геморрагии в зоне операции [48, 70]. Последнее осложнение отмечается в 5,5% случаев и опасно тем, что при формировании гематомы развивается отек шеи, который может привести к сдавлению трахеи и асфиксии [73]. Крайне редкими являются хирургические повреждения подъязычного нерва (*nervus hypoglossus*) и некоторых других ветвей [28]. Нечастым, но потенциально опасным осложнением является гиперперфузионный синдром, развивающийся вследствие внезапного увеличения перфузии сосудов головного мозга дистальнее стеноза [65].

На сегодняшний день диагноз ИИ предполагает соответствующую схему обследования [21, 23, 40, 53, 64, 67]. Применительно к этой схеме должны рассматриваться такие методы, как ультразвуковое исследование (УЗИ) экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга, КТ и МРТ, ангиографическое исследование дуги аорты и ее крупных ветвей. Каждый из упомянутых методов имеет свои преимущества и недостатки, но ни один из них не может считаться достаточным для получения всей необходимой информации, поэтому предполагается их комплексное использование. УЗИ – наиболее доступный и универсальный метод. Однако из трех перечисленных методов он является и наиболее субъективным в плане интерпретации полученных данных. Общеизвестно, что каротидная зона остается одной из самых сложных на протяжении всего сосудистого русла с точки зрения достоверности информации, полученной с помощью УЗИ [41]. Поэтому ангиографическое исследование выглядит предпочтительнее в плане надежности информации. Однако его использование, особенно в остром периоде, привело к ошутимому росту смертности и серьезных неврологических осложнений в данной группе пациентов [60]. Наиболее универсальной оказалась магнитно-резонансная ангиография (МРА), которая и должна использоваться в первую очередь, естественно

при наличии оборудования и соответствующих специалистов в непосредственной близости от больного.

Существует два подхода в определении показаний и противопоказаний к выполнению КЭ. Первый – использование специально разработанных формул для вычисления целесообразности хирургического вмешательства [25, 44]. Сторонники такого подхода как раз и обеспокоены тем, что показания для выполнения КЭ ставятся очень широко и при этом не учитываются некоторые важные факторы. Как следствие, в некоторых случаях операции не только не приносят ожидаемый эффект, но и служат источником угрозы для здоровья и жизни больного. Вторым вариантом постановки показаний и противопоказаний является индивидуальный подход в каждом случае, когда учитываются дополнительные либо исключаются некоторые основные показатели. В любом случае при постановке показаний к выполнению КЭ должен соблюдаться основной принцип – риск периоперативной смертности и развития инсульта не может превышать риск смертности либо повторного инсульта в определенной группе больных, если им не выполнять КЭ. В настоящее время формируются качественно новые подходы к постановке показаний и противопоказаний к выполнению КЭ, заключающиеся в том, что во многих случаях дополнительным определяющим фактором становится профессиональный уровень лечебного учреждения, где планируется проведение операции. Невролог либо врач общей практики, курирующий больного, уже не направит его для выполнения КЭ просто «к сосудистому хирургу». Многие больные направляются для выполнения КЭ только в клиники, имеющие прочную позитивную репутацию по проведению подобных операций.

### Особенности состояния вопроса в Украине

Не будучи неврологом, автор делает некоторые заключения, касающиеся нехирургических аспектов проблемы ИИ на основании сугубо литературных данных, не претендуя на абсолютную истину.

После анализа украинских литературных источников по проблеме инсультов за последние несколько лет складывается устойчивое впечатление о развитии в украинской профессиональной среде тенденции к «виртуализации» проблемы инсультов. Это проявляется в том, что в отечественных публикациях, которые все более носят описательный характер, все чаще приводятся клинические данные иностранных авторов. Более того, на основании этих данных делаются выводы и умозаключения применительно к конкретным ситуациям в нашей стране. Постепенно теряется понимание того, что часто рекомендации по лечению ИИ в развитых странах базируются на системной последовательной работе многих специалистов, зачастую при плодотворном взаимодействии врачей различных специальностей, что редко наблюдается в Украине. Как следствие, для решения вполне конкретных проблем предлагаются действия глубоко теоретического свойства. Так, группой украинских авторов предложена альтернатива широкому применению КЭ в виде использования «в масштабах страны адекватного контроля уровня системного артериального давления (АД), проведения эффективной гиполипидемической терапии и обучения пациентов», что, по мнению авторов, «может быть не менее эффективным в отношении выживаемости у больных с умеренно тяжелым стенотическим процессом

в брахиоцефальных артериях» [1]. В связи с тем, что опыт «адекватного контроля системного АД в масштабах всей страны» в мировой литературе пока не описан, в настоящее время неврологам стоило бы обратить более пристальное внимание на возможности хирургической профилактики ИИ.

Нет данных об участии отечественных неврологов в разработке значимых международных рекомендаций и консенсусов. Имеются только единичные примеры участия украинских специалистов в международных регистрах, в отличие от более активной работы российских, белорусских коллег и групп из стран постсоветского пространства [33, 62, 72]. Плодотворная, часто многолетняя работа отечественных неврологов по систематизации учета и ведения больных, перенесших инсульт, не выходит за пределы локальных программ на национальный уровень [3, 13]. Зачастую такая работа базируется на существовании так называемых «старых», сформировавшихся еще в советские времена неврологических школ с многолетними академическими традициями и заметными персоналиями. При определенных обстоятельствах этот факт подчеркивает то, что новая, более прогрессивная система лечения больных с инсультами не имеет пока что основы для ее развития в Украине в масштабах всей страны в рамках какой-либо национальной программы. Применение отечественными неврологами новых методик лечения больных с инсультами зачастую носит спорадический и автономный характер. Это может быть объяснено тем, что часто за такими внедрениями в отдельных учреждениях в клиническую практику новых методов лечения стоят международные фирмы-производители. При всем позитиве таких программ, которые, кроме всего прочего, способствуют участию наших украинских неврологов в международных исследованиях и, соответственно, ознакомлению их с мировыми стандартами, такие факты раскрывают проблему отечественной системы лечения неврологических больных, а конкретно – все более заметную зависимость ее развития от внешних факторов. Все меньше внимания у нас в стране обращается на то, что многие упомянутые методики находятся в стадии изучения и не являются базовыми в лечении больных в развитых странах мира, а их эффективность не всегда однозначно доказана. Примером могут являться применение тромболитика, чрескатетерной аспирации тромботических масс при ИИ, баллонная ангиопластика и стентирование сонных артерий при их стенозах. При этом такой давно испытанный и всесторонне проработанный «хрестоматийный» метод хирургической профилактики ИИ, как КЭ не имеет адекватного применения в нашей стране. В отличие от России, тем более от стран с более развитыми подходами к решению проблем инсультов, в Украине нет четкого обозначения статуса КЭ как официально признанного базового метода хирургической профилактики ИИ.

Представление темы КЭ в отечественных изданиях сосудистыми хирургами находится в еще худшем состоянии, чем у неврологов темы лечения инсультов. Прежде всего, это выражается в катастрофически малом количестве публикуемых работ, при том, что только единицы из них базируются на собственном клиническом материале и сфокусированы на решении какой-то конкретной проблемы [4, 6]. Количество же наблюдений, представленных любой

украинской группой, является недостаточным для формирования каких-либо значимых выводов, учитывая современные мировые стандарты в этой области. Текущие задачи, связанные с КЭ в Украине, находятся в том «недоразвитом» состоянии, которое является малопонятным для зарубежных специалистов, что в свою очередь исключает возможность серьезных совместных работ в этом направлении. Достаточно хорошо представленные в нашей литературе международные консенсусы и рекомендации по КЭ отличаются информативностью, логичностью, высоким профессиональным уровнем и отражают системный подход к решению проблемы. Однако при детальном ознакомлении с положениями, описанными в этих работах, становится понятным, что во многом они уже не могут быть механически перенесены на нашу существующую базу. К примеру, учитывая нашу демографическую ситуацию, далеко не первостепенной важности видится находка американских исследователей о том, что выполнение КЭ у больных, перенесших инсульт в возрасте старше 75 лет, приносит даже больше пользы, чем у пациентов младшего возраста [22]. Тем не менее, эти данные актуальны для развитых стран, где изучается вопрос выполнения КЭ в группе пациентов старше 90 лет [30].

Не удалось найти соответствующие данные, но с большой долей вероятности можно предположить, что среднестатистический 60-летний украинский пациент с симптоматическим стенозом сонных артерий по общему состоянию и наличию серьезных сопутствующих системных заболеваний не может быть автоматически приравнен к пациенту того же возраста из одной из западноевропейских стран. Косвенно этот тезис подтверждается данными Всемирной организации здравоохранения, согласно которым в 2007 г. среднестатистический житель Великобритании доживал при сохраненном в целом здоровье до 72 лет при средней продолжительности жизни 80 лет, тогда как для Украины эти показатели составляли 60 и 68 соответственно [75]. Не до конца ясно, как в наших условиях применять тезис о том, что смертность и развитие инсульта в периоперативном периоде не должны превышать 3-6% для того, чтобы считать профессиональный уровень сосудистого отделения достаточно высоким для направления в него больных для выполнения КЭ, когда эти показатели были рассчитаны на основании данных, полученных в странах с совершенно другим уровнем состояния вопроса по лечению и профилактике инсультов и сосудистой хирургии в целом. Таким образом, рекомендации различных международных организаций и консенсусы по вопросам профилактики и лечения инсультов, по-видимому, не могут являться непосредственным руководством к действию в наших условиях, а служат скорее примером того, в каком направлении нам необходимо двигаться для решения наших собственных проблем. Тем более что все подобные наиболее известные международные работы периодически дополняются и изменяются, а некоторые их положения базируются на данных с не самой высокой степенью доказательности.

### Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать некоторые предварительные выводы:

1. Сегодня проблема инсультов актуальна уже в мировых масштабах, а для многих стран стоит остро как никогда ранее из-за высокой смертности, инвалидизации

населения и, соответственно, огромных материальных потерь. При этом отмечается последовательный рост числа инсультов во многих популяциях. Теперь часто инсульт переходит из медико-социальной в общегосударственную проблему, что предполагает совершенно другой уровень соответствующих решений.

2. В некоторых наиболее развитых странах благодаря эффективному использованию практических наработок по профилактике и лечению инсультов удалось не только ощутимо уменьшить число этих осложнений, но и значительно улучшить результаты их лечения.

3. КЭ является эффективным и пока что безальтернативным методом хирургической профилактики ИИ у пациентов со стенозом сонных артерий.

4. В развитых странах продолжается работа над совершенствованием всех аспектов, связанных с проведением КЭ, включая проработку показаний к выполнению операции, более тщательную селекцию больных, анестезиологическое пособие, лекарственное сопровождение. Все больше врачей из разных стран вовлекаются в международные исследования и лечебные программы, связанные с инсультами. Меняется статус сосудистого центра, в котором должны выполняться КЭ. Необходимо повышать требования по уровню его оснащения и профессиональных навыков сотрудников. Все это направлено на обеспечение условий для дальнейшего улучшения результатов операций, число которых во многих странах продолжает расти.

5. Все этапы профилактики и лечения инсультов предполагают дальнейшее увеличение роли взаимодействия врачей разных специальностей. Сегодня неврологи при обследовании больного с инсультом в остром периоде используют практически весь арсенал диагностических методов, которыми пользуются сосудистые хирурги в своей повседневной практике, и в той же степени привлекают смежных специалистов, таких как кардиологи.

6. Украинские неврологи и другие специалисты, принимающие участие в лечении больных с ИИ, достаточно хорошо осведомлены о современных тенденциях в профилактике и лечении ИИ и о важной практической роли КЭ в общей схеме.

7. На сегодняшний день нет данных, позволяющих говорить об ощутимых успехах в профилактике и лечении инсультов в Украине в масштабах страны.

Приведенные предварительные заключения позволяют сделать окончательный вывод о том, что традиционно низкое число проводимых в Украине КЭ, как и некоторые другие несоответствия мировым стандартам в этой области, обусловлены, прежде всего, организационными проблемами на всех уровнях, включая отсутствие цельной и действенной национальной программы по профилактике и лечению инсультов, отсутствие эффективного взаимодействия между врачами различных специальностей. Все это препятствует достижению ощутимых практических результатов и реализации даже уже имеющихся возможностей по борьбе с ИИ. Что касается КЭ, то можно говорить о том, что сосудистые хирурги самостоятельно не смогут работать в данном направлении и им крайне необходимо взаимопонимание и сотрудничество со стороны неврологов, кардиологов и врачей других нехирургических специальностей, связанных с лечением больных с ИИ.

*Список литературы находится в редакции.*

# Для решения реальных проблем необходимы реальные действия

## Комментарий к статье С.Н. Володоса «К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине»

**П**редставленная С.Н. Володосем работа «К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине» [1] является, прежде всего, очередной попыткой со стороны сосудистых хирургов обратить внимание отечественных неврологов на имеющуюся не использованную до конца возможность в виде операции каротидной эндартерэктомии (КЭ) в профилактике ишемических инсультов (ИИ) и пригласить их к продуктивному сотрудничеству в этом направлении.

Тема хирургического лечения заболеваний экстракраниальных артерий актуальна и нами освещается постоянно. В самом первом выпуске журнала «Серце і судини» одной из титульных работ являлась статья «Хірургічне лікування уражень брахіоцефальних артерій», а в последнем номере за 2009 г. эта тема представлена в работе «Принципы инвазивного лечения стеноза сонной артерии: показания – методы» [2, 3]. Тот факт, что КЭ является действенным инструментом в уменьшении числа ИИ во многих развитых странах мира, позволяет украинским сосудистым хирургам вновь активно поднимать вопрос о недостаточном внимании к этой операции в Украине. Дополнительную остроту теме придают факты относительно частой первопричинности заболеваний сонных артерий в развитии ИИ, роста числа этих грозных осложнений и относительно низкой эффективности проводимых в связи с этим профилактических и лечебных программ в нашей стране.

В 2004 г. Всемирная организация здравоохранения определила распространение инсультов как эпидемию. Вследствие этого многие проблемы, связанные с данным осложнением, рассматриваются и в глобальном масштабе. Соответственно, сегодня у врачей и пациентов уже есть возможность сопоставлять подходы к профилактике и лечению инсультов не только с региональными стандартами, но и с мировыми. Применительно к операции КЭ четко прослеживается связь между количеством выполняемых операций в какой-либо стране и уровнем оказания помощи неврологическим больным. В тех странах, в которых удалось добиться успехов в борьбе с инсультами, КЭ является востребованной процедурой.

Кроме этого, опыт отдельных стран уже демонстрирует то, что при системном использовании наработанных методов профилактики и лечения можно добиться как уменьшения числа самих инсультов, так и существенного снижения уровня связанных с ними смертности и инвалидизации населения в пределах целых популяций.

Так, в США в период с 1995 по 2005 гг. доля инсультов как непосредственной причины смерти снизилась на 29,7%, а в абсолютных числах количество ежегодных смертей от инсульта уменьшилось на 13,5% [4]. В Шотландии, где население в 2008 г. составляло примерно 5 168 500 человек, благодаря реализации соответствующей государственной программы по снижению смертности от инсульта у людей младше 75 лет удалось уменьшить этот показатель с 38 случаев на 100 тыс. населения в 1995 г. до 18,8 случаев в конце 2007 г. В 2006 и 2007 гг. в Шотландии было выполнено 522 и 525 КЭ соответственно. В свете полученных данных, поставленная шотландским правительством задача по снижению смертности от инсультов в популяции на 50% в период с 1995 по 2010 гг. видится вполне выполнимой [5].

К сожалению, как и при многих других заболеваниях, наиболее тяжелая ситуация складывается в странах со средним и низким уровнем жизни. Сегодня только 1 из 5 инсультов развивается в странах с высоким уровнем жизни. Печально говорить, но принятая в 2005 г. Кабинетом министров Государственная программа предотвращения и лечения сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых заболеваний на 2006-2010 гг., призванная снизить смертность от инсультов ориентировочно на 5%, от ишемической болезни сердца – до 5% в 2007 г. и до 12% – в 2010 г., а также снизить уровень первичной инвалидности в трудоспособном возрасте до 5% в 2007 г. и до 10% – в 2010 г., пока что в отношении инсультов значительного эффекта не дала. Необходимо в ближайшее время принимать дополнительные меры. При рассмотрении старой или при составлении новой программы борьбы с инсультами в Украине необходимо учитывать накопленный в других странах позитивный опыт. Одним из выводов, сделанным специалистами в отношении инсульта, является то, что его профилактика экономически более целесообразна, чем дорогое лечение и обеспечение больного, выжившего после инсульта, на протяжении оставшейся жизни. Особенно этот момент важен для развивающихся стран.

Перед тем, как перейти к описанию практических предложений по данному вопросу, хотелось бы дать несколько кратких комментариев.

1. По совокупности всех факторов, относящихся к инсультам, в Украине данную проблему уже нужно рассматривать только как общегосударственную. Учитывая распространенность заболевания, высокие темпы

увеличения числа таких больных, неудовлетворительные результаты по профилактике и лечению, ведущие к высокой смертности и инвалидизации, а, следовательно, и к колоссальной финансовой нагрузке на граждан и государство, трудно представить, что с проблемой самостоятельно сможет справиться какая-то отдельная группа врачей, скажем неврологов, даже самого высокого профессионального уровня, равно как и общественная организация. Здесь необходима серьезная работа, базирующаяся на единой действенной общегосударственной программе и при полном взаимодействии как государственных управленческих структур, так и врачей многих специальностей, прежде всего неврологов, кардиологов, нейрохирургов, сосудистых и кардиохирургов. Поэтому все предложения по широкому использованию того либо иного метода профилактики или лечения инсультов необходимо делать осмысленно и ответственно, и с «прицелом» на их дальнейшее общенациональное приращение.

2. Относительно поднятого доктором С.Н. Володосем вопроса о степени практической ценности различных международных консенсусов и рекомендаций. По международным консенсусам – необходимо добавить, что, как отмечают и сами авторы таких проектов, даже в странах, где такие консенсусы создаются, имеются трудности с их реализацией, особенно на нижних профессиональных уровнях. Значение крупных международных исследований по той либо другой лечебной технологии и сделанные на базе этих исследований выводы и рекомендации трудно переоценить. Преимущества их очевидны и не нуждаются в дополнительной аргументации. Тем не менее, такие исследования имеют и недостатки. Они достаточно громоздки в исполнении. За время организации таких исследований, составления протоколов их выполнения, подбора участников, анализа данных, оформления выводов и результатов ситуация по некоторым вопросам может поменяться, могут открыться некоторые новые нюансы даже в процессе выполнения самого исследования. Вследствие чего, даже базируясь на промежуточных результатах крупных исследований, некоторые небольшие группы ученых начинают небольшие, но кратковременные и мобильные в организационном плане исследования той же проблемы, но по более совершенному протоколу. Такие небольшие, но более прогрессивные исследования иногда указывают на неоднозначность выводов по данным крупных исследований уже к моменту их формулировки. Другой важной причиной, почему не все рекомендации консенсусов возможны к непосредственному исполнению, является то, что такие консенсусы вырабатываются для относительно специфических ситуаций. Например, из исследования могут быть исключены больные по возрастным, половым либо другим признакам, с которыми, тем не менее, практикующим врачам приходится встречаться в реальной жизни. Индивидуальный подход в постановке показаний к КЭ сосудистым хирургом во многих ситуациях видится допустимым, а в некоторых – единственно возможным, но опираться все же необходимо на общепризнанные нормы. Скажем, не подлежит сомнениям рекомендация о необходимости выполнения КЭ у пациента, перенесшего ИИ либо транзиторную ишемическую атаку (ТИА), обусловленную стенозом сонной артерии с сужением просвета на 70-99%, и при отсутствии значимых противопоказаний.

Консенсусы и рекомендации не являются директивными документами. Кроме этого, они разрабатываются не только для врачей, но и с учетом интереса к ним со стороны страховых компаний, регулирующих органов и т. д.

Достаточно разумным решением видится написание комментариев к международным консенсусам, публикуемым в украинской литературе ведущими отечественными специалистами.

3. Учитывая формат статьи «К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине», предполагаемой целевой аудиторией в основном являются неврологи и кардиологи. В связи с этим основной принцип в отношении определения показаний и противопоказаний к выполнению КЭ можно описать следующим образом: показания к операции определяет хирург, противопоказания – анестезиолог и невролог, но после того, как хирург определит показания. Более понятной такая схема будет выглядеть на примере этапного лечения ишемической болезни сердца (ИБС) в Украине. Что принципиально изменилось в самом хирургическом лечении ИБС за последние десять лет? Почему сегодня уже не вызывает острой дискуссии вопрос направления каждого больного с ИБС на коронарографию и аортокоронарное шунтирование или стентирование коронарных артерий? По сути – ничего. Главные изменения произошли в сознании отечественных кардиологов, которые ранее не очень доверяли возможностям хирургов в лечении больных с ИБС, как многие неврологи сегодня по ряду не всегда зависящих от них причин не до конца могут рассмотреть возможности хирургической профилактики ИИ.

Признавая малое количество работ украинских авторов, посвященных практическим аспектам операции, необходимо пояснить, что сосудистые хирурги не могут начать ни одно серьезное клиническое исследование по изучению эффективности КЭ и многих связанных с этой операцией тем, поскольку нет гарантии в том, что соответствующие больные будут направляться к сосудистому хирургу в достаточном количестве даже в рамках такой научной программы.

4. Упомянув немногочисленные работы украинских авторов по хирургическому лечению стенозов сонных артерий, доктор С.Н. Володось по понятным причинам не отметил то, что непосредственные результаты операций и число осложнений после них у наших хирургов, как правило, не сильно отличаются от международных норм. Конечно, это не подтверждено какими-либо обширными исследованиями, которые можно было бы опубликовать в профессиональной литературе. В то же время описанная доктором С.Н. Володосем ситуация заставляет еще раз задуматься о том, что в Украине необходимо создавать регистр для больных, перенесших КЭ. Учитывая, что у нас в стране имеется около сорока сосудистых отделений, такая сводная информация может оказаться хорошим стартовым материалом для дальнейшего анализа и выработки национальных рекомендаций. Соответственно, такие данные должны быть представлены не только в виде презентаций на съездах и конференциях, но и в виде журнальных статей, что автоматически повысит их статус. Также в ближайшее время необходимо обсудить вопрос системной подачи информации по проблемам КЭ в украинской профессиональной литературе. При этом может оказаться более эффективной публикация части статей,

написанных хирургами по поводу КЭ в традиционно неврологических журналах.

5. Была отмечена очень существенная деталь — это переход КЭ на новый качественный уровень. При этом возрастают требования не только к оснащению клиники, но и профессиональному уровню всех участников лечебного процесса — специалиста по ультразвуковой диагностике, радиолога, невролога, анестезиолога, реаниматолога, в конце концов — хирурга. Такой профессионализм формируется в результате многолетней интенсивной практической деятельности, не только индивидуальной, но и коллективной. Необходимо создавать современную материальную базу. Все это требует достаточно времени и не допускает отлагательств. В то же время для сосудистых хирургов не является самоцелью увеличение числа выполняемых КЭ. Этот показатель должен сочетаться с возрастающим качеством проведенных операций.

6. Внедрение новых лечебных технологий стандартно сопровождается агрессивной информационной нагрузкой, которая включает в себя и критику «старых» технологий, хотя эта критика не всегда оправдана, а успехи новых технологий иногда, как минимум, преувеличены. Попытки ввести на традиционно занятое КЭ пространство баллонную ангиопластику и стентирование сонных артерий имеют побочным эффектом представление открытой эндартерэктомии как «старой» технологии, что не соответствует действительности. В связи с этим в мировой литературе периодически появляются серьезные работы для того, чтобы напомнить, что на сегодняшний день КЭ является «золотым стандартом» хирургической коррекции стенозов сонных артерий. Более того, опыт тех стран, где добились существенного улучшения ситуации по инсультам в свете рассмотрения проблемы под этим углом, заставляет задуматься о том, что прогресс был начат и закрепился на фоне адекватного использования как раз «старых» лечебных технологий. Так что, по-видимому, основную роль здесь играют организационные моменты, а новые технологии только помогают усилить эффективность проводимых мероприятий.

7. Важной тенденцией в развитии оказания помощи больным с цереброваскулярной патологией является возрастающая роль взаимодействия врачей разных специальностей. Это касается не только использования знаний и практических навыков, но и соответствующей аппаратуры и новой модели организации лечебного процесса в общем. Поэтому в развитых странах имеется тенденция к укрупнению профильных медицинских учреждений для того, чтобы сконцентрировать в них наибольший объем самой современной диагностической и лечебной аппаратуры, в то же самое время обеспечивая ее наиболее рациональное использование. С этой точки зрения конфигурация современного лечебного учреждения, где были бы объединены неврологическое отделение, специализирующееся на лечении инсультов, и сосудистое хирургическое отделение, а также мощное диагностическое подразделение, реанимация, видится наиболее рациональным даже с экономической точки зрения. Более рациональным может в таких условиях оказаться и процесс предоперационного обследования пациента. Так как требования по качеству и объему предоперационного обследования возрастают, то необходимость повторного полноценного комплексного обследования может сама

по себе служить причиной отказа пациента от операции. Организационно лучше это все делать в рамках одного учреждения.

Предложения по первостепенным мерам, которые необходимо предпринять для оптимизации ситуации по хирургической профилактике ИИ в Украине, можно описать следующим образом:

1. Сосудистым хирургам совместно с неврологами и кардиологами необходимо разработать и начать выполнять программу по внедрению обязательной консультации каждого больного, перенесшего ИИ или ТИА и имеющего подтвержденные данные либо предположения о наличии стеноза сонных артерий у сосудистого хирурга, с тем, чтобы закрепить такого пациента за неврологическим либо сосудистым отделением и контролировать развитие стеноза. В случае необходимости нужно сразу предлагать оперативное лечение, чтобы больные не «терялись». Необходимо четкое понимание прежде всего со стороны врачей, курирующих больного и занимающихся его консервативным лечением, что в ряде случаев следствием необращения пациента к сосудистому хирургу может явиться смерть пациента от повторного инсульта. Выполнение же операции КЭ дает шанс не только избежать повторных осложнений, но и улучшить состояние больного. Эта информация должна быть доведена до пациента.

2. Совместно разработать список необходимых мероприятий по информированию как врачей первичного звена, так и пациентов о возможностях хирургической профилактики инсультов.

3. Совместно с неврологами дать определение КЭ как базовому методу хирургической профилактики ИИ в Украине и утвердить это положение приказом министра здравоохранения.

4. Совместно разработать и запустить пилотный проект по организации инсультного отделения на базе сосудистой клиники, что позволит не только оптимизировать процесс с экономической точки зрения, но и обеспечить полноценный цикл лечения больного в одном учреждении.

Без принятия реальных практических действий по оптимизации профилактики и лечения инсультов вероятным результатом всей теперешней активности в отношении этого осложнения в нашей стране будет констатация прогрессивно ухудшающейся ситуации, которую мы стабильно наблюдаем из года в год.

## Литература

1. Володос С.Н. К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине // Практическая ангиология. — 2009. — № 7. — С. 9-13.
2. Никоненко А.С., Губка А.В., Перцов В.И. и др. Хирургическое лечение поражений брахиоцефальных артерий // Серце і судини. — 2003. — № 1. — С. 79-84.
3. Принципы инвазивного лечения стеноза сонной артерии: показания — методы. Руководство Европейского общества сосудистых хирургов (2009) // Серце і судини. — 2009. — № 3. — С. 25-34.
4. Мішалов В.Г., Літвінова Н.Ю. Хірургічне лікування атеросклеротичного оклюзійно-стенотичного ураження брахіоцефальних артерій у хворих із супутньою ішемічною хворобою серця. — К.: Принтекспрес, 2006. — 136 с.
5. Heart disease and stroke statistics 2009 Update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation. — 2009. — Vol. 119. — P.e21-e181.
6. <http://www.isdscotland.org/isd/5821.html>



Т.С. Мищенко, ГУ «Институт неврологии, психиатрии  
и наркологии АМН Украины», г. Харьков

# Профилактика инсультов в Украине

## Комментарий к статье С.Н. Володося «К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине»

С большим удовлетворением хочется отметить, что проблема мозговых инсультов (МИ) в Украине привлекает внимание не только неврологов, но и других специалистов, в частности ангиохирургов. Однако оценивать работу ангионеврологической помощи в стране только по частичному анализу публикуемых в отечественных газетах и журналах статей, не знакомясь с особенностями организации неврологической помощи в разных регионах страны, с нашей точки зрения, является не совсем правильным и справедливым. Можно согласиться с точкой зрения авторов о большой медико-социальной значимости проблемы МИ в мире и в Украине в частности. Ежегодно в нашей стране около 100-110 тыс. жителей впервые переносят МИ, практически у трети больных он происходит у людей трудоспособного возраста. Показатель заболеваемости МИ в стране составляет от 260 до 280 на 100 тыс. населения. Для сравнения: в России 347 на 100 тыс. населения, в Белоруссии – 260 на 100 тыс., в странах Европы – в среднем 200 на 100 тыс. Таким образом, в странах постсоветского пространства, в которых организация помощи больным сходна, показатели заболеваемости МИ приблизительно одинаковы. Соотношение ишемических инсультов к геморрагическим в Украине составляет 3,5 : 1, в то время как в странах Европы – 7 : 1. Этот показатель свидетельствует о более высокой частоте в Украине по сравнению с другими развитыми Европейскими странами геморрагических инсультов, причиной которых является нелеченая или плохо контролируемая артериальная гипертензия, а также значительное распространение в популяции населения злоупотребления алкоголем. Смертность от МИ в стране остается высокой и составляет 90 на 100 тыс. населения, что больше, чем в развитых странах Европы. Однако в последние несколько лет в Украине отмечается стабилизация и даже тенденция к некоторому снижению смертности от МИ. Это обусловлено улучшением оказания помощи больным с МИ, их ранней госпитализацией, более

широким внедрением современных технологий (тромболизис и др.) по ведению таких пациентов, а также некоторыми успехами в борьбе с артериальной гипертензией.

Ключевым звеном в проблеме ангионеврологии во всем мире является профилактика МИ, направленная на снижение бремени инсульта, в увеличении приверженности пациентов к профилактическому лечению с доказанной эффективностью. Руководства по профилактике инсульта, основанные на данных доказательной медицины, предлагают ряд рекомендаций относительно образа жизни с целью снижения риска инсульта. У людей, которые выполняют эти рекомендации, риск инсульта значительно ниже, чем у тех, кто им не следует. В первую очередь это касается выявления лиц с факторами риска МИ и коррекции этих факторов. К наиболее значимым факторам риска относятся: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, болезни сердца, курение, злоупотребление алкоголем и др. В развитых странах мира, в которых проводились программы по профилактике МИ, основанные на стратегии выявления у населения факторов риска МИ и их коррекции, удалось снизить заболеваемость инсультом на 30-40%. Еще больший процент снижения заболеваемости инсультом дают результаты проведенных многоцентровых исследований. Так, на конференции Американской неврологической академии 2009 (Сизтл, США) P. Amagenco сообщил результаты еще одного анализа данных исследования SPARCL, которые свидетельствуют, что достижение целевых показателей контроля 4 факторов риска (концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности менее 70 мг/дл, липопротеидов высокой плотности – более 50 мг/дл и триглицеридов ниже 150 мг/дл при оптимальном уровне АД 120/80 мм рт. ст.) сопровождается снижением риска инсульта на 65%, а других серьезных сосудистых событий – на 75%.

Таким образом, мировое сообщество сегодня видит проблему профилактики инсульта в популяризации

знаний среди населения о факторах риска инсульта, их выявлении и коррекции. В этом плане в Украине уже в течение нескольких лет проводится работа. Для более широкого проведения профилактических мероприятий, помимо Украинского научно-практического общества неврологов, психиатров и наркологов, создана и активно работает Украинская ассоциация борьбы с инсультом, основной целью работы которой является разъяснение населению через средства массовой информации об опасности МИ и причинах его развития. Практически во всех областях Украины проведены дни борьбы с инсультом, выполнены десятки тысяч измерений артериального давления, роздана популярная литература. Совместно с кардиологами, эндокринологами, нейрохирургами и сосудистыми хирургами регулярно проводятся конференции, конгрессы, тематика которых посвящена профилактике МИ. Поэтому можно говорить о том, что в Украине предпринимаются комплексные действия по профилактике и лечению МИ.

Одним из факторов риска развития МИ является каротидный стеноз. Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) в настоящее время является второй по частоте операцией в мире после аортокоронарного шунтирования. КЭАЭ у «симптомных» пациентов со стенозом сонных артерий больше 70% снижает риск инсульта и смертности до 45%. Показания для проведения КЭАЭ сформировались на основании многочисленных исследований, проведенных как в странах Европы, так и в Америке. В Украине ведущими специалистами ангионеврологами и нейрохирургами в 2002 г. были изданы методические рекомендации «Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу», которые были дополнены и переизданы в 2007 г. Основные положения этих рекомендаций соответствуют рекомендациям Европейского инсультного общества и Европейской организации инсульта по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (ТИА). Они стали Национальным консенсусом по лечению и профилактике больных с МИ. В них также изложены показания для хирургического лечения стенозных процессов сосудов головного мозга. Неврологи Украины пользуются этими рекомендациями. В настоящее время, исходя из анализа результатов проведенных многочисленных исследований, хирургические методы и ангиопластика на сонных артериях показаны в следующих случаях:

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

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

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

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

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

У таких пациентов более эффективным и безопасным является консервативное лечение.

5. Каротидная чрескожная транслюминальная ангиопластика и/или стентирование рекомендованы для некоторых пациентов (класс I, уровень A) с тяжелым симптомным стенозом сонных артерий: при наличии противопоказаний для КЭАЭ, при стенозах в хирургически недоступном месте, рестенозе после КЭАЭ, стенозах после лучевой терапии (класс IV, GCP). Пациенты должны получать комбинацию клопидогреля и аспирина непосредственно после стентирования и далее как минимум в течение 1 месяца (класс IV, GCP).

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

Таким образом, операции КЭАЭ должны проводиться в центрах, которые имеют достаточный опыт по хирургическому лечению и у которых низкий процент послеоперационных осложнений (3-6% в зависимости от степени стеноза). А есть ли такие центры в Украине? Согласно Государственной программе предупреждения и лечения сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых заболеваний на 2006-2010 гг., в Украине создано три региональных центра (Донецк, Львов, Одесса), в задачи которых входит, в том числе, проведение оперативных вмешательств на сонных артериях. Эти центры уже оснащены соответствующим оборудованием, имеют подготовленный персонал. Хочется надеяться, что эти центры вместе с уже имеющимися в Киеве, Днепрпетровске, Ужгороде возьмут на себя функцию по более широкому внедрению КЭАЭ в клиническую практику.

Как следует из рекомендаций, КЭАЭ показана пациентам с ТИА и перенесенным неинвалидирующим инсультом. По сути, в большинстве случаев КЭАЭ является операцией по вторичной профилактике ишемического инсульта. Задача неврологов состоит в том, чтобы всем больным с ТИА (а их в Украине, согласно официальной статистике МЗ Украины, 35 тыс.) и МИ, а также с дисциркуляторной энцефалопатией проводить ультразвуковые исследования с дуплексным сканированием сосудов головного мозга для выявления каротидного стеноза, а при показаниях – направлять таких больных в центры для хирургического лечения. Первичным звеном в диагностике атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий является аускультация сосудов шеи, которую необходимо проводить всем больным после 40 лет. Наличие систолического шума является доказательством (в 70% случаев) имеющегося у пациента атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий.

Более тесное сотрудничество неврологов с нейрохирургами, ангиохирургами даст возможность более широко использовать КЭАЭ в клинической практике.

# Протоколи надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет

Наказ МОЗ України від 22 травня 2009 р. № 356  
в редакції Наказу МОЗ України від 5 серпня 2009 р. № 574

## Протокол надання медичної допомоги хворим з синдромом діабетичної стопи

Закінчення. Початок у «Практичній ангіології» № 5-6 (24-25), 2009.

Код МКХ 10 – E10.4, E10.5, E10.6

### Визначення

Синдром діабетичної стопи (СДС) об'єднує патологічні зміни периферичної нервової системи, артеріального і мікроциркуляторного русла, кістково-суглобового апарату стопи і безпосередньо загрожує розвитком виразково-некротичних процесів та гангрені стопи.

### Сфера дії протоколу

#### Амбулаторна

Кабінети лікарів-хірургів поліклінік, а також кабінети ендокринологів, кабінети діабетичної стопи.

#### Стаціонарна

Хірургічні відділення.

### Умови, за яких показане надання медичної допомоги

#### Амбулаторні умови

*I ланка (загальна)* – направлення хворого на ЦД на консультацію до хірурга (ангіолога).

*II ланка (спеціалізована)* – діагностика, диференціальна діагностика, направлення хворого в хірургічне (судинне) відділення різних медичних установ, після стаціонарного лікування – направлення до лікаря-ендокринолога, який здійснює диспансерне спостереження.

#### Спеціалізовані стаціонарні умови

Діагностика, диференціальна діагностика, переведення хворого в ендокринологічне чи інші відділення різних медичних установ, ендокринологічні центри.

### Класифікація виразкових дефектів при синдромі діабетичної стопи

Ступінь	Прояв
0	Виразковий дефект відсутній, але наявна сухість шкіри, деформації пальців, виступання голівок метатарзальних кісток, інші кісткові та суглобові аномалії
1	Поверхневий виразковий дефект без ознак інфікування
2	Глибока виразка, зазвичай інфікована, але без втягнення в процес кісткової тканини
3	Глибока виразка з залученням до процесу кісткової тканини, наявністю ознак остеомієліту
4	Обмежена гангрена (пальця чи стопи)
5	Гангрена всієї стопи

### Класифікація (формулювання діагнозу)

- Нейропатична форма:
  - передвиразкові зміни і виразка стопи;
  - діабетична остеоартропатія (суглоб Шарко).
- Нейроішемічна форма.
- Ішемічна форма.

### Визначення критичної ішемії нижніх кінцівок у хворих на ЦД

Зниження показників систолічного тиску в артеріях гомілки < 90 мм рт. ст. та/або тиску в артерії першого пальця < 50 мм рт. ст. та/або рівня насиченості тканин киснем < 20 мм рт. ст. (за відсутності ознак медіокальцинозу артерій гомілки).

### Діагностика синдрому діабетичної стопи

#### Обов'язкові методи дослідження

- Анамнез.
- Огляд нижніх кінцівок.
- Оцінка неврологічного статусу.
- Оцінка стану артеріального кровотоку.
- Рентгенографія стоп і гомілковостопних суглобів у двох проекціях.
- Бактеріологічне дослідження ексудату з рани.

#### Анамнез

Нейропатична форма	Ішемічна форма
Тривалий перебіг ЦД і/або наявність в анамнезі трофічних виразок стоп, ампутацій стоп	Гіпертонія і/або дисліпідемія і/або наявність в анамнезі серцево-судинних захворювань, атеросклеротичного ураження судин головного мозку
Зловживання алкоголем	Зловживання курінням

#### Огляд нижніх кінцівок

Нейропатична форма	Ішемічна форма
Шкіра суха, ділянки гіперкератозу в ділянках надмірного навантаження на стопи	Колір шкіри блідий або ціанотичний, шкіра атрофічна, часто – тріщини
Специфічна деформація стоп, пальців, гомілковостопних суглобів	Неспецифічний характер деформації пальців, стопи
Ппульсація на артеріях стоп збережена з обох сторін	Ппульсація на артеріях стоп знижена або відсутня
Безболісні виразкові дефекти в ділянках надмірного навантаження	Акральні некрози, різко болючі
Відсутність суб'єктивної симптоматики	Переміжна кульгавість

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

### Оцінка неврологічного статусу

(Див. обов'язкові методи дослідження діабетичної нейропатії).

#### Оцінка стану артеріального кровотоку

Методи	Ознаки ураження
Дуплексне ультразвукове сканування артерій	Відсутність забарвлення при дослідженні в режимі кольорового дуплексного картування
Рентгеноконтрасна ангиографія	Дефект контурів наповнення
Транскутанна оксиметрія	$T_{cp} O_2 < 30$ мм рт. ст.

### Бактеріологічне дослідження

Бактеріологічне дослідження виразкового ексудату для визначення мікрофлори та її чутливості до антибактеріальних препаратів.

### Групи ризику розвитку синдрому діабетичної стопи

- Пацієнти з дистальною полінейропатією на стадії клінічних проявів зниження функції периферичної нервової системи.
- Особи із захворюваннями периферичних судин будь-якого генезу.
- Хворі з деформаціями стоп будь-якого генезу.
- Хворі з діабетичною ретинопатією і нефропатією.
- Одинокі пацієнти, похилий вік.
- Особи, які зловживають алкоголем.
- Курці.

#### Скринінг синдрому діабетичної стопи



За відсутності факторів ризику розвитку синдрому діабетичної стопи – обстеження 1 раз на рік.

### Лікування синдрому діабетичної стопи (клас ІІА, рівень доказовості В)

#### Лікування нейропатичної форми з передвиразковими змінами і виразкою стопи

- Компенсація вуглеводного обміну ( $HbA_{1c} < 7\%$ ).
- Розвантаження ураженої кінцівки (лікувально-розвантажувальне взуття, індивідуальна розвантажувальна пов'язка, крісло-гойдалка).
- Видалення ділянок гіперкератозу та/або первинна обробка виразкового дефекту.
- Антибіотикотерапія за наявності ознак інфекції і виразкових дефектів 2 ст. і глибше.
- Використання сучасних атравматичних засобів для перев'язки, які відповідають стадії виразкового процесу.

Пов'язки		
Стадія ексудації	Стадія грануляції	Стадія епіталізації
Нейтральні атравматичні пов'язки	Нейтральні атравматичні губчасті/гідрополімерні пов'язки	Нейтральні атравматичні пов'язки, напівпроникні плівки

### Лікування нейропатичної форми синдрому діабетичної стопи з остеоартропатією

- Компенсація вуглеводного обміну ( $HbA_{1c} < 7\%$ ).
- Розвантаження ураженої кінцівки (індивідуальна розвантажувальна пов'язка на гострій і підгострій стадіях).
- Антибіотикотерапія при виразкових дефектах з ознаками інфекції та ранах 2 ст. і глибше.
- За наявності виразкових дефектів – використання сучасних атравматичних засобів для перев'язки, які відповідають стадії виразкового процесу.

Пов'язки		
Стадія ексудації	Стадія грануляції	Стадія епіталізації
Нейтральні атравматичні пов'язки	Нейтральні атравматичні губчасті/гідрополімери	Нейтральні атравматичні пов'язки

### Лікування ішемічної форми синдрому діабетичної стопи

1. Консервативна терапія:
  - компенсація вуглеводного обміну ( $HbA_{1c} < 7\%$ );
  - відмова від куріння;
  - корекція артеріальної гіпертонії;
  - лікування дисліпідемії;
  - усунення явищ ішемії кінцівки:
    - дезагреганти (під контролем коагулограми і стану очного дна);
    - судинорозширюючі препарати;
    - антикоагулянти (під контролем коагулограми і стану очного дна).
2. Реконструктивна операція на артеріях в умовах відділення судинної хірургії і/або черезшкірна балонна ангиопластика.
3. За наявності виразкових дефектів – антибактеріальна терапія.

Пов'язки	
До ліквідації явищ ішемії	Після ліквідації явищ ішемії
Атравматичні плівки	Нейтральні атравматичні пов'язки

**За наявності ознак ішемії уникати застосування мазевих пов'язок.**

### Профілактика синдрому діабетичної стопи

- Підтримка довготривалої стійкої компенсації вуглеводного обміну ( $HbA_{1c} < 7\%$ ).
- Навчання хворих правил догляду за ногами.
- Раннє виявлення хворих, які входять до групи ризику синдрому діабетичної стопи.
- Носіння ортопедичного взуття.
- Відвідування кабінету діабетичної стопи (частота визначається індивідуально, залежно від сукупності факторів ризику і тяжкості стану).

### Середня тривалість стаціонарного лікування

- Від 14 днів до декількох місяців для досягнення стабілізації процесу.

### Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення.
- Покращення.
- Без змін.
- Прогресування.
- Погіршення.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

### Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною нефропатією Код МКХ 10 – E 10.2, E 11.2

#### Визначення

Діабетична нефропатія (ДН) – специфічне ураження судин нирок при ЦД, що супроводжується формуванням вузликowego або дифузного гломерулосклерозу, термінальна стадія якого характеризується розвитком ХНН.

#### Сфера дії протоколу

##### Амбулаторна

Кабінети лікарів-нефрологів поліклінік, а також кабінети ендокринологів, консультативно-поліклінічні відділи нефрологічних центрів.

##### Стационарна

Нефрологічні відділення, відділення гемодіалізу, нефрологічні центри.

#### Умови, за яких показане надання медичної допомоги

##### Амбулаторні умови

*I ланка (загальна)* – направлення хворого на ЦД на консультацію до нефролога.

*II ланка (спеціалізована)* – діагностика, диференціальна діагностика, направлення хворого в нефрологічне відділення (відділення гемодіалізу) різних медичних установ, нефрологічні центри, після стаціонарного лікування – направлення до лікаря-ендокринолога, який здійснює диспансерне спостереження.

##### Спеціалізовані стаціонарні умови

Діагностика, диференціальна діагностика, переведення хворого в ендокринологічне чи інші відділення різних медичних установ, ендокринологічні центри.

#### Класифікація стадій розвитку діабетичної нефропатії

Стадії ДН	Клініко-лабораторна характеристика	Терміни розвитку
I стадія – гіперфункції нирок	Збільшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) Збільшення ниркового кровообігу Гіпертрофія нирок Нормоальбумінурія (< 30 мг/добу)	Розвивається в дебюті захворювання
II стадія – початкові структурні зміни в нирках	Потовщення базальних мембран капілярів клубочків Розширення мезангіуму Зберігається висока ШКФ Нормоальбумінурія (< 30 мг/добу)	2-5 років від початку ЦД
III стадія – ДН, що розпочинається	Мікроальбумінурія (30-300 мг/добу) ШКФ висока або нормальна Нестійке підвищення	5-10 років від початку ЦД
IV стадія – виражена ДН	Склероз 50-75% клубочків Протеїнурія ШКФ нормальна або помірно знижена Стабільна артеріальна гіпертензія (АГ), набряки	10-20 років від початку ЦД
V стадія – уремії	Тотальний дифузний або вузликаний гломерулосклероз Зниження ШКФ (< 10 мл/хв) АГ, набряки Порушення азотовидільної функції нирок (збільшення креатиніну, сечовини) Симптоми інтоксикації	Більше 15-20 років від початку ЦД або 5-7 років від появи протеїнурії

#### Обов'язкові методи дослідження

- Дослідження мікроальбумінурії (МАУ).
- Дослідження протеїнурії (у загальному аналізі сечі або в добовій сечі).
- Дослідження осаду сечі (еритроцити, лейкоцити).
- Дослідження креатиніну та сечовини сироватки крові.
- Дослідження ШКФ.

#### Діагностичні значення альбумінурії

	Альбумінурія		Концентрація альбуміну в сечі, мг/л	Співвідношення альбумін/креатинін сечі, мг/моль
	в ранковій порції, мкг/хв	на добу, мг		
Нормоальбумінурія	< 20	< 30	< 20	< 2,5 (чол.) < 3,5 (жін.)
МАУ	20-199	30-299	20-199	2,5-25,0 (чол.) 3,5-25,0 (жін.)
Протеїнурія	≥ 200	≥ 300	≥ 200	> 25

#### Методи дослідження ШКФ

• Проба Реберга-Тареева (за кліренсом ендogenous креатиніну на добу): норма – 80-120 мл/хв.

• Розрахунковий метод за формулою Кокрофта-Голта: для чоловіків (норма 100-150 мл/хв)

$$ШКФ = [1,23 \times [(140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)}]] / [\text{креатинін крові (мкмоль/л)}]$$

для жінок (норма 85-130 мл/хв)

$$ШКФ = [1,05 \times [(140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)}]] / [\text{креатинін крові (мкмоль/л)}]$$

#### Характеристика рівня ШКФ (за DOQI, 2002)

Рівень	ШКФ, мл/хв
1. Нормальний або підвищений	≥ 90
2. Незначно знижений	60-89
3. Помірно знижений	30-59
4. Значно знижений	15-29
5. Термінальний	< 15 або діаліз

#### Групи ризику розвитку ДН (потребують щорічного моніторингу МАУ і ШКФ)

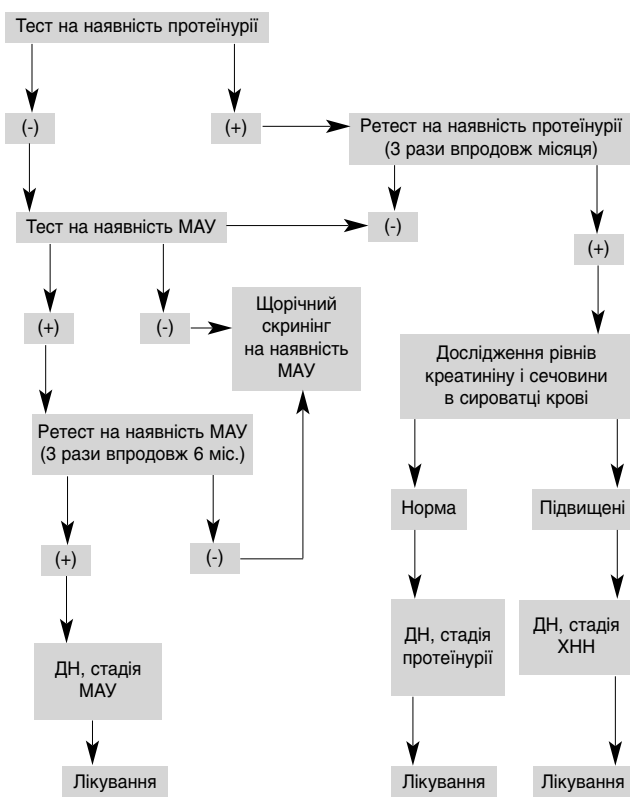
Категорія хворих	Початок моніторингу
Хворі на ЦД типу 1, які захворіли в постпубертатному віці	Після 5 років від дебюту ЦД, далі – щорічно
Хворі на ЦД типу 2	Відразу при встановленні діагнозу, далі – щорічно
Вагітні на тлі ЦД або хворі на гестаційний ЦД	1 раз в триместр

#### Скринінг ДН

Заходи	Здійснює
Виявлення груп ризику	Ендокринолог
Обов'язкові методи дослідження	Ендокринолог
Визначення клінічної форми нефропатії	Ендокринолог
Вибір специфічного методу лікування: стадія МАУ	Ендокринолог
стадія протеїнурії	Ендокринолог
стадія ХНН:	
консервативна	Ендокринолог і нефролог
термінальна	Нефролог

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

### Послідовність скринінгу ДН



### Лікування ДН (клас I, рівень доказовості А)

Стадія	Принципи лікування
Стадія МАУ	Оптимальна компенсація вуглеводного обміну ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) Застосування іАПФ або АРА в субпресорних дозах при нормальному АТ і в середньотерапевтичних дозах – при підвищенні АТ понад 130/80 мм рт. ст. – постійно; протипоказання – під час вагітності Корекція дисліпідемій (за наявності) Дієта з помірним обмеженням тваринного білка (не більше 1 г білка на 1 кг маси тіла)
Стадія протеїнурії	Оптимальна компенсація вуглеводного обміну ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) Підтримання АТ на рівні 130/80 мм рт. ст.; препарати першого ряду вибору – іАПФ або АРА – постійно; протипоказання – під час вагітності Корекція дисліпідемій (за наявності) – постійно Обмеження тваринного білка до 0,8 г білка на 1 кг маси тіла – постійно Запобігати використанню нефротоксичних засобів (контрасти, антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати) Еритропоєтин при підтвердженні ниркової анемії ( $Hb < 110$ г/л)
Стадія ХНН Консервативна стадія	Компенсація вуглеводного обміну ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) Підтримання АТ на рівні 130/80 мм рт. ст.; препарати першого ряду вибору – іАПФ або АРА (з обережністю – при рівні креатиніну крові понад 330 мкмоль/л). Рекомендується комбінована антигіпертензивна терапія Обмеження тваринного білка до 0,8 г білка на 1 кг маси тіла – постійно Корекція дисліпідемій – постійно Лікування ниркової анемії (еритропоєтин) – при рівні $Hb < 110$ г/л (під контролем АТ, $Hb$ , $Ht$ , тромбоцитів крові, заліза і феритину сироватки) Корекція гіперкаліємії Корекція фосфорно-кальцієвого обміну Ентеросорбція
Термінальна стадія	Гемодіаліз Перитонеальний діаліз Трансплантація нирки (в умовах спеціалізованих центрів)

### Моніторинг хворих на ЦД залежно від стадії ДН

Стадія нефропатії	Моніторинг	Частота дослідження
МАУ	$HbA_{1c}$	1 раз на 3 місяці
	Альбумінурія	1 раз на 6 місяців
	Рівень АТ	Щомісячно при нормальних показниках
	Креатинін і сечовина сироватки	Щорічно
	ШКФ	Щорічно
	Ліпіди сироватки	Щорічно Щомісячно при нормальних показниках 1 раз на 3 місяці при лікуванні статинами
	ЕКГ з навантажувальними тестами (за необхідності)	Щорічно
	Очне дно	Рекомендації окуліста
	Огляд стоп	При кожному відвідуванні лікаря
	Протеїнурія	$HbA_{1c}$
Загальний $Hb$ і $Ht$		1 раз на 6 місяців (частіше на початку лікування еритропоєтином)
Протеїнурія		1 раз на 3 місяці
Рівень АТ		Щоденно (ранок-вечір)
Креатинін і сечовина сироватки		1 раз на 6 місяців
ШКФ		1 раз на 6 місяців
Альбумін сироватки		1 раз на 6 місяців при нормальних показниках
Ліпіди сироватки		1 раз на 3 місяці при лікуванні статинами
ЕКГ, ЕхоКГ		Рекомендації кардіолога (щорічно і за показаннями)
Очне дно		Рекомендації окуліста (щорічно і за показаннями)
ХНН	Дослідження автономної та сенсорної нейропатії	Рекомендації невролога
	Огляд стоп	При кожному відвідуванні лікаря
	$HbA_{1c}$	1 раз на 3 місяці
	Загальний $Hb$ і $Ht$	1 раз на місяць (частіше на початку лікування еритропоєтином)
	Протеїнурія	1 раз на місяць
	Рівень АТ	Щоденно (ранок-вечір)
	Креатинін і сечовина сироватки	1 раз на місяць (частіше на початку лікування іАПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРА))
	ШКФ	1 раз на місяць
	Альбумін сироватки	1 раз на місяць
	Кальцій (загальний та іонізований) і фосфор плазми	1 раз на місяць
Паратгормон	1 раз на рік	
Ліпіди сироватки	1 раз на 3 місяці	
ЕКГ, ЕхоКГ	Рекомендації кардіолога (щоквартально і за показаннями)	
Очне дно	Рекомендації окуліста (щоквартально і за показаннями)	
Огляд стоп	При кожному відвідуванні лікаря	
Консультація невролога	1 раз на 6 місяців	
Маркери гепатиту	1 раз на рік	

Цукрознижуючі препарати, які припустимі для застосування у хворих з ДН на стадії протеїнурії і початкової стадії ХНН (креатинін сироватки крові до 250 мкмоль/л): Гліквідон, Гліклизид MR, Репаглінід, Глімепірид, Глюкобай, Інсуліни.

### Показання для початку замісної ниркової терапії у хворих на ЦД з ХНН

- ШКФ < 15мл/хв.
- Калій сироватки > 6,5 ммоль/л.



## РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Тяжка гіпергідратація з ризиком розвитку набряку легень.
- Наростання білково-енергетичної недостатності.

### Методи замісної ниркової терапії у хворих на ЦД з ХНН

Проводяться в спеціалізованих нефрологічних центрах.

1. Хронічний гемодіаліз.
2. Перитонеальний діаліз.
3. Трансплантація нирки.

### Контроль глікемії у хворих з ДН на діалізі

Цільовий рівень  $HbA_{1c}$  становить: 7,0% – для хворих молодого віку без виражених серцево-судинних ускладнень; 7,5-8,0% – для хворих з тяжкою патологією судин серця і сітківки.

### Контроль АТ у хворих з ДН на діалізі

Цільовий рівень АТ у хворих до діалізу і між сеансами діалізу не повинен відрізнятися від рекомендованих для всієї популяції загалом (120/80-140/90 мм рт. ст.). Препаратами першого ряду вибору (як і в додіалізний період) залишаються іАПФ і АРА.

### Ниркова анемія у хворих з ДН на діалізі

Цільове значення Нb крові – 120-130 г/л.

Цільове значення гематокриту (Ht) – 33-36%.

Препарат вибору – рекомбінантний еритропоетин людини.

**Навчання хворих самоконтролю глікемії і АТ – обов'язкова умова профілактики і успішного лікування ускладнень ЦД.**

### Середня тривалість стаціонарного лікування

- До 14 днів – для досягнення стабілізації процесу.
- Хронічний гемодіаліз – довічно.

### Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення.
- Покращення.
- Без змін.
- Прогресування.
- Погіршення.

### Очікувані результати лікування

Профілактика термінальної стадії хронічної ниркової недостатності, стабілізація АТ, запобігання прогресуванню нефропатії; покращення якості життя.

## Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією Код МКХ10 – E 10.3, або E 11.3

### Визначення

Діабетична ретинопатія (ДР) – мікроангіопатія судин сітківки ока при ЦД, яка в термінальній стадії призводить до повної втрати зору.

### Сфера дії протоколу

#### Амбулаторна

Кабінети лікарів-офтальмологів поліклінік, а також кабінети ендокринологів, консультативно-поліклінічні відділи ендокринологічних центрів.

### Стаціонарна

Офтальмологічні відділення, офтальмологічні центри.

### Умови, за яких показане надання медичної допомоги

#### Амбулаторні умови

1 ланка (загальна) – направлення хворого на ЦД на консультацію до лікарів-офтальмологів.

#### Частота огляду офтальмологом залежно від стадії ДР

Стадія ДР	Частота огляду
Відсутність ДР	1 раз на рік
Непроліферативна ДР без макулопатії	2 рази на рік
Непроліферативна ДР з макулопатією	3 рази на рік
Препроліферативна ДР	3-4 рази на рік
Проліферативна ДР	4 рази на рік
ДР будь-якої стадії під час вагітності	1 раз на 3 місяці

#### Класифікація ДР (формулювання діагнозу)

Стадії	Форма	Характеристика змін судин сітківки і критерії діагностики
1. Непроліферативна	Васкулярна Ексудативна Геморагічна Ішемічна	Мікроаневризми, геморагії, тверді ексудативні вогнища; м'які ексудати, ішемічні зони
2. Препроліферативна	Васкулярна Ексудативна Геморагічна Ішемічна	Поряд зі змінами, характерними для I ст., нерівномірний калібр судин, велика кількість ексудатів, інтратринальні мікросудинні аномалії, велика кількість ретинальних геморагій
3. Проліферативна	Неоваскулярна Гліозна	Неоваскуляризація диска зорового нерва та інших відділів сітківки Крововиливи в скловидне тіло Утворення фіброзної тканини в ділянці преретинальних крововиливів Ускладнення проліферативної стадії ДР: гемофтальм; тракційне і тотальне проліферативно-ексудативне відшарування сітківки; вторинна рубцеозна глаукома; субатрофія очного яблука
4. Макулопатія	Ексудативна Ішемічна	Потовщення сітківки в межах зони до 500 мкм від центру макули Виразені ексудати зони до 500 мкм від центру макули у поєднанні з потовщенням сітківки Потовщення сітківки площею більше діаметра диска зорового нерва, частина якого розміщена в межах 1 діаметра диска від центру макули

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

## Показання для лазерної фотокоагуляції (визначає офтальмолог)

Стадія ДР	Зміни на очному дні	Методика	Строк проведення від моменту діагностики
1	Розширення капілярів, наявність твердих ексудатів сітківки, макулопатія	Локальна і/або фокальна	Не більше 2 місяців При макулопатії – терміново або впродовж декількох тижнів
2	Ретинальні крововиливи, мікроаневризми в парамакулярній та інших ділянках, м'які ексудати	Фокальна і/або панретинальна	Невідкладно або впродовж декількох тижнів
3	Ріст новоутворених судин в площині сітківки, початковий фіброз без тракції сітківки, преретинальні крововиливи	Панретинальна	Невідкладно або впродовж декількох тижнів

*II ланка (спеціалізована)* – діагностика, диференціальна діагностика, направлення хворого в офтальмологічне відділення різних медичних установ.

*III ланка* – офтальмологічні центри, після стаціонарного лікування – направлення до лікаря-ендокринолога, який здійснює диспансерне спостереження.

**Спеціалізовані стаціонарні умови**

Діагностика, диференціальна діагностика, переведення хворого в ендокринологічне чи інші відділення різних медичних установ, ендокринологічні центри.

**Діагностика ДР**

Обов'язкові офтальмологічні методи діагностики ДР:

- Визначення гостроти зору (візометрія) і полів зору (периметрія).
- Вимірювання внутрішньоочного тиску (тонометрія).
- Біомікроскопія кришталика і скловидного тіла за допомогою щільної лампи.
- Офтальмоскопія з розширенням зіниці.

**Додаткові офтальмологічні методи діагностики ДР**

- Фотографування судин очного дна з допомогою фундус-камери.
- Флюоресцентна ангіографія судин сітківки.
- Електрофізіологічні методи дослідження для визначення функціонального стану зорового нерва та сітківки.
- УЗД за наявності значних помутнінь у скловидному тілі та кришталику.
- Гоніоскопія (огляд кута передньої камери ока).

**Групи ризику розвитку ДР**

Хворі на ЦД типу 1 (віком > 18 років) при тривалості діабету понад 3 роки.

Хворі на ЦД типу 1 діти і підлітки (віком < 18 років) незалежно від тривалості захворювання.

Хворі на ЦД типу 2 незалежно від тривалості діабету.

**Лікування ДР (клас ІІА, рівень доказовості В)**

Здійснюється ендокринологом і окулістом.

1. Компенсація вуглеводного обміну ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ ). Між ступенем компенсації глікемії і розвитком ДР існує чітка залежність.
2. Використання з лікувальною і профілактичною метою ангіопротекторів визнане малоефективним при проліферативній стадії ДР, особливо на тлі незадовільної компенсації вуглеводного обміну. При непроліферативній стадії ДР ангіопротектори використовують для лікування мікроаневризм і спазмів судин очного дна.
3. Найбільш ефективним методом для лікування ДР і профілактики сліпоти в даний час є лазерна фотокоагуляція: локальна, фокальна, панретинальна.
4. Лазер- і кріокоагуляція (в проекції циліарного тіла).
5. Вітректомія з ендолазеркоагуляцією.

**Середня тривалість стаціонарного лікування**

- До 14 днів – для досягнення стабілізації процесу.

**Критерії ефективності лікування**

- Суттєве покращення.
- Покращення.
- Без змін.
- Прогресування.
- Погіршення.

**Очікувані результати лікування**

Профілактика сліпоти, стабілізація гостроти зору, запобігання прогресуванню ретинопатії, покращення якості життя.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичними комами**  
**Код МКХ 10 – E 10, E 11**

**E 10.0** – Кома діабетична:

- з кетоацидозом або без нього;
- гіперосмолярна;
- гіпоглікемічна.

**E 10.1** – діабетичний ацидоз, кетоацидоз (без коми).

Діабетичні коми – гострі ускладнення ЦД.

- Гіперглікемічна кома (кетоацидотична, гіперосмолярна, лактацидемічна).
- Гіпоглікемічна кома.

**Діабетичний кетоацидоз (ДКА) і кетоацидотична кома**

**Сфера дії протоколу**

**Стаціонарна**

Реанімаційні відділення, палати інтенсивної терапії в ендокринологічних відділеннях, палати інтенсивної терапії ендокринологічних центрів.

**Умови, за яких показане надання медичної допомоги**

**Спеціалізовані стаціонарні умови**

Діагностика, диференціальна діагностика, переведення хворого в ендокринологічне, хірургічне, нефрологічне, кардіологічне, неврологічне чи інші відділення різних медичних установ, ендокринологічні центри.

**Основна причина – абсолютна або виражена відносна інсулінова недостатність.**

**Провокуючі чинники**

1. Супутні захворювання (гострі запальні процеси, загострення хронічних захворювань, інфекційні хвороби).
2. Порушення режиму лікування (пропуск або відміна введення інсуліну пацієнтами; помилки у призначенні або введенні дози інсуліну; введення непридатного за терміном дії або за умовами зберігання інсуліну; заміна одного препарату на інший, до якого хворий виявився нечутливим; несправності в системах введення інсуліну – шприц-ручках).
3. Недостатній контроль за рівнем глюкози в крові.
4. Хірургічні втручання і травми.
5. Вагітність.

**Діагностика**

Клінічна картина	Спрага Поліурія (з подальшою олігурією і анурією) Наростаюча сухість шкіри і слизових оболонок Слабкість, адинамія Біль голови Відсутність апетиту, нудота, блювота Запах ацетону з ротової порожнини Задишка з диханням Кусмауля У 30-50% випадків – «абдомінальний синдром» з клінікою «гострого живота» (біль у животі, часта блювота, болючість і напруження черевної стінки, зменшення перистальтики тощо)
Загальний аналіз крові	Лейкоцитоз
Загальний аналіз сечі	Глюкозурія Кетонурія Протеїнурія (непостійно)
Біохімічний аналіз крові	Гіперглікемія Гіперкетонемія Підвищення азоту сечовини і креатиніну (непостійно)
Кислотно-лужний стан	Декомпенсований метаболічний ацидоз

6. Несвоєчасна діагностика ЦД, особливо типу 1.
7. Хронічна терапія антагоністами інсуліну (глюкокортикоїдами, діуретиками тощо).
8. Несвоєчасне призначення інсулінотерапії при ЦД типу 2.
9. Стрес.

**Лікування (клас ІІА, рівень доказовості В)**

**Основні компоненти**

1. Усунення інсулінової недостатності.
2. Боротьба з дегідратацією та гіповолемією.
3. Відновлення електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги (КЛР).
4. Діагностика і лікування патологічних станів, що призвели до коми.

**На догоспітальному етапі**

**або в приймальному відділенні**

1. Аналіз глюкози крові.
2. Аналіз сечі на ацетон.
3. Інсулін короткої дії в дозі 20 ОД в/м.
4. 0,9% розчин хлориду натрію в/в зі швидкістю 1 л/год.
5. Захист від переохолодження.

У реанімаційному відділенні або відділенні інтенсивної терапії.

**Лабораторний контроль:**

1. Експрес-аналіз глюкози крові – щогодини до зниження глікемії до 13-14 ммоль/л, потім – 1 раз на 2 години.
2. Аналіз сечі на ацетон (за можливості – кетонові тіла в сироватці) – 2 рази на добу (у перші 2 доби, згодом – 1 раз на добу).
3. Загальний аналіз крові і сечі; натрій і калій в плазмі крові, креатинін сироватки, газоаналіз і рН капілярної крові, коагулограма, ЕКГ.
4. Щогодинний контроль за діурезом (постійний сечовий катетер) до усунення дегідратації або до відновлення свідомості і довільного сечовипускання.

**Регідратація:**

1. 0,9% розчин хлориду натрію (при рівні натрію плазми < 150 ммоль/л), з розрахунку 500 мл/год – дітям, 500-1000 мл/год – дорослим.
2. 0,45% розчин хлориду натрію – гіпотонічний (при рівні натрію плазми > 150 ммоль/л).
3. При глікемії < 14 ммоль/л – 5-10% розчин глюкози, можливо разом з фізрозчином.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

4. Колоїдні плазмозамінники (при гіповолемії – систолічний АТ < 80 мм рт. ст. або центральний венозний тиск < 4 мм водн. ст.).

**Швидкість регідратації.** Перша година – 1000 мл фізрозчину; друга і третя години – по 500 мл; подальші години – по 300-500 мл. Швидкість регідратації корегується залежно від показника центрального венозного тиску або за правилом: об'єм введеної за годину рідини може перевищувати годинний діурез не більше ніж на 500-1000 мл. Припиняють інфузію за можливості самостійного прийому рідини.

Пероральна регідратація: при тяжкій дегідратації та ацидозі проводиться лише маленькими частими ковтками прохолодної води; при клінічному покращенні, відсутності блювання рекомендують фруктові соки, оральні регідрату-ючі розчини тощо; об'єм рідини повинен відповідати розрахованій для внутрішньовенної регідратації.

### Інсулінотерапія: режим малих доз

**Протягом першої години:** 10-14 ОД інсуліну короткої дії в/в струминно. Інсулін короткої дії – 0,1 ОД/кг/год в/в на ізотонічному розчині хлориду натрію до зниження глікемії до 14 ммоль/л, використовуючи насос/перфузор. У разі, коли встановити інфузійну систему неможливо, вводять інсулін короткої дії в дозі 0,25-1 ОД/кг в/м кожні 2-4 години.

Якщо протягом 2 годин терапії глікемію знизити не вдалося, дозу інсуліну збільшують удвічі, при цьому рівень глюкози не повинен знижуватися більше ніж на 5,5 ммоль/год.

**У подальші години (до зниження глікемії до 14 ммоль/л):** інсулін короткої дії по 4-8 ОД/год (в середньому – 6 ОД/год) в/в безперервно за допомогою перфузора або в краник/гумку інфузійної системи.

Приготування розчину інсуліну для перфузора: 50 ОД інсуліну короткої дії, 2 мл 20% сироваткового альбуміну людини, довести загальний об'єм суміші до 50 мл за допомогою 0,9% розчину хлориду натрію.

Приготування розчину для в/в крапельного введення інсуліну: на кожні 100 мл 0,9% розчину хлориду натрію – 10 ОД інсуліну короткої дії і 2 мл 20% сироваткового альбуміну людини (швидкість інфузії – 40-80 мл/год).

За відсутності 20% сироваткового альбуміну людини сорбція інсуліну на склі і пластику у флаконі та інфузійних системах становить 10-50%, що ускладнює контроль і корекцію введеної дози. Тому за неможливості використання 20% альбуміну людини введення інсуліну доцільно здійснювати в краник/гумку інфузійної системи.

Якщо через 2-3 години після початку інсулінотерапії рівень глікемії не знижується, слід вдвічі збільшити дозу інсуліну.

**Швидкість зниження глікемії** – не більше 5,5 ммоль/л/год і не нижче 13-14 ммоль/л у першу добу (при більш швидкому зниженні – небезпека синдрому осмотичного дисбалансу і набряку мозку).

**При глікемії < 14 ммоль/л** – по 3-4 ОД інсуліну короткої дії в/в в краник/гумку на кожні 20 г введеної глюкози (200 мл 10% або 400 мл 5% розчину глюкози).

Підшкірне введення інсуліну малоефективне через погіршення всмоктування (порушення мікроциркуляції).

Внутрішньом'язове введення інсуліну може застосовуватися за неможливості здійснення внутрішньовенної

інсулінотерапії за схемою: початкова доза – 20 ОД інсуліну короткої дії в/м, а в подальшому – по 6 ОД інсуліну короткої дії 1 раз на годину.

Після стабілізації рівня глікемії не вище 10-12 ммоль/л, нормалізації КЛР, відновлення свідомості і стабілізації АТ – перехід на підшкірне введення інсуліну короткої дії (кожні 4-5 годин, доза – залежно від рівня глікемії). На додаток до інсуліну короткої дії можливе введення фонового (продовжаного) інсуліну в дозах 10-12 ОД двічі на добу з першого дня після переходу на підшкірну інсулінотерапію.

### Корекція електролітних порушень

Оскільки існує високий ризик швидкого розвитку гіпокаліємії, тому внутрішньовенне крапельне введення препаратів калію розпочинають одночасно з початком інсулінотерапії з розрахунку:

К <sup>+</sup> плазми, ммоль/л	Швидкість введення хлориду калію, ммоль/год
	При рН > 7,1
< 3,5	40,0
3,5-5,5	20,0
> 5,5	Препарати калію не вводяться

Примітка: 40 ммоль хлориду калію містяться в 30 мл 10% розчину хлориду калію.

Якщо рівень К<sup>+</sup> плазми невідомий, в/в крапельне введення препаратів калію розпочинати не пізніше, ніж через 2 години після початку інсулінотерапії під контролем ЕКГ і діурезу.

### Корекція метаболічного ацидозу

**Етіологічним лікуванням метаболічного ацидозу при кетоацидотичній комі є інсулінотерапія.**

Показання для введення бікарбонату натрію суворо обмежені: рН крові < 7,0 або рівень стандартного бікарбонату < 5 ммоль/л.

**Без визначення рН рутинне введення бікарбонату протипоказане.**

Профілактику синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) проводять при підвищеній осмолярності плазми (вище 320 мОсм/л).

Для профілактики синдрому ДВЗ вводять гепарин по 2500-5000 ОД 4 рази на добу (контроль часу згортання крові).

### Лікування і профілактика інфекційних захворювань

- Антибіотики широкого спектру дії у віковій дозі.

### Середня тривалість стаціонарного лікування

- 2-3 дні – для виведення хворого зі стану ДКА або кетоацидотичної коми.

### Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення.
- Покращення.
- Без змін.
- Прогресування.
- Погіршення.

### Очікувані результати лікування

Виведення хворого зі стану ДКА або кетоацидотичної коми.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

### Гіперосмолярна некетоацидотична кома

**Основні причини:** виражена відносна інсулінова недостатність у поєднанні з різкою дегідратацією.

**Провокуючі фактори:**

1. Стани, що посилюють інсулінову недостатність:
  - супутні захворювання;
  - хірургічні втручання і травми;
  - тривалий прийом препаратів, які знижують секрецію інсуліну або підвищують глікемію: циметидин, глюкокортикоїди, катехоламіни, некардіоселективні β-адреноблокатори, манітол, тiazидові діуретики тощо.
2. Стани, що спричиняють розвиток дегідратації:
  - блювота, діарея (особливо часто при інфекційних захворюваннях, гострому панкреатиті);
  - застосування діуретиків;
  - порушення концентраційної функції нирок;
  - кровотечі, опіки;
  - супутній нецукровий діабет;
  - неправильні медичні рекомендації (заборона достатнього споживання рідини при спразі).
3. Похилий вік.

#### Сфера дії протоколу

##### Стаціонарна

Реанімаційні відділення, палати інтенсивної терапії в ендокринологічних відділеннях, палати інтенсивної терапії ендокринологічних центрів.

#### Умови, за яких показане надання медичної допомоги

##### Спеціалізовані стаціонарні умови

Діагностика, диференціальна діагностика, переведення хворого в ендокринологічне, хірургічне, нефрологічне, кардіологічне, неврологічне чи інші

#### Діагностика

Клінічна картина	Виражена сухість шкіри і слизових оболонок Виражена поліурія (згодом можлива олігурія та анурія) Прогресуюча слабкість Адинамія Знижений тургор шкіри Зниження тонуусу очних яблук Сонливість Запах ацетону з ротової порожнини відсутній Дихання Кусмауля відсутне Поліморфна неврологічна симптоматика (порушення мови, ністагм, парези, паралічі, судоми тощо), нерідко домінуюча в клінічній картині, але зникає після усунення гіперосмолярності Важливе проведення диференційного діагнозу з набряком мозку з метою уникнення помилкового призначення сечогінних замість регідратації
Біохімічний аналіз крові	Виражена гіперглікемія (зазвичай понад 30 ммоль/л) Відсутність кетонемії Нормальні показники КЛР Гіпернатріємія
Розрахунок осмолярності плазми	Осмолярність плазми (мОсм/л) = 2 x (Na <sup>+</sup> ммоль/л + K <sup>+</sup> ммоль/л) + глюкоза (ммоль/л) + сечовина (ммоль/л) + 0,03 x загальний білок (г/л) Показники сечовини і загального білка можна не враховувати (скорочена формула) Норма – 285-300 мОсм/л
Аналіз сечі	Масивна глюкозурія Відсутність ацетонуриї

відділення різних медичних установ, ендокринологічні центри.

#### Лікування (клас ІІА, рівень доказовості В)

Проводять у відділенні реанімації або інтенсивної терапії.

Основні компоненти: боротьба з дегідратацією і гіповолемією, усунення інсулінової недостатності, відновлення електролітного балансу, лікування супутніх захворювань.

#### Регідратація

При рівні Na<sup>+</sup> > 165 ммоль/л введення розчинів, що містять Na, протипоказане, регідратацію розпочинають з 5% розчину глюкози.

При рівні Na<sup>+</sup> = 145-165 ммоль/л регідратацію проводять 0,45% (гіпотонічним) розчином хлориду натрію.

При рівні Na<sup>+</sup> < 145 ммоль/л регідратацію проводять ізотонічним розчином хлориду натрію (0,9%).

**Швидкість регідратації.** Перша година: 1000-1500 мл фізрозчину. Друга і третя години – по 500-1000 мл фізрозчину. Подальші години – по 250-500 мл фізрозчину. Швидкість регідратації коректується залежно від показника центрального венозного тиску або за правилом: об'єм введеної за годину рідини може перевищувати добовий діурез не більше ніж на 500-1000 мл.

Інфузійна терапія проводиться поступово, протягом 48 годин. Припиняють її при відновленні свідомості, відсутності блювоти, можливості самостійного прийому рідини.

#### Інсулінотерапія

Здійснюється за тими ж принципами, що і при діабетичній кетоацидотичній комі, але враховуючи високу чутливість до інсуліну при цьому виді коми:

1. На початку інфузійної терапії інсулін зовсім не вводять або вводять в малих дозах (2 ОД інсуліну короткої дії за годину в/в в «гумку» інфузійної системи).

2. Якщо через 4-5 годин з початку інфузійної терапії після часткової регідратації зберігається виражена гіперглікемія, переходять на режим дозування інсуліну, рекомендований для лікування діабетичної кетоацидотичної коми.

3. При одночасному початку регідратації 0,45% (гіпотонічним) розчином хлориду натрію і помилковому введенні більш високих доз інсуліну (6-8 ОД/год і більше) можливе вкрай небезпечне швидке зниження осмолярності з розвитком незворотного набряку легень і набряку мозку.

Оптимальна швидкість зниження осмолярності – не більше 3 мОсм/год.

#### Корекція дефіциту калію

Корекція дефіциту калію здійснюється за тими ж принципами, що й при діабетичній кетоацидотичній комі.

Враховуючи можливість поєданого розвитку кетоацидотичного і гіперосмолярного станів, лабораторний контроль при обох типах ком здійснюється однаково, а розрахунок осмолярності плазми проводиться в кожному випадку індивідуально.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

### Лактацидотична кома і лактацидоз

Пов'язаний з тканинною гіпоксією (тип А)	Класифікація лактацидозу		
	Непов'язаний з тканинною гіпоксією		
	Тип В1	Тип В2	Тип В3
Кардіогенний шок	Різко і тривало декомпенсований ЦД	Бігуаніди	Глікогеноз 1-го типу (хвороба Гірке – дефіцит Г6ФДГ)
Ендотоксичний, гіповолемічний шок, отруєння чадним газом	Порушення функції нирок або печінки	Парентеральне введення фруктози, сорбіту, ксиліту у великих кількостях	Метилмалонова ацидемія
Анемія	Злоякісні новоутворення	Саліцилати	
Феохромоцитома	Гемобластози	Метанол, етанол	
Епілепсія	Інфекційні захворювання	Ціаніди	

#### Провокуючі фактори при ЦД

1. Підвищення утворення лактату (прийом бігуанідів, виражена декомпенсація ЦД, діабетичний кетоацидоз, ацидоз іншого генезу).
2. Зниження кліренсу лактату (ураження паренхіми печінки, зловживання алкоголем).
3. Одночасне зниження кліренсу лактату і бігуанідів (порушення функції нирок, внутрішньовенне введення рентгеноконтрастних засобів).
4. Тканинна гіпоксія (хронічна серцево-судинна недостатність, ІХС, облітеруючі захворювання периферичних артерій, тяжкі захворювання органів дихання, фолієво-, В<sub>12</sub>- і залізодефіцитні анемії).
5. Поеднана дія декількох факторів, що призводять до нагромадження лактату (гострий стрес, виражені пізні

#### Діагностика

Клінічна картина	Стойкий біль у м'язах, що не знімається прийомом анальгетиків Біль у ділянці серця, що не знімається прийомом антиангінальних препаратів Біль у животі Біль голови Слабкість, адинамія Нудота, блювота Артеріальна гіпотонія Сонливість, що переходить в стан ступору і коми Задишка, а згодом – дихання Кусмауля
Біохімічний аналіз крові і КЛР	Гіперлактатемія Декомпенсований метаболічний ацидоз «Аніонний розрив»: $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-) > 15$ мекв/л, $HCO_3^- < 18$ мекв/л

ускладнення ЦД, вік від 65 років, тяжкий загальний стан, запущені стадії злоякісних новоутворень).  
6. Вагітність.

#### Лікування (клас ІІА, рівень доказовості В)

В реанімаційному відділенні або палаті інтенсивної терапії.

#### Основні компоненти лікування

Зменшення продукції лактату, видалення надлишку лактату і бігуанідів (якщо вони застосовувались), боротьба з шоком, відновлення КЛР, усунення провокуючого чинника.

#### Зменшення продукції лактату

Введення інсуліну короткої дії по 2-4 ОД/год в/в в гумку/краник інфузійної системи або за допомогою перфузора з 5% розчином глюкози по 100-250 мл/год.

#### Видалення надлишку лактату і бігуанідів (якщо вони застосовувались)

Гемодіаліз – єдиний ефективний захід (з безлактатним діалізатом).

#### Відновлення КЛР

Штучна гіпервентиляція легень для усунення надлишку CO<sub>2</sub>; введення бікарбонату натрію з великою обережністю в малих дозах (не більше 50 мл 8,5% розчину одноразово), зважаючи на небезпеку парадоксального посилення внутрішньоклітинного ацидозу і посилення продукції лактату.

#### Боротьба з шоком і гіповолемією

За загальними правилами інтенсивної терапії з використанням колоїдних плазмозамінників і вазопресорів.

#### Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення.
- Покращення.
- Без змін.
- Прогресування.
- Погіршення.

#### Очікувані результати лікування

Виведення хворого зі стану лактацидемічної коми.



## РЕКОМЕНДАЦІЇ

### Гіпоглікемічна кома і гіпоглікемія

#### Сфера дії протоколу

##### Стационарна

Реанімаційні відділення, палати інтенсивної терапії в ендокринологічних відділеннях, палати інтенсивної терапії ендокринологічних центрів.

#### Умови, за яких показане надання медичної допомоги

##### Спеціалізовані стаціонарні умови

Діагностика, диференціальна діагностика, переведення хворого в ендокринологічне, хірургічне, нефрологічне, кардіологічне, неврологічне чи інші відділення різних медичних установ, ендокринологічні центри.

#### Основна причина

Надлишок інсуліну в організмі відносно надходження вуглеводів ззовні (з їжею) або з ендогенних джерел (продукція глюкози печінкою), а також при пришвидшеному засвоєнні вуглеводів (м'язова робота).

#### Провокуючі чинники

- Порушення дієти (пропуск своєчасного прийому їжі або недостатній вміст в ній вуглеводів).
- Передозування інсуліну або препаратів сульфонілсечовини, у тому числі з суїцидальною метою.
- Прийом алкоголю без збільшення споживання їжі.
- Фізичні навантаження (незаплановані або без прийняття відповідних заходів профілактики гіпоглікемії).
- Порушення функції печінки і нирок.

#### Класифікація гіпоглікемії за ступенем важкості

*Легка (1 ст.)* – діагностується хворим без втрати свідомості, не потребує сторонньої допомоги і усувається самостійно прийомом цукру, солодощів.

*Помірна (2 ст.)* – хворий не може усунути гіпоглікемію самостійно, потребує сторонньої допомоги, але лікування за допомогою прийому цукру є успішним.

*Важка (3 ст.)* – хворий у напівсвідомості або в комі, потребує допомоги інших осіб, парентеральної терапії.

Безсимптомна, «біохімічна гіпоглікемія».

##### Діагностика

Клінічна картина	Адренергічні симптоми: тахікардія, мідріаз, тремтіння, блідість шкіри, посилена пітливість, нудота, сильний голод, неспокій, агресивність
	Нейроглюкопенічні симптоми: слабкість, порушення концентрації, головний біль, головокружіння, парестезії, відчуття страху, дезорієнтація, порушення мови, зору, поведінки, амнезія, порушення координації рухів, судоми
Аналіз крові	Глікемія нижче 2,8 ммоль/л (при комі зазвичай нижче 2,2 ммоль/л)

#### Лікування (клас ІІА, рівень доказовості В)

Лікування легкої та помірної гіпоглікемії проводять амбулаторно, тяжкої гіпоглікемії (коми) у відділенні реанімації або інтенсивної терапії.

**Легка гіпоглікемія** – без втрати свідомості, пацієнт не потребує сторонньої допомоги.

- Прийом простих вуглеводів, які легко засвоюються в кількості 1-2 ХО: цукор (4-5 кусочків, краще розчинити у воді або чаї) або мед, або варення (1-1,5 ст. ложки), або 200 мл солодкого фруктового соку, або 100 мл лимонаду (пепсі-коли, фанти), або 4-5 великих таблеток глюкози.

- Якщо гіпоглікемія спричинена інсуліном тривалої дії, додатково з'їсти 1-2 ХО вуглеводів, які повільно всмоктуються (кусочок хліба, 2 ст. ложки каші і т. д.).

**Тяжка гіпоглікемія** – з втратою свідомості чи без неї, пацієнт потребує сторонньої допомоги:

До приїзду лікаря:

- Пацієнта, який втратив свідомість, повернути на бік, звільнити порожнину рота від залишків їжі (при втраті свідомості хворому не можна вливати в роту порожнину солодкі розчини – небезпека асфіксії!).

- В/в введення 40% розчину глюкози в кількості від 20 до 100 мл до повного відновлення свідомості.

- Альтернатива – 1,0 мл розчину глюкагону внутрішньом'язово або підшкірно (може здійснювати родич хворого).

- За відсутності відновлення свідомості після в/в введення 40% розчину глюкози розпочати в/в крапельне введення 5-10% розчину глюкози і транспортувати хворого у відділення реанімації.

У лікувальній установі – внутрішньовенно:

- 20% розчин глюкози (декстрози) з розрахунку 1 мл/кг маси тіла (або 2 мл/кг 10% розчину) за 3 хвилини, потім – 10% розчин глюкози 2-4 мл/кг з контролем глікемії, якщо немає відновлення свідомості – ввести 10-20% розчин глюкози для підтримки глікемії в межах 7-11 ммоль/л, контроль глікемії кожні 30-60 хв.

#### Середня тривалість стаціонарного лікування

- 1-3 дні – для виведення хворого зі стану гіпоглікемічної коми.

#### Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення.
- Покращення.
- Без змін.
- Прогресування.
- Погіршення.

#### Очікувані результати лікування

Виведення хворого зі стану гіпоглікемічної коми.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Протокол надання медичної допомоги хворим з іншими уточненими ускладненнями ЦД (діабетичною хайропатією, ліпоїдним некробіозом, ліподистрофією, діабетичним гепатозом)  
Код МКХ10 – E 10.6**

**Діабетична хайропатія**

Діабетична хайропатія – синдром обмеження рухомості суглобів, синдром діабетичної руки. Є варіантом остеоартропатії. Характеризується безболісними контрактурами, що розвиваються переважно в кистях рук.

Перший передвісник ускладнень ЦД типу 1, зумовлених хронічною гіперглікемією (ретинопатія, нефропатія, нейропатія, атеросклероз, АГ).

**Сфера дії протоколу****Амбулаторна**

Кабінети лікарів-хірургів поліклінік, а також кабінети ендокринологів, кабінети діабетичної стопи.

**Стаціонарна**

Хірургічні відділення.

**Умови, за яких показане надання медичної допомоги****Амбулаторні умови**

*I ланка (загальна)* – направлення хворого на ЦД на консультацію до хірурга.

*II ланка (спеціалізована)* – діагностика, диференціальна діагностика, направлення хворого в хірургічне відділення різних медичних установ, після стаціонарного лікування – направлення до лікаря-ендокринолога, який здійснює диспансерне спостереження.

**Спеціалізовані стаціонарні умови**

Діагностика, диференціальна діагностика, переведення хворого в ендокринологічне чи інші відділення різних медичних установ, ендокринологічні центри.

**Класифікація Брінка-Штаркмана**

Стадія 0 – порушень немає.

Стадія I – потовщення шкіри, рухомість у суглобах не погіршена.

Стадія II – порушення розгинання мізинців.

Стадія III – двобічне ураження інших пальців.

Стадія IV – ураження пальців і кистей.

Стадія ураження пальців, кистей інших суглобів.

**Діагностика**

1. Клінічний огляд кистей рук, складених долонями разом, а також огляд інших суглобів.

2. Рентгенологічне дослідження при зміні великих суглобів і хребта.

3. Зняття відбитків кисті з активно і пасивно максимально розігнутими пальцями.

**Лікування (клас IIA, рівень доказовості B)**

1. Компенсація ЦД.

2. Фізіотерапевтичне лікування:

- лазеротерапія на кисті рук;
- черезшкірне лазерне опромінення крові;

- аплікації на кисть (грязьові, парафіново-озокеритні);

- електрофорез з йодом або ронідазою;

- магнітотерапія;

- діадинамотерапія.

3. ЛФК:

- лікувальна гімнастика у ручній ванні.

**Середня тривалість стаціонарного лікування**

- До 14 днів для досягнення стабілізації процесу.

**Критерії ефективності лікування**

- Суттєве покращення.

- Покращення.

- Без змін.

- Прогресування.

- Погіршення.

**Очікувані результати лікування**

Запобігання прогресуванню процесу, відсутність клінічних проявів, покращення якості життя.

**Ліпоїдний некробіоз**

Ліпоїдний некробіоз – хронічне захворювання шкіри, в основі якого лежить мікроангіопатія, що призводить до дезорганізації сполучної тканини з відкладенням у ній ліпідів і наступним некробіозом.

**Сфера дії протоколу****Амбулаторна**

Кабінети лікарів-ендокринологів поліклінік.

**Стаціонарна**

Ендокринологічні відділення.

**Умови, за яких показане надання медичної допомоги****Амбулаторні умови**

*II ланка (спеціалізована)* – діагностика, диференціальна діагностика, направлення хворого в ендокринологічне відділення, після стаціонарного лікування – направлення до лікаря-ендокринолога, який здійснює диспансерне спостереження.

**Спеціалізовані стаціонарні умови**

Діагностика, диференціальна діагностика, переведення хворого в ендокринологічне чи інші відділення різних медичних установ, ендокринологічні центри.

**Класифікація**

1. Класична форма, характеризується одиничними великими вогнищами, частіше зустрічається на шкірі гомілок, нерідко з виразками.

2. Атипична форма містить у собі 2 варіанти:

- склеродермоподібний;

- поверхнево-бляшковий.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Клініка**

• Зазвичай уражається шкіра передньої поверхні гомілок, нерідко симетрично. Можливе ураження інших ділянок тіла (груди, живіт, тильна поверхня стопи).

• Захворювання починається з появи одного чи декількох плям слабо інфільтрованих вузликів червоно-синюшного кольору, з яких поступово формуються різко окреслені овальні чи поліциклічні бляшки діаметром від 1 до 10 см і більше. Їх центральна частина жовтувато-коричневого кольору, злегка западає, а крайова частина синюшно-червоного кольору трохи піднімається. Бляшки мають гладку поверхню, що іноді лупиться по периферії. Поступово центральна частина бляшок атрофується, на ній з'являються телеангіектазії, легка гіперпигментація, іноді виразки.

- Суб'єктивні відчуття відсутні.
- Перебіг захворювання хронічний.

**Лікування (клас ІІА, рівень доказовості В)**

1. Компенсація ЦД.
2. Поліпшення мікроциркуляції.
3. Покращення метаболізму.
4. Антиагреганти.
5. Ділянки з виразками лікують як звичайні виразки, іноді виникає необхідність хірургічного втручання, в тому числі кріодеструкції ураженої ділянки.
6. Фізіотерапевтичне лікування:
  - лазеротерапія, в т. ч. акупунктурна;
  - ультразвукова терапія самостійно або на переміну з лазеротерапією;
  - місцеві аплікації кортикостероїдів на запалену граничну частину шкіри;
  - електрофорез з нікотиновою кислотою, еуфіліном на уражені кінцівки;
  - гіпербарична оксигенація.

**Середня тривалість стаціонарного лікування**

- До 14 днів для досягнення стабілізації процесу.

**Критерії ефективності лікування**

- Суттєве покращення.
- Покращення.
- Без змін.
- Прогресування.
- Погіршення.

**Очікувані результати лікування**

Запобігання прогресуванню процесу, покращення якості життя.

**Ліподистрофії**

Ліподистрофії – зміни шкіри і підшкірної жирової клітковини у вигляді ділянок атрофії або гіпертрофії в місцях введення інсуліну.

**Сфера дії протоколу****Амбулаторна**

Кабінети лікарів-ендокринологів поліклінік.

**Стаціонарна**

Ендокринологічні відділення.

**Умови, за яких показане надання медичної допомоги****Амбулаторні умови**

*ІІ ланка (спеціалізована)* – діагностика, диференціальна діагностика, направлення хворого в ендокринологічне відділення, після стаціонарного лікування – направлення до лікаря-ендокринолога, який здійснює диспансерне спостереження.

**Спеціалізовані стаціонарні умови**

Діагностика, диференціальна діагностика, переведення хворого в ендокринологічне чи інші відділення різних медичних установ, ендокринологічні центри.

**Лікування (клас ІІА, рівень доказовості В)**

1. Зміна місць ін'єкцій інсуліну.
2. Фізіотерапевтичне лікування:
  - лазеротерапія на місця ліподистрофій;
  - ультразвукова терапія на місця ліподистрофій – самостійно або з лазеротерапією;
  - гіпербарична оксигенація.

**Середня тривалість стаціонарного лікування**

- До 14 днів для досягнення стабілізації процесу.

**Критерії ефективності лікування**

- Суттєве покращення.
- Покращення.
- Без змін.
- Прогресування.
- Погіршення.

**Очікувані результати лікування**

Запобігання прогресуванню процесу, покращення якості життя.

**Діабетичний гепатоз**

Діабетичний гепатоз – це жировий гепатоз (жирова інфільтрація печінки), який розвивається при тривалій декомпенсації ЦД, внаслідок вичерпання запасів глікогену і надмірного надходження вільних жирних кислот, нейтрального жиру у гепатоцити.

**Сфера дії протоколу****Амбулаторна**

Кабінети лікарів-ендокринологів поліклінік.

**Стаціонарна**

Ендокринологічні, гастроентерологічні, терапевтичні відділення.

**Умови, за яких показане надання медичної допомоги****Амбулаторні умови**

*І ланка (загальна)* – направлення хворого на ЦД на консультацію до гастроентеролога.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

*Планка (спеціалізована)* – діагностика, диференціальна діагностика, направлення хворого в ендокринологічне, гастроентерологічне, терапевтичне відділення, після стаціонарного лікування – направлення до лікаря-ендокринолога, який здійснює диспансерне спостереження.

**Спеціалізовані стаціонарні умови**

Діагностика, диференціальна діагностика, переведення хворого в ендокринологічне чи інші відділення різних медичних установ, ендокринологічні центри.

**Клініка**

- Печінка збільшена, щільна.
- Характерні зміни при УЗД.
- У крові підвищені рівні холестерину, ліпідів, вільних жирних кислот.

**Лікування (клас ІІА, рівень доказовості В)**

- Компенсація ЦД.
- Гепатопротектори.

**Середня тривалість стаціонарного лікування**

- До 14 днів для досягнення стабілізації процесу.

**Критерії ефективності лікування**

- Суттєве покращення.
- Покращення.
- Без змін.
- Прогресування.
- Погіршення.

**Очікувані результати лікування**

Запобігання прогресуванню процесу, відсутність клінічних проявів; покращення якості життя.

ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України»  
и ГУ «Інститут охорони здоров'я дітей и подростков АМН України»

## Научно-практическая конференция с международным участием «Проблемные вопросы эндокринологии в возрастном аспекте»

29-30 октября 2009, г. Харьков

Конференция будет проводиться в соответствии с Регистром съездов, конгрессов, симпозиумов, научно-практических конференций и научных семинаров на 2009 год (п. 154, стр. 69).

**Приоритетные программные вопросы**

1. Влияние возрастного фактора на формирование и характер течения эндокринной патологии.
2. Современные подходы к диагностике и лечению эндокринопатий у больных различных возрастных периодов.
3. Организационные вопросы медицинского мониторинга больных с эндокринной патологией с учетом возрастных особенностей ее течения.

**Форма проведения конференции**

Доклады по актуальным направлениям эндокринологии ведущих ученых Украины, СНГ, представителей практического здравоохранения, доклады, выставки ведущих фармацевтических фирм о современных лекарственных препаратах и оборудовании.

Материалы конференции в виде сборника тезисов и докладов для авторов и участников.

Оргкомитет: 61002, г. Харьков, ул. Артема, 10,  
ГУ «ИПЭП им. В.Я. Данилевского АМН Украины»  
Тел.(057) 700-45-39, 700-45-42  
Тел./факс (057) 700-45-38  
E-mail: org@ipep.com.ua



**Рубрику ведет  
Константин Кремец,  
врач-нейрохирург,  
сотрудник ГУ  
«Институт нейрохирургии  
им. акад. А.П. Ромоданова  
АМН Украины»**

### Повышение уровня тропонина при инсульте

Kerr et al. из Университета Glasgow (Великобритания) произвели систематический обзор литературы в отношении вопроса гипертропонинемии у пациентов, перенесших инсульт. Авторы проанализировали 15 исследований (2 901 пациент), в которых уровень тропонина определялся в течение первых 7 дней после появления симптомов инсульта.

Известно, что тропонин является высокочувствительным и специфичным маркером миокардиального некроза и его уровень часто повышен у пациентов с инсультом (по данным некоторых исследований, у трети пациентов, но в среднем – у каждого пятого). Причины этого явления не вполне понятны особенно в свете того, что в основе кардио- и цереброваскулярной патологии лежат общие процессы. Есть предположения, что симпатоадреналовая активация, имеющая место при инсульте, приводит к миоцитолузу, что проявляется, в частности, гипертропонинемией.

Авторы ставят вопрос о том, целесообразно ли рутинное определение тропонинов у всех пациентов с инсультом. Например, согласно рекомендациям NICE, рутинное определение не рекомендуется, в то время как в ASA считается обязательным. Исследователи заключают, что в целом гипертропонинемия встречается у каждого пятого пациента с инсультом и она ассоциирована с повышенным риском смерти.

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

### Дифференцируются ли стволовые клетки в кардиальную ткань?

Кардиологи из университета Miller School of Medicine (Майями) дефинитивно показали, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК), взятые из костного мозга, при введении в поврежденный миокард способны формировать новые кардиомиоциты и кровеносные сосуды, что приводит к его восстановлению. Было показано, что аллогенные МСК восстанавливают сердечную функцию при хронической ишемической кардиомиопатии.

До сих пор велись споры о том, работают ли мезенхимальные клетки как стволовые или лишь вырабатывают факторы роста, оказывающие благоприятное влияние на сердце? Наиболее многообещающими материалами для клеточной терапии являются аутологичные клетки костного мозга и мезенхимальные клетки, которые могут быть взяты из разных источников (и быть как аутологичными, так и аллогенными).

Исследователи решили проверить теорию о том, что МСК, будучи имплантированными в поврежденный миокард, могут дифференцироваться. На животных моделях выполнялись инъекции МСК и плацебо, а затем поведение клеток отслеживалось при помощи магнитно-резонансной томографии и современной микроскопии.

Оказалось, что МСК дифференцировались в кардиомиоциты, кардиальную и сосудистую ткань и сохраняли биологическую активность в течение месяцев наблюдения. Более того, у экспериментальных животных отмечалось уменьшение процента рубцовой ткани, усиление кровотока в зонах введения и, что крайне важно, восстановление кардиальной функции.

Таким образом, Dr. Heldman сделал вывод, что было дефинитивно доказано, что введенные в сердце стволовые клетки стали частью новой сердечной ткани; они дифференцировались как в миокардиоциты, так и в клетки сосудов.

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

### Влияние похудения на кардиальную функцию

Значительное уменьшение массы тела у пациентов, страдающих ожирением, приводит к улучшению диастолической функции, к частичному регрессу гипертрофии левого желудочка и уменьшает ригидность аорты – таковы результаты исследования Neubauer et al. из Оксфордского университета в Англии. Оригинальная статья была опубликована 18 августа 2009 г. в *Journal of the American College of Cardiology*.

В исследовании приняли участие 37 пациентов с ожирением (индекс массы тела [ИМТ] > 30 кг/м<sup>2</sup>), средний вес которых составил 113 кг, а ИМТ ~ 40 кг/м<sup>2</sup>. Среди них 17 человек ожидали плановой бариатрической операции, а остальные проходили программу похудения с применением диеты в рамках трайла. Контрольная группа состояла из 20 человек с нормальным весом (ИМТ – 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, в среднем 21 кг/м<sup>2</sup>). Пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию сердца в начале исследования и через один год. Двадцать человек, которые лечились диетой № 7, не смогли существенно сбросить вес. Отобранные пациенты не имели в анамнезе признаков сердечно-сосудистых заболеваний, не курили, не употребляли каких-либо медикаментов и не страдали гипертонией, диабетом или гиперхолестеринемией. Через год среди похудевших масса левого желудочка уменьшилась на 10%, а диастолическое наполнение увеличилось на 19%, при том что время пикового наполнения уменьшилось на 9%. Отмечалось существенное улучшение растяжимости грудного и брюшного отделов нисходящей аорты, но не восходящей части ее. Описанные положительные изменения имели место независимо от того, каким способом достигалось уменьшение массы тела – хирургическим или при помощи диеты.

Dr. Neubauer отмечает, что уменьшение массы тела улучшает прогноз у страдающих ожирением пациентов путем благоприятного влияния на упомянутые параметры кардиоваскулярного здоровья.

Хорошо известно, что адипозная ткань является источником провоспалительных медиаторов, которые могут приводить к повышению ригидности крупных артерий. Авторы заключают, что в исследовании впервые показано, что существенное снижение массы тела само по себе при отсутствии явных кардиальных факторов риска благоприятно влияет на структуру левого желудочка, релаксацию миокарда и эластичность аорты без какого-либо скрытого влияния на связанные с ожирением заболевания.

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

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Влияет ли терапия витаминами группы В на риск развития сахарного диабета у женщин?

Y. Song et al. из Гарвардской медицинской школы (Массачусетс, США) провели рандомизированное контролируемое исследование для того, чтобы выяснить, имеет ли гомоцистеин-снижающая терапия витаминами группы В превентивное влияние на развитие сахарного диабета (СД) 2-го типа у женщин.

Считают, что гомоцистеинемия (ГЦЕ) имеет большое значение как этиологический фактор развития СД 2-го типа, что выражается в индукции оксидативного стресса, системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

ГЦЕ может инициировать инсулинорезистентность и клеточную дисфункцию через метаболические эффекты. Во-первых, ГЦЕ непосредственно обуславливает оксидативный стресс путем повышения образования реактивных форм кислорода и угнетения механизмов защиты (а это, в частности, приводит к нарушению секреции инсулина). Во-вторых, повышенный уровень гомоцистеина запускает системное воспаление путем активации воспалительного каскада через интерлейкин-6, фактор некроза опухоли и молекулы адгезии. В результате хроническое воспаление обуславливает инсулинорезистентность в печени, скелетных мышцах и эндотелии. В конце концов, гомоцистеин может нарушать NO-зависимую релаксацию сосудов, что приводит

к эндотелиальной дисфункции и в результате ухудшает доставку инсулина в периферические ткани, нарушая метаболизм. По мнению авторов, ГЦЕ таким образом играет этиологическую роль в развитии инсулинорезистентности.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании WAFACS приняли участие 5 442 женщины в возрасте  $\geq 40$  лет, которые имеют сердечно-сосудистую патологию в анамнезе или три и более фактора риска ее развития. Из этих пациентов 4 252 человека не страдали СД 2-го типа на момент начала исследования. Все участники были разделены на группы плацебо и активного лечения (2,5 мг фолиевой кислоты, 50 мг витамина В<sub>6</sub> и 1 мг витамина В<sub>12</sub> ежедневно). В течение среднего периода наблюдения в 7,3 года у 504 женщин был диагностирован СД 2-го типа. В целом, не отмечалось существенной разницы в отношении риска развития диабета между группами, несмотря на значительное снижение уровня гомоцистеина в группе активного лечения. Авторы делают вывод, что не следует рекомендовать витамины группы В как средства профилактики СД 2-го типа.

[www.diabetes.diabetesjournals.org](http://www.diabetes.diabetesjournals.org)

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Анализ крови как первичный тест в диагностике сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность (СН) является распространенным состоянием, которое связано с высокими смертностью и затратами. К сожалению, врачами общей практики это состояние часто диагностируется несвоевременно. В соответствии с рекомендациями NICE, пациентам, у которых подозревают СН, следует выполнять электрокардиографию (ЭКГ) и/или анализ крови. Если хоть один из тестов оказывается позитивным, то пациенту выполняют эхокардиограмму (ЭхоКГ). Согласно новым данным, для диагностики СН следует применять анализ крови, а не рутинную ЭКГ.

Цель исследования профессора J. Mant из Кембриджа – установить лучший способ первичной диагностики СН. Диспноэ является единственным симптомом СН, который имеет высокую чувствительность (89%), но относительно низкую специфичность (51%). Прочие клинические симптомы с относительно высокой специфичностью включают: инфаркт миокарда в анамнезе (89%), ортопноэ (89%), отеки (72%), повышенное давление в яремных венах (70%), кардиомегалию (85%), шумы в сердце, легких (99 и 81% соответственно) и гепатомегалию (97%). Тем не менее, чувствительность этих признаков низкая и варьирует от 11 (кардиальные шумы) до 53% (отеки).

ЭКГ, натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-терминальный натрийуретический пропептид (NT-proBNP) имеют высокую чувствительность в диагностике СН (89, 93 и 93% соответственно). Рентгенография грудной клетки имеет невысокую специфичность (76-83%) и низкую чувствительность (67-68%). Любопытно, что BNP оказался более точным тестом, чем ЭКГ. Его диагностическая точность не отличалась от таковой для NT-proBNP.

Исследователи вывели простое правило – пациентам с одышкой, у которых предполагается СН, следует сразу же выполнять ЭхоКГ, если они: имеют инфаркт миокарда в анамнезе, шумы в базальных отделах легких или отеки ног (у мужчин). Во всех остальных случаях нужно выполнять анализ крови, и если он позитивный – ЭхоКГ. Авторы делают вывод, что необходимо внести изменения в настоящие рекомендации NICE. Во-первых, BNP или NT-proBNP, а не ЭКГ должны быть тестом выбора в отношении диагностики СН. Во-вторых, некоторые пациенты должны направляться непосредственно на проведение ЭхоКГ без предварительного обследования.

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



# Проект рекомендацій Всеросійського научного общества кардіологів по діагностиці і корекції порушень ліпидного обміну з метою профілактики і лікування атеросклероза (2009)

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 5-6 (24-25), 2009.

## Медикаментозное лечение ДЛП

### Безопасность терапии статинами

*Предостережения и противопоказания к назначению статинов.* Статины назначают с осторожностью лицам с острыми заболеваниями печени, жировым гепатозом, неконтролируемым СД и клинически выраженным гипотиреозом. Особую осторожность необходимо соблюдать, если у больного на фоне лечения статинами развивается острая инфекция, требующая назначения антибиотиков; если он получил тяжелую травму; если ему планируется провести полостную операцию; если развились выраженные эндокринные или электролитные нарушения. Статины не назначают женщинам репродуктивного периода, которые не пользуются адекватными методами контрацепции.

*Способы контроля безопасности при терапии статинами.* При назначении статинов необходимо исходно взять анализ крови на липидный профиль, уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК). Через 4-6 недель лечения следует оценить переносимость и безопасность терапии (жалобы пациента, повторный анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ, КФК). При титровании дозы в первую очередь ориентируются на переносимость и безопасность лечения, во вторую — на достижение целевых уровней липидов. При повышении активности трансаминаз печени более трех верхних пределов нормы (ВПН) необходимо повторить анализ крови еще раз. Кроме того, следует исключить другие причины гиперферментемии: прием алкоголя накануне, холелитиаз, обострение хронического гепатита или другие первичные и вторичные заболевания печени.

Причиной повышения активности КФК могут служить повреждения скелетной мускулатуры: интенсивная физическая нагрузка накануне, внутримышечные инъекции, полимиозит, мышечные дистрофии, травмы, операции, поражения миокарда (ИМ, миокардит), гипотиреоз, застойная сердечная недостаточность.

### Статины и печень

При терапии статинами повышение активности АСТ и АЛТ связано с дозой препарата — чем она выше, тем выше вероятность повышения печеночных ферментов. Однако даже при назначении высоких доз статинов это осложнение развивается сравнительно редко (< 2%).

По данным крупного метаанализа, повышение уровня трансаминаз выше трех ВПН на терапии статинами сравнимо с плацебо и составляет менее 0,1%. Зарубежный опыт показывает, что при умеренно повышенном уровне печеночных ферментов, при хронических заболеваниях печени вне обострения, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБ), статины могут применяться без повышенного риска повреждения печени. Статины при наличии показаний могут быть назначены при компенсированном циррозе печени. Декомпенсированный цирроз или острая печеночная недостаточность являются противопоказаниями для лечения статинами.

### Неалкогольная жировая

### болезнь печени/неалкогольный стеатогепатит

Часто встречается у пациентов с ГЛП и СД 2-го типа. Следует учитывать, что печеночные ферменты при НАЖБ часто бывают в пределах нормы. Уровень ферментов повышается, как правило, когда заболевание переходит в стадию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Многие пациенты с ГЛП с невыявленной НАЖБ получают терапию статинами без побочных эффектов. Нет прямых данных, подтверждающих, что статины ухудшают гистологию печени при этом заболевании. В ряде исследований было показано, что терапия статинами способствует улучшению гистологической картины (по результатам биопсии) печени у пациентов с жировым гепатозом. Вместе с тем, наряду со статинами таким пациентам показано назначение препаратов патогенетической терапии НАСГ, нормализующих уровень трансаминаз и улучшающих гистологическую картину печени (препараты урсодеооксиголевой кислоты [УДХК], урсосан).

### Статины и цирроз печени

При компенсированном циррозе печени ее функция остается относительно сохраненной. Данные клинических наблюдений показывают, что фармакокинетика статинов не изменена у пациентов с циррозом печени класса А (по классификации Child's). Многие пациенты с клинически невыявленным циррозом печени принимали статины без каких-либо последствий. Статины противопоказаны лишь при некомпенсированном циррозе, при котором функция печени существенно нарушена.

### Комбинируванна терапія статинами і УДХК у пацієнтів з ГХС і хронічними захворюваннями печінки

Данні багатокентрових рандомизованих контрольованих плацебо досліджень по застосуванню УДХК у хворих з первинною і вторинною ДЛП підтвердили хорошу переносимість і безпеку комбінованої терапії.

При комбінованій терапії симвастатином по 20 мг/сут і УДХК в дозі 300 мг/сут в течение чотирьох місяців, порівняно з монотерапією симвастатином в дозі 40 мг/сут, було досягнуто більш виражене зниження рівня ХС-ЛПНП ( $118,8 \pm 8,6$  і  $154,8 \pm 12,2$  мг/дл відповідно;  $p = 0,0034$ ). Схожі дані по зниженню рівня ХС-ЛПНП були отримані в тому ж дослідженні в групі пацієнтів, приймавших аторвастатин в дозі 20 мг/сут і УДХК в дозі 300 мг/сут порівняно з монотерапією аторвастатином в дозі 40 мг/сут ( $94,6 \pm 6,1$  і  $138,7 \pm 9,0$  мг/дл відповідно;  $p = 0,0037$ ).

Дослідження, в яких вивчалась комбінована терапія статинами з УДХК, нечисленні, тому дані, отримані в них, не можуть бути екстраполювані на всіх хворих з первинною ГХС. Разом з тим, повністю оправдано додавати УДХК (урсосан) до терапії статинами у хворих з хронічними захворюваннями печінки.

Нижче в скороченому вигляді наведені рекомендації Національної ліпидної асоціації США по питанням безпеки лікування статинами, які корисно враховувати при проведенні терапії:

1. Терапія статинами не потребує жорсткого регулярного контролю активності печінкових ферментів, однак необхідно систематичне спостереження за хворим для того, щоб не пропустити симптомів жовтухи, втоми, нездужання, летаргії, гепатотоксичності.
2. При необхідності потрібно визначити білірубін по фракціям. Підвищення рівня білірубину більш важливо при оцінці медикаментозного пошкодження печінки, ніж активність АЛТ, АСТ.
3. Якщо з'явилися ознаки активного захворювання печінки, статини потрібно скасувати.
4. При підвищенні рівня ферментів АЛТ, АСТ до трьох ВПН на терапії статинами необхідності в їх скасуванні немає.
5. Пацієнтам з хронічними захворюваннями печінки, неалкогольним жировим гепатозом або НАСГ терапія статинами не протипоказана в тому випадку, якщо рівень трансаминаз (АЛТ і АСТ) не перевищує трьох ВПН.

### Статини і м'язова система

За даними фармакокінетических і клінічних досліджень, терапія статинами може супроводжуватися реальним ризиком розвитку міопатії. Вероятність ризику невисока, але вона зростає з підвищенням дози статина. Міопатія проявляється болями (міалгія) і слабкістю в м'язах тіла і супроводжується підвищенням рівня КФК. Рабдоміоліз – крайня ступінь міопатії, характеризується руйнуванням м'язових клітин, різким підвищенням рівня КФК, міоглобіна, міоглобінурією, розвитком гострої ниркової недостаточності. Причиною розвитку міопатії при проведенні терапії

статинами невідома. З можливих механізмів обговорюють зниження вмісту ХС в мембрані м'язових клітин. Потенціальна можливість викликати міопатію характерна для всіх статинів.

Ризик розвитку міопатії зростає:

- з підвищенням дози статина (до 80 мг/сут);
- при поєднанні статинів з гемфіброзілом;
- при поєднанні прийому статинів з препаратами, які метаболізуються через систему цитохрома Р-450 (ізоформ 3А4);
- у пацієнтів похилого віку з нирковою недостатковістю, з печінковою дисфункцією, гіпотиреозом, споживають в значительних кількостях (> 1 л) грейпфрутовий сік (для ловастатина, симвастатина, аторвастатина).

### Визначення міопатії і рабдоміолізу

Міопатія – міалгія, виражені м'язові симптоми, слабкість,  $\uparrow$  КФК > 10 ВПН (при повторному вимірюванні).

Рабдоміоліз – КФК > 10 000 МЕ/л або  $\uparrow$  КФК > 10 ВПН, підвищення рівня креатиніну з розвитком гострої ниркової недостаточності або при необхідності медичного втручання з застосуванням гемодіалізу, плазмаферезу.

*Ведення хворих при ускладненнях, пов'язаних з ураженням м'язової системи на фоні терапії статинами.* Якщо у пацієнтів з'явилися перераховані вище м'язові симптоми, слід припинити прийом статинів незалежно від рівня КФК і відновити терапію тільки після припинення симптомів. Якщо у пацієнта м'язові симптоми виражені слабо, а рівень КФК підвищений до 5 ВПН, терапію статинами можна продовжувати. При вираженому підвищенні рівня КФК (більше 10 ВПН) терапію статинами необхідно негайно припинити і обстежити хворого на наявність рабдоміолізу (креатинін, міоглобінурія, різка слабкість) і при необхідності почати відповідну терапію (внутривенна гідратація, плазмаферез, гемодіаліз).

Для уникнення розвитку м'язових ускладнень рекомендується дотримуватися наступних правил при призначенні терапії статинами:

- визначити початковий рівень КФК у пацієнтів високого ризику (ниркова дисфункція, захворювання печінки, супутня лікувальна терапія, гіпотиреоз, травма, інфекції, інтенсивні фізичні навантаження);
- враховувати екзогенні впливи (прийом грейпфрутового соку, терапія препаратами, метаболізуючимися через систему цитохрома Р-450).

### Статини і нервова система

Вплив статинів на центральну і периферическу нервову систему вивчено в рівній мірі в експериментальних і клінічних дослідженнях, суть яких зводиться до наступних основних положень:

- прийом статинів не супроводжується жодними-будь-якими негативними проявами з боку периферическої нервової системи;
- статини не знижують пам'ять і когнітивну функцію;

- снижение уровня ХС-ЛПНП при применении статинов не повышает риск развития геморрагического инсульта;
- при снижении уровня общего ХС до низких значений (менее 2,0 ммоль/л) пул ХС нервной ткани остается неизменным.

### Дериваты фиброевой кислоты (фибраты)

#### Классификация

В клинической практике используется четыре генерации фибратов.

К первой генерации относится клофибрат (мисклерон), применяется по 500 мг до 4 раз в сутки. Ко второй – гемфиброзил (лопид), применяется до 1,5 г/сут, и безафибрат (безалипид), применяется по 200 мг 2-3 раза в сутки. К третьей генерации относятся цiproфибрат (липанор) в дозе 100 мг 1-2 раза в сутки и фенофибрат (липантил) в дозе 200 мг/сут. К четвертой – новая лекарственная форма фенофибрата, произведенная с применением метода нанотехнологии NanoCrystal, **Трайкор** (в дозе 145 мг 1 раз в сутки).

#### Механизм действия фибратов

Фибраты относятся к гиполипидемическим препаратам, преимущественно влияющим на обмен липопротеиновых частиц, богатых ТГ (ХМ, ЛПОНП и ЛПП).

Эти препараты также способствуют умеренному снижению уровня ХС-ЛПНП за счет уменьшения количества мелких плотных частиц ЛПНП и увеличения количества больших, менее плотных ЛПНП, что повышает их «узнаваемость» рецепторами печени и улучшает катаболизм. Дериваты фиброевой кислоты способны увеличивать синтез апобелков «хорошего ХС» – апо А-I, апо А-II. Эти препараты улучшают липолиз ТГ-богатых липопротеидов посредством активации липопротеиновой и гепатической липаз. Плейотропные и гиполипидемические эффекты фибратов реализуются через активацию ядерных  $\alpha$ -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR $\alpha$ ).

#### Гиполипидемическая эффективность фибратов

Лечение фибратами приводит к снижению уровня ТГ на 20-50% от исходного и повышению уровня ХС-ЛПВП на 10-20%. В частности, фенофибрат повышает уровень ХС-ЛПВП на 20%, снижает уровень ТГ на 44%, фракцию ЛПОНП – на 51%, уменьшая индекс атерогенности плазмы.

Фибраты существенно снижают степень постпрандиальной («послеобеденной») ДЛП. В сравнительных исследованиях со статинами фенофибрат имел преимущество в снижении уровня ТГ до 50% перед начальными дозами симвастатина, правастатина и аторвастатина (12-25%). Фибраты могут снижать уровень липопротеина(а) [Лп(а)] на 20-30%. По результатам метаанализа восьми клинических исследований с фибратами (18 500 пациентов), монотерапия этими лекарствами вызывает среднее снижение уровней ОХС примерно на 8%, ТГ – на 30% и повышение уровня ХС-ЛПВП на 10%. К плейотропным эффектам фибратов относят противовоспалительные, антитромботические свойства и способность улучшать функцию эндотелия. Терапия фибратами уменьшает

оксидативный стресс и улучшает функцию эндотелия у больных СД 2-го типа. Противовоспалительные эффекты этих препаратов опосредованы через воздействие на PPAR $\alpha$ -рецепторы. При лечении фибратами снижается экспрессия генов молекул адгезии (VCAM-1), циклооксигеназы-2, фибриногена, апо-белка апо С-III, ацетилкоэнзима А-карбоксилазы, отвечающей за синтез свободных ЖК. Фибраты улучшают гемореологические свойства и фибринолитическую активность крови. Монотерапия фенофибратом способствует снижению уровня фибриногена на 19%, С-реактивного белка – на 25%, интерлейкина-6 – на 22%, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – на 32%, мочевой кислоты – на 25%. В пятилетнем контролируемом плацебо исследовании FIELD с участием 9 795 пациентов с СД 2-го типа впервые были показаны положительные эффекты терапии фенофибратом на микроциркуляцию.

При лечении фенофибратом было продемонстрировано достоверное снижение количества ампутиаций на 47%, лазерного лечения диабетической ретинопатии – на 30%, микроальбуминурии – на 15%. Наиболее существенное влияние лечение фенофибратом оказало на диабетическую ретинопатию у больных СД 2-го типа. В частности, было получено достоверное снижение случаев пролиферативной ретинопатии на 30%, макулопатии сетчатки – на 31%. Фенофибрат существенно снижал частоту прогрессирования существующей ретинопатии и необходимости первой лазерной терапии на 79%. Было отмечено также снижение частоты возникновения новых случаев ретинопатии в группе больных, получавших фенофибрат. Таким образом, в исследовании FIELD было впервые показано, что фенофибрат снижает риск развития не только макрососудистых, но и микрососудистых осложнений у больных СД 2-го типа, в отличие от симвастатина, терапия которым способствовала предупреждению, главным образом, макрососудистых осложнений.

#### Доказательная база по использованию фибратов

За прошедшие 40 лет в восьми клинических исследованиях с фибратами участвовало 18 500 человек. Наиболее известные из них NHS, VA-NIT, VIP, DAIS и FIELD.

В исследовании NHS с гемфиброзилом в первичной профилактике у мужчин было получено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 26%, случаев фатальных коронарных событий – на 34%.

В исследовании VA-NIT было впервые показано, что у лиц с исходно сниженным уровнем «хорошего» ХС-ЛПВП лечение гемфиброзилом приводило к достоверному снижению относительного сердечно-сосудистого риска на 22%. В этом исследовании гемфиброзил практически не влиял на уровень общего ХС и ХС-ЛПНП.

В исследовании DAIS с фенофибратом (доза – 200 мг/сут, продолжительность – 4 года) было показано



**В**ИДИМЫЕ  
ЭФФЕКТЫ  
ТЕРАПИИ

**ПОБЕДА**

над осложнениями диабета

1. FIELD Study Investigators. Lancet. 2005; 366(9500): 1849-61.
2. FIELD Study Investigators. EASD 2008. A-08-2498-EASD.
3. FIELD Study Investigators. Lancet. 2007; 370(9600): 1687-97.

РС № UA/7921/01/01 от 13.03.08

Реклама: лекарственный препарат. Отпускается по рецепту.

Перед употреблением внимательно ознакомиться с инструкцией.

Хранить в недоступном для детей месте.

За более подробной информацией обращайтесь в представительство.



**SOLVAY  
PHARMA**

Адрес представительства в Украине:  
04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 63,  
тел.: (044) 224-53-00, факс: (044) 224-53-01,  
[www.solvay-pharma.com.ua](http://www.solvay-pharma.com.ua)

Таможенно-лицензионный склад  
ООО "Фирма "ЮЛГ"  
тел./факс: (044) 238-65-56, 238-65-57,  
[julg@i.ua](mailto:julg@i.ua); [www.yulg.kiev.ua](http://www.yulg.kiev.ua)

**ТРАЙКОР 145 мг**  
ФЕНОФИБРАТ



замедление прогрессирования коронарного атеросклероза (по данным повторной КАГ) у пациентов с компенсированным СД 2-го типа.

В самом крупном исследовании с использованием фибратов в первичной профилактике FIELD был использован фенофибрат в дозе 200 мг в течение пяти лет. В этом трайле фенофибрат достоверно не влиял на вероятность возникновения первичной конечной точки (смертность от ИБС или возникновение нефатального ИМ), возможно, из-за того, что в контрольной группе большая часть пациентов получала статины (в сравнении с группой лечения фенофибратом). Около 80% участников этого исследования имели критерии метаболического синдрома в соответствии с критериями NCEP ATP III.

Монотерапия фенофибратом сопровождалась достоверным снижением кардиоваскулярного риска на 27% ( $p = 0,005$ ; [NNT] = 23) у пациентов с выраженной ДЛП и на 19% – в общей популяции с учетом коррекции на прием статинов, снижением количества нефатальных ИМ и операций реваскуляризации на 21%. Наиболее важными для повседневной клинической практики являются результаты по улучшению микроциркуляции у больных СД 2-го типа на фоне длительного лечения фенофибратом.

Клофибрат и безафибрат применяются у очень ограниченного числа пациентов и не нашли широкого применения в повседневной практике. Ципрофибрат (липанор) обладает неплохой гиполипидемической эффективностью, но мало изучен в клинических исследованиях.

#### **Лечение фибратами отдельных категорий пациентов**

Применение фибратов для лечения детей противопоказано. По данным фармакокинетических исследований, у пациентов пожилого возраста 77–87 лет клиренс фенофибриновой кислоты не изменен, для микронизированных форм фенофибрата изменение дозы не требуется. Аналогично нет различий в метаболизме фибратов у мужчин и женщин. У пациентов с почечной недостаточностью клиренс фенофибриновой кислоты снижен, при длительном применении возможно накопление препарата. У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) рекомендовано снижение дозы фенофибрата вдвое, если клиренс креатинина менее 50 мл/мин.

#### **Предостережение и противопоказания**

Фибраты должны использоваться с осторожностью у лиц с ХПН. Ципрофибрат, фенофибрат и безафибрат могут повышать уровень креатинина на 8–18%, в меньшей степени это касается применения гемфиброзила. Дополнительная осторожность необходима при комбинированной терапии фибратов со статинами, исключение составляет фенофибрат (исследование SAFARI). Фибраты потенцируют действие антикоагулянтов и гипогликемических средств. В литературе есть сообщения о хорошей эффективности и переносимости фенофибрата и розувастатина.

#### **Контроль безопасности терапии фибратами**

Монотерапия фибратами и их комбинация со статинами обычно хорошо переносятся. Наибольший опыт по переносимости и безопасности длительного лечения накоплен по лечению фенофибратом у больных СД 2-го типа (моно- и комбинированная терапия со статинами). Из побочных эффектов в терапии фенофибратом встречаются:  $> 1/100$ ,  $< 1/10$  – умеренное повышение сывороточных трансаминаз;  $> 1/1000$ ,  $< 1/100$  – повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке; респираторные расстройства, абдоминальные боли (4–8%); реже (2–4%) – головная боль, боли в спине, повышение уровня КФК, тошнота, диарея, риниты; еще реже (0–2% случаев) – астения, гриппоподобные симптомы, запоры, потеря волос.

В исследовании FIELD количество нежелательных событий при приеме фенофибрата не отличалось от группы плацебо.

#### **Взаимодействие с другими препаратами**

Установлено, что гемфиброзил при совместном применении со статинами увеличивает их концентрацию (за исключением флувастатина). Риск миопатии/рабдомиолиза при комбинации гемфиброзила со статинами примерно в 20 раз выше, чем при использовании фенофибрата. Гемфиброзил также повышает концентрацию таких препаратов, как пиоглитазон, розиглитазон, производных сульфонилмочевины.

Среди фибратов наименьшее количество неблагоприятных взаимодействий описано для фенофибрата.

В исследовании SAFARI продемонстрирована безопасность комбинации фенофибрата и симвастатина, что связано с различным микросомальным метаболизмом фенофибрата и статинов. Безопасность комбинации фенофибрата и симвастатина была продемонстрирована также в исследовании FIELD.

#### **Никотиновая кислота и ее производные**

Никотиновая кислота (НК) (ниацин) относится к витаминам группы В, однако в более высоких дозах (3–5 г/день) она обладает гиполипидемическим действием, снижая в равной степени уровни ХС и ТГ.

Основным показанием для назначения НК является ГТГ. НК также назначают при умеренно повышенном уровне ХС-ЛПНП и низком уровне ХС-ЛПВП. По результатам клинических исследований CDP, CLAS, FATS, NATS и Stockholm Ischemic Heart Disease Study было показано, что лечение НК приводит к снижению нефатального ИМ, смертности от ССЗ и общей смертности.

#### **Классификация**

В клинической практике применяют собственно НК (ниацин) и ее производные (аципимокс) и формы медленного высвобождения (ниаспан и эндурацин). В США используется фиксированная комбинация НК и ловастатина – адвикор (advicor®).

**Механізми дії**

Основной эффект НК на липидный метаболизм – ингибирование синтеза ЛПОНП в печени вследствие снижения поступления свободных ЖК из периферических адипоцитов в печень, которые являются субстратом для синтеза ЛПОНП. Ингибирование продукции ЛПОНП в печени приводит к снижению уровня ХС-ЛПНП. По сравнению с другими гиполипидемическими препаратами НК в наибольшей степени повышает уровень ХС-ЛПВП. Повышение уровня ХС-ЛПВП происходит в основном за счет фракции ЛПВП. Этот эффект достигается за счет клиренса (утилизации) ЛПВП через рецепторы SRBI.

**Фармакокинетика**

60-76% принятой дозы НК быстро абсорбируется. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 30-60 минут после назначения обычных форм НК и через 4-5 часов для форм НК замедленного высвобождения. До 90% принятого *per os* препарата выделяется с мочой как в нативном виде, так и в виде метаболитов. Есть данные, что действие НК более выражено у женщин, чем у мужчин, из-за особенностей метаболизма этого препарата в зависимости от пола.

**Гиполипидемическая эффективность**

НК в суточных дозах 3,0-6,0 г приводит к снижению уровней ОХС и ХС-ЛПНП на 20-25%, ТГ – на 20-50%, липопротеида – на 30%; повышению уровня ХС-ЛПВП на 25-50%.

Формы замедленного высвобождения НК несколько лучше переносятся, но обладают меньшей эффективностью в снижении липидов. Повышение уровня ХС-ЛПВП зависит от его исходной концентрации в крови (этот эффект максимальный при нормальном уровне ХС-ЛПВП). Снижение уровня Лп(а) носит дозозависимый эффект и достигает 36%.

Снижение уровня ТГ проявляется в первые 1-4 дня, а уровнем общего ХС и ХС-ЛПНП гораздо позднее – через 3-5 недель лечения НК. Описано развитие рефрактерности к большим дозам НК.

**Побочные явления при приеме НК**

При приеме НК возможно развитие таких побочных явлений, как покраснение кожи; сухость и зуд кожи; акантоз (*acantosis nigrantis*); гастрит; гепатит; повышение уровня мочевой кислоты, подагра; гипергликемия; гипотензия и синкопы (редко); наджелудочковые нарушения ритма сердца (редко); токсическая амблиопия (редко).

Покраснение кожи связано с периферической вазодилатацией сосудов кожи. Дилатация кожных сосудов – следствие выброса простагландинов (простациклин, простагландин D2 и E2). На фоне лечения НК нередко возникают кожные побочные эффекты: сухость, ихтиоз и *acantosis nigrans*. Кроме того, НК является витамином группы В (никотинамид – дериват НК) и применяется для профилактики и лечения авитаминоза. НК активирует фибринолитическую систему. В больших дозах НК снижает экскрецию мочевой кислоты (может спровоцировать приступ подагры) и ухудшает толерантность к углеводам, особенно у пациентов с СД.

Побочные эффекты со стороны печени проявляются повышением уровней трансаминаз (3-5% больных), в отдельных случаях возможно развитие печеночной недостаточности. Метаболические побочные эффекты включают нарушение углеводного обмена (10% пациентов), повышение уровня мочевой кислоты (5-10% пациентов). Миопатия при приеме НК встречается редко и возможна, главным образом, при комбинированной терапии со статинами и фибратами. Ниацин повышает секрецию гистамина и моторику желудка, что может сопровождаться обострением язвенной болезни желудка, абдоминальным дискомфортом. При приеме НК возможны также такие побочные эффекты, как головокружение, мигрень, астения, повышенная нервная возбудимость, эпизоды паники, тошнота, рвота, холестаза, токсическая амблиопия, потеря центрального зрения, импотенция. В лабораторных анализах иногда фиксируется повышение протромбинового времени, тромбоцитопения, повышение концентрации амилазы.

**Доказательная база****по использованию препаратов НК**

Из классических исследований ниацина как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими средствами можно отметить исследования CDP, CLAS I, CLAS II, FATS и HATS.

По результатам проекта CDP, прием ниацина в дозе 3 г/день в течение нескольких лет сопровождался снижением сердечно-сосудистой смертности на 11% по сравнению с группой плацебо. В исследованиях CLAS I, CLAS II с ангиографическими конечными точками в группе пациентов, принимавших ниацин с колестиполом, наблюдали регрессию атеросклероза или стабилизацию атером в коронарных артериях по сравнению с группами, принимавшими плацебо. В исследовании HATS с применением комбинированной терапии симвастатином 10-20 мг с ниацином 1 г/сут в течение трех лет было получено замедление прогрессирования коронарного атеросклероза по данным повторной количественной ангиографии.

В настоящее время завершены клинические исследования препарата ларопипрант (кордаптив), таблетка которого состоит из двух активных веществ (НК и ингибитор рецепторов DP1). По предварительным данным, применение ларопипранта не сопровождается развитием побочных эффектов, присущих кристаллической форме НК (покраснение кожи).

**Применение НК у отдельных категорий больных**

НК в клинической практике показана больным с I, III-V типами ДЛП и изолированной гипоальфалипопротеидемией. НК может успешно применяться при смешанной ГЛП с умеренно повышенным уровнем ОХС плазмы, особенно в сочетании со сниженной концентрацией ХС-ЛПВП. При выраженной ГХС НК может быть назначена с небольшими дозами статинов, фибратов или секвестрантами желчных кислот. Согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца, НК в комбинации с аспирином, нитратами, бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента показана для лечения

больных со стабильной стенокардией напряжения и сопутствующим повышением ХС-ЛПНП ( $> 3,4$  ммоль/л). НК также показана при лечении больных с ДЛП и атеросклерозом нижних конечностей. Аципимокс принимается в дозах 750-1200 мг/сут, эндурацин – 500-1500 мг/сут.

#### **Предостережения и противопоказания**

Назначение НК противопоказано при язве желудка, желудочных кровотечениях в анамнезе. Особую осторожность следует соблюдать при назначении НК пациентам с рабдомиолизом, заболеваниями печени, нестабильной стенокардией, геморрагическим диатезом в анамнезе. Относительными противопоказаниями к назначению НК являются гипотония, подагра, СД 2-го типа. По данным контролируемых исследований, не отмечено тератогенного действия НК у женщин в первом триместре беременности. Однако не рекомендуется применять НК у беременных и кормящих женщин. В настоящее время нет убедительных клинических данных о хорошей переносимости и безопасности приема НК у детей младше 16 лет. Формы замедленного высвобождения НК (ниаспан, эндурацин) не должны назначаться пациентам моложе 18 лет, а препарат адвикор – лицам моложе 21 года. У пациентов пожилого возраста эффективность и переносимость НК в форме замедленного высвобождения такие же, как и у лиц младшего возраста.

До назначения НК в качестве гиполипидемического средства следует попытаться использовать все немедикаментозные методы контроля липидов: строгая диета, снижение массы тела, повышение физической активности. В начале лечения НК необходимо получить полный биохимический анализ крови, обратив особое внимание на показатели ферментов печени, КФК, билирубина, мочевой кислоты и сахара в крови. Эти показатели необходимо контролировать в течение всего периода лечения не реже одного раза в 3-6 месяцев. НК должна использоваться с осторожностью у лиц, злоупотребляющих алкоголем, у больных с нестабильной стенокардией и острым ИМ, получающих нитраты, антагонисты кальциевых каналов и бета-блокаторы.

Для минимизации побочных эффектов и повышения приверженности лечению рекомендуется:

- начинать применение НК с малых доз (250 мг) и постепенно увеличивать дозу до четырех грамм с интервалом в одну неделю;
- применять аспирин для минимизации появления чувства жара и покраснения кожи;
- принимать НК только с пищей, что ведет к постепенному всасыванию НК и способствует нивелированию побочных явлений;
- не принимать НК с горячими напитками, алкоголем;
- не принимать горячий душ (ванну) вскоре после приема НК;
- начинать применение с короткодействующих препаратов.

Ниацин (НК замедленного высвобождения) принимается в дозе 1-2 г 2-3 раза в день. Для снижения риска гепатотоксичности, для длительного лечения ниацин принимают в малых дозах.

#### **Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы)**

Секвестранты желчных кислот использовались в липидснижающей терапии еще в 60-х гг. XX века. С появлением статинов значение секвестрантов желчных кислот в терапии ГХС существенно снизилось. В настоящее время их чаще используют как дополнительные средства к терапии статинами у больных с высокой ГХС (ОХС  $> 7,0-8,0$  ммоль/л). Секвестранты желчных кислот в России в настоящее время не зарегистрированы (март 2009 г.).

#### **Классификация**

В клинической практике за рубежом применяют следующие секвестранты желчных кислот: холестирамин (квестран, квестранлайт, превалит), колестипол (колестид), колесевелам (велхол).

#### **Механизм действия**

Механизм действия секвестрантов желчных кислот заключается в связывании желчных кислот в просвете кишечника, что препятствует их реабсорбции и усиливает их экскрецию с фекальными массами. В результате этого возрастает потребность гепатоцитов в ХС, что ведет к экспрессии ЛПНП рецепторов на их поверхности и к снижению уровня ХС-ЛПНП в крови. Секвестранты желчных кислот не абсорбируются из кишечника и поэтому не оказывают системного действия на организм. Начало действия проявляется через 24-48 часов после приема, продолжительность действия составляет 12-24 часа, а пик проявления максимального гиполипидемического эффекта достигается через месяц после начала лечения. Эффект сохраняется в течение 2-4 недель после прекращения приема препарата.

#### **Гиполипидемическая эффективность**

В исследовании LRC-CPPT был получен дозозависимый эффект холестирамина на липидный профиль и на снижение частоты развития коронарных событий. При лечении в суточной дозе 24 г холестирамин снижал уровни ОХС на 20%, ХС-ЛПНП – на 28%, повышал уровни ХС-ЛПВП на 4% и ТГ – на 10-17%. Повышение уровня ТГ является весьма характерной особенностью применения секвестрантов желчных кислот, которая обусловлена, по-видимому, компенсаторным повышением синтеза эндогенных ЛПОНП.

Плейотропные эффекты секвестрантов желчных кислот при монотерапии не столь очевидны, как при терапии статинами.

#### **Доказательная база по использованию секвестрантов желчных кислот**

Доказательная база по использованию секвестрантов желчных кислот основывается на результатах исследований, проведенных в 90-е гг. XX века. В исследовании, известном под названием «Исследование липидных клиник» (LRC-CPPT), 3 806 пациентов принимали холестирамин в дозе 24 г/сут в течение 7,4 лет. В трайле было получено снижение уровня ХС-ЛПНП на 20% и достоверное снижение частоты развития фатальных и нефатальных ИМ на 19%.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

В ряде работ с конечными точками по результатам ангиографии колестипол применяли в комбинации с ниацином (CLAS I, CLAS II, FATS), ловастатином (FATS) и флувастатином (LCAS). Исследования продемонстрировали эффективность таких комбинаций. Однако применение секвестрантов желчных кислот в течение длительного времени ограничивалось побочными эффектами, связанными с отрицательными органолептическими свойствами и плохой переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта изучаемых секвестрантов желчных кислот.

**Лечение отдельных категорий пациентов**

Секвестранты желчных кислот применяют в педиатрической практике при лечении детей с семейной и несемейной ГЛП. По рекомендациям NCEP ATR III, свободные жирные кислоты можно назначать во время беременности. Холестирамин назначают в дозе 8-24 г/сут, разделяя суточную дозу на 2-3 приема.

Колестипол назначают взрослым по 10 г 2-3 раза в день (10-30 г/сут). При лечении ГЛП у детей секвестранты желчных кислот рекомендуется разводить во фруктовом соке.

**Побочные эффекты секвестрантов желчных кислот**

Терапия секвестрантами желчных кислот нередко осложняется побочными эффектами, наиболее характерными из которых являются запоры, метеоризм, изжога, диспепсия и неприятные вкусовые ощущения. В исследовании LRC-CRPT эти побочные эффекты отмечались у 39% пациентов, однако в течение дальнейших семи лет наблюдения о запорах сообщали только 8% пациентов. При приеме высоких доз холестирамина (24 г/сут) отмечены случаи гиперхлоремического ацидоза, тем не менее, секвестранты желчных кислот относятся к категории относительно безопасных препаратов, поскольку не поступают в кровоток. Колесевелам (последняя генерация секвестрантов желчных кислот) имеет меньшее количество побочных явлений. При его назначении в суточной дозе 3,75 г (6 таблеток) запоры и диспепсия отмечались лишь у 7% пациентов.

**Предостережения и противопоказания**

Секвестранты желчных кислот абсолютно противопоказаны при III типе ГЛП, не рекомендованы для лечения больных с IV, V типом и больных с комбинированной ГСХ (фенотип Ib) – то есть при повышенном уровне ТГ.

**Контроль безопасности терапии**

При назначении холестирамина и колестипола для предупреждения побочных эффектов рекомендуется начинать прием препаратов с малых доз – 4 г/день для холестирамина и 5 г/день для колестипола, а повышать дозу через 2-3 недели на 4-8 г для холестирамина и 5-10 г – для колестипола. В случае возникновения запора назначают слабительные средства и рекомендуют увеличить потребление жидкости. Колесевелам переносится пациентами хорошо.

**Взаимодействие с другими препаратами**

Поскольку холестирамин наряду со связыванием желчных кислот может также связывать в просвете кишечника

лекарственные средства (препараты железа, дигоксин и L-тироксин, варфарин, гидрохлоротиазид, правастатин, флувастатин и др.), рекомендуется принимать другие лекарства за два часа до приема секвестрантов желчных кислот. Детям, принимающим холестирамин, рекомендуется назначать препараты железа и фолиевой кислоты.

**Омега-3 полиненасыщенные ЖК****Классификация**

**Омакор** – единственный из зарегистрированных в России рецептурных препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Одна капсула препарата представляет собой концентрат, в 1 г которого содержится 90% незаменимых (эссенциальных) омега-3 ПНЖК в виде этиловых эфиров. Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты являются основными (84%) компонентами препарата Омакор, остальные 6% составляют другие длинноцепочечные омега-3 ПНЖК.

**Механизмы действия**

Омега-3 ПНЖК снижают содержание ТГ плазмы крови за счет частичного подавления секреции ЛПОНП печеночными клетками и усиления катаболизма ХМ в плазме крови. Кроме того, препарат воздействует на гемостаз, вмешиваясь в процесс синтеза тромбосана А2 и других эйкозаноидов, вызывает модификацию жирнокислотного состава в фосфолипидах клеточных мембран. Есть данные о влиянии омега-3 ПНЖК на инозитоллипидный цикл, что ведет к повышению порогового потенциала и увеличению рефрактерного периода в кардиомиоцитах. Возможно, именно этими механизмами действия омега-3 ПНЖК можно объяснить результаты по снижению частоты фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти, полученные в итальянском исследовании GISSI PREVENZIONE.

**Доказательная база по применению омега-3 ПНЖК**

Включение в рацион жирной рыбы, содержащей большое количество омега-3 ПНЖК, не менее пяти раз в неделю способствует снижению риска развития инсульта, нефатального ИМ и смертности от ИБС. Этот факт вытекает из результатов большого эпидемиологического исследования по изучению состояния здоровья медицинских сестер в США (Nurses Health Study). Согласно результатам рандомизированного исследования (GISSI Prevenzione) по вторичной профилактике больных, перенесших ИМ, в группе, получавшей омега-3 ПНЖК в дозе 1 г/сут в дополнение к стандартной терапии, наблюдали снижение общей смертности на 20%, сердечно-сосудистой – на 30%, внезапной смерти – на 45%.

Определенный интерес вызывают результаты другого рандомизированного исследования, в котором изучалась эффективность добавления Омакора в дозе 2 г/сут пациентам за 5 дней до операции аортокоронарного шунтирования и вплоть до выписки (17 дней). Оказалось, что у лиц, принимавших Омакор, частота развития фибрилляции предсердий была достоверно ниже (54%,  $p = 0,013$ ).





**спасает  
ЖИЗНЬ  
после  
инфаркта  
миокарда**

**ДОКАЗАНО**

**ОМАКОР** 

84% ЭПК/ДГК



Адрес представительства в Украине: 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 63,  
тел.: (044) 224-53-00, 224-53-02, факс: (044) 224-53-01; [www.solvay-pharma.com.ua](http://www.solvay-pharma.com.ua),  
[www.cardiopractice.com.ua](http://www.cardiopractice.com.ua). Регистрационное свидетельство № UA/2108/01/01

\*GISSI-Prevenzione: The Lancet 1999; 354:447-55

Таможенно-лицензионный склад  
ООО "Фирма "ЮЛГ"  
тел./факс: (044) 238-65-56, 238-65-57,  
[julg@i.ua](mailto:julg@i.ua); [www.yulg.kiev.ua](http://www.yulg.kiev.ua)

В 2008 г. закончилось рандомизированное контролируемое плацебо исследование GISSI-HF, в котором принимали участие пациенты с сердечной недостаточностью, получавшие 1 г омега-3 ПНЖК (n = 3 494) или плацебо (n = 3 481) в дополнение к стандартной терапии в течение 3,9 лет. По результатам этой работы было отмечено достоверное снижение общей смертности на 9% в группе пациентов, принимавших Омакор.

#### Лечение отдельных категорий пациентов

При вторичной профилактике ИМ препаратами омега-3 ПНЖК (в сочетании с другими стандартными методами лечения) по 1 капсуле (1 г) в сутки; при эндогенной ГТГ в качестве дополнения к диете при ее недостаточной эффективности 2-4 капсулы (2-4 г) в сутки; при ГТГ фенотипа IV (в качестве монотерапии, возможно повышение уровня ХС-ЛПНП); при лечении ДЛП фенотипа IIb/III (в комбинации со статинами в случае, когда концентрация ТГ остается высокой).

#### Предостережения и противопоказания

Наиболее частые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта – диспепсия, тошнота в 1-10% случаев. При ХПН коррекции дозы омега-3 ПНЖК не требуется. С осторожностью препарат назначают при тяжелых травмах, хирургических операциях (в связи с возрастающим риском развития кровотечения), у больных СД 2-го типа.

#### Контроль безопасности терапии

У больных с нарушением функции печени (особенно при приеме высокой дозы – 4 г/сут) необходим регулярный контроль уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ). В связи с умеренным увеличением времени кровотечения (при высокой дозе 4 г/сут) требуется наблюдение за пациентами, получающими антикоагулянтную терапию.

#### Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном приеме с пероральными антикоагулянтами возрастает риск развития кровотечения. Омега-3 ПНЖК не рекомендуется применять одновременно с фибратами главным образом из-за отсутствия доказательной базы о пользе такой комбинации. Ответ на этот вопрос будет известен после проведения более масштабного исследования по применению омега-3 ПНЖК у больных, перенесших ИМ.

Пока, с точки зрения первичной профилактики ССЗ, необходимо рекомендовать пациентам употреблять 2-3 раза в неделю рыбу, желательно из холодных морей.

#### Ингибитор кишечной абсорбции ХС (эзетимиб)

##### Механизм действия

Эффект эзетимиба заключается в ингибировании абсорбции пищевого и билиарного ХС в ворсинчатом эпителии тонкого кишечника. Эзетимиб не влияет на интестинальную абсорбцию ТГ и жирорастворимых витаминов. Эзетимиб при попадании в организм связывается с глюконовой кислотой и образует более активный в отношении ингибирования абсорбции ХС метаболит, чем эзетимиб. Глюкоронид эзетимиба вступает в энтерогепатическую циркуляцию с периодом полужизни в плазме

около 22 часов. Эзетимиб локализуется в кишечнике на поверхности энтероцитов и блокирует специфический белок (белок Ньюмана-Пика [Newman-Pick 1]), способствующий транспорту ХС из просвета кишечника. Эзетимиб не влияет на активность желудочной и панкреатической липаз (как орлистат), на метаболизм желчных кислот (как ионообменные смолы), на проницаемость мицелл (как маргарины на основе растительных стеролов). Поскольку период полужизни препарата составляет 22 часа, это дает основание назначать его один раз в сутки (утром или вечером). Эзетимиб не катаболизируется через изоформы цитохрома Р-450, 2D6, 2C9, 2C19 и 3A4, поэтому нет оснований опасаться неблагоприятных эффектов при комбинированном назначении эзетимиба с препаратами, метаболизирующимися через перечисленные изоформы цитохрома Р-450.

#### Гиполипидемическая эффективность

При назначении эзетимиба в виде монотерапии в минимальной дозе 5 мг/сут уровень ХС-ЛПНП снижается на 15,7%, а при назначении обычной терапевтической дозы 10 мг/сут – на 18,5%. Влияние эзетимиба на другие липидные параметры незначительно: уровень ТГ снижается на 6-8%, а уровень ХС-ЛПВП повышается на 2-4%.

Клинические исследования показали, что эзетимиб – это препарат, предназначенный, главным образом, для комбинированной терапии с любыми статинами во всем диапазоне доз. В работе Davidson et al. изучалась эффективность эзетимиба в комбинации с симвастатином у больных с первичной ГХС. На фоне диеты 668 пациентов с уровнем ХС-ЛПНП до 6,5 ммоль/л были рандомизированы в одну из 10 групп активной терапии на 12 недель: эзетимиб 10 мг, симвастатин 10, 20, 40, 80 мг; эзетимиб 10 мг + 10, 20, 40 или 80 мг симвастатина и плацебо. Сравнялся процент снижения ХС-ЛПНП в группах монотерапии (эзетимиб или симвастатин в разных дозах) с группами комбинированной терапии. В целом, в группе эзетимиб + симвастатин (10-80 мг) было выявлено преимущество в снижении уровней ХС-ЛПНП на 13,8%, ТГ – на 7,5% и в повышении уровня ХС-ЛПВП на 2,4% по сравнению с группой монотерапии симвастатином. Процент снижения уровня ХС-ЛПНП в группе комбинированной терапии варьировал в диапазоне от 44 до 57%, ТГ – от 20 до 28%. Повышение уровня ХС-ЛПВП варьировало в диапазоне от 8 до 11%. При сочетании эзетимиба в дозе 10 мг с симвастатином в дозе 10 мг было получено такое же снижение уровня ХС-ЛПНП, как и при монотерапии симвастатином в дозе 80 мг – 44%. Комбинация эзетимиба с симвастатином повышает возможность достижения целевых уровней ХС-ЛПНП с 15 до 91%.

#### Комбинированная терапия с фибратами

К настоящему времени имеются лишь единичные данные об эффективности и безопасности эзетимиба в комбинации с фибратами, в соответствии с которыми комбинация инеджи (эзетимиб 10 мг/симвастатин 20 мг в одной таблетке) с фенофибратом в дозе 160 мг позволяет снизить уровни ТГ до 50%, ХС-ЛПНП – на 45,8% и повысить уровень ХС-ЛПВП на 18,7%.

Плейотропные (нелипидные) эффекты эзетимиба пока мало изучены. В литературе есть указания, что эзетимиб усиливает влияние статинов на уровень С-реактивного белка.

**Доказательная база по применению фиксированной комбинации эзетимиба/симвастатина**

Эзетимиб достаточно хорошо изучен в клинических исследованиях фазы II-III, которые показали хорошую эффективность и переносимость этого препарата в комбинированной терапии со статинами.

Для изучения фиксированной комбинации эзетрол 10 мг/симвастатин 10-80 мг был запланирован ряд рандомизированных исследований с «твердыми» конечными точками (ENHANCE, SEAS, SHARP, IMPROVE-IT). К настоящему времени завершены исследования ENHANCE и SEAS.

Весной 2007 г. были опубликованы результаты первого исследования по комбинированной терапии ENHANCE. Это было исследование, в котором принимали участие 720 пациентов с семейной ГХС, которые после рандомизации получали лечение эзетимибом 10 мг/симвастатином 80 мг или монотерапию симвастатином 80 мг с плацебо в течение 24 месяцев. К концу исследования достоверной разницы по ТИМ между исследуемыми группами получено не было. Переносимость монотерапии симвастатином и комбинированной терапии эзетимиб/симвастатином была хорошей. С учетом того, что исследование ENHANCE было спланировано и проведено на небольшом количестве пациентов с семейной ГХС (особая популяция) и было ориентировано на «суррогатную» (промежуточную) конечную точку (ТИМ), большинство экспертов считают, что до окончательных выводов необходимо подождать результатов другого крупного исследования IMPROVE-IT, в котором будет оцениваться влияние комбинированной терапии эзетимибом/симвастатином на частоту развития ССО и смертность.

В исследовании SEAS изучали влияние комбинированной терапии (эзетимиб 10 мг/симвастатин 40 мг) по сравнению с плацебо на частоту развития больших коронарных событий в течение четырех лет у 1 873 больных с аортальным стенозом. Комбинированная терапия позволила добиться снижения уровня ХС-ЛПНП на 61% (абсолютное снижение на 2 ммоль/л) (!) и снижения частоты ишемических событий на 22%, вместе с тем, достоверной разницы между группами по первичным конечным точкам получено не было. Лечение переносилось хорошо, в группе активной терапии было несколько больше случаев рака (9,9 против 7,0% в группе плацебо). Отдел по клиническим и эпидемиологическим исследованиям в Оксфорде (CTSU) провел независимый анализ по количеству случаев рака в двух исследованиях, в которых применялась фиксированная комбинация эзетимиба и статина (SEAS, IMPROVE-IT). Оказалось, что количество выявленных случаев рака в группе активной терапии и контроля было практически одинаковым и статистически не различалось (313 случаев в группе активного лечения и 326 — в группе контроля). Кроме того, не наблюдалось увеличение количества случаев какого-либо специфического рака или его локализации.

**Особенности применения эзетимиба у отдельных категорий пациентов**

Эзетимиб можно назначать в виде монотерапии для лечения больных с гетерозиготной формой семейной ГХС, которые не переносят в силу различных причин терапию статинами. Для данной группы пациентов комбинацию со статинами можно использовать, если уровень ХС-ЛПНП остается высоким (более 2,5 ммоль/л)

на фоне максимально высоких доз статинов (симвастатин 80 мг/сут, аторвастатин 80 мг/сут); если отмечается плохая переносимость высоких доз статинов.

8 января 2009 г. Food and Drug Administration (FDA) опубликовало официальное заявление по анализу безопасности исследования ENHANCE. Результаты исследования ENHANCE не меняют позицию FDA в том, что повышенный уровень ХС-ЛПНП — это риск развития кардиологических заболеваний, и что снижение уровня ХС-ЛПНП снижает риск развития этих патологий. Уровень ХС-ЛПНП уменьшился на 56% в группе пациентов, принимавших инеджи (эзетрол 10 мг/симвастатин 80 мг в одной таблетке), и на 39% — в группе симвастатина 80 мг/сут (разница достоверна). Позиция FDA заключается в том, что пациенты не должны прекращать прием эзетрола, инеджи или других медикаментов, снижающих уровень ХС, им следует обратиться к лечащему врачу в случае возникновения вопросов по эффективности и безопасности такого лечения. Продолжающееся исследование под названием IMPROVE-IT изучает эффективность препарата инеджи в плане снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистых нарушений, ИБС и инсульта) в сравнении с применением симвастатина в отдельности. В это многоцентровое исследование включено 18 тыс. пациентов после острого коронарного синдрома. Результаты ожидаются к 2012 г.

**Предостережения и противопоказания**

Эзетимиб не рекомендуется назначать детям, лицам с умеренной и выраженной печеночной недостаточностью, а также препарат не рекомендуется комбинировать с циклоспорином, холестираминном.

**Контроль безопасности терапии**

Повышение уровней ферментов АСТ и АЛТ при монотерапии эзетимибом развивается в 0,5%, а в комбинации со статинами — в 1,7% случаев. Монотерапия эзетимибом в редких случаях может сопровождаться головной болью, болями в животе, запором, диареей, метеоризмом, тошнотой, миалгией. Крайне редко наблюдали ангионевротический отек и сыпь (0,0001 и 0,001% соответственно). При монотерапии эзетимибом частота гиперферментемии не различается по сравнению с плацебо (0,5 и 0,3%). При комбинированной терапии частота повышения уровня печеночных ферментов не превышает 1,3%, при монотерапии статинами — 0,4%. Повышение уровней трансаминаз печени бывает транзиторным и проходит после отмены препарата. Клинически значимое повышение активности КФК, по данным завершенных исследований, бывает крайне редко как при монотерапии статинами, так и в комбинации эзетимиб/статины.

**Взаимодействие с другими препаратами**

Как уже говорилось, эзетимиб не взаимодействует с изоформами цитохрома P-450. Эзетимиб не оказывает влияния на фармакокинетику дигоксина, варфарина, пероральных контрацептивов, толбутамида.

**Комбинированная гиполипидемическая терапия**

Комбинированная гиполипидемическая терапия, как правило, назначается в случаях, когда монотерапия не позволяет достичь целевых значений уровней

ХС-ЛПНП или ТГ. Комбинированная терапия также дает возможность получить более отчетливый эффект по снижению уровня ТГ у лиц с комбинированной ГЛП и выраженной ГТГ, уменьшить частоту побочных эффектов, которые возникают при монотерапии гиполипидемическими препаратами в высоких дозах, оптимизировать гиполипидемическую терапию в отношении ее стоимости/эффективности.

#### Комбинированная терапия при ГХС типов IIa, IIb

Комбинация статинов с секвестрантами желчных кислот являлась стандартом в лечении больных с семейной ГХС в 80-90-е гг. прошлого века. В исследованиях с оценкой результатов по данным повторной количественной ангиографии (CLAS I, CLAS II, FATS, USSF, SCORE) за 2 года интенсивной комбинированной терапии регрессия размеров атеросклеротической бляшки в коронарных артериях наблюдалась у 18% пациентов, в то время как в контрольных группах регрессия встречалась в два раза реже. Наоборот, частота прогрессирования атеросклеротических изменений наблюдалась чаще в контрольной группе, нежели в основной (44 и 29% соответственно). В настоящее время комбинация секвестрантов желчных кислот со статинами применяется все реже. Современный препарат класса секвестрантов желчных кислот колесевелам обладает лучшей переносимостью по сравнению с другими препаратами этого класса, поэтому его чаще применяют в комбинированной терапии со статинами. Так, было показано, что комбинация колесевелама в дозе 3,8 мг с симвастатином в дозе 10 мг снижала уровень ХС-ЛПНП на 42%. В научной литературе есть указание на успешное применение комбинированной терапии холестирамина с правастатином, ловастатина с колестиполом.

#### Комбинированная терапия при ГТГ типов I, III- V

При ГТГ типов I, III, V комбинированная терапия нередко назначается для предупреждения острого панкреатита (Miller M., 2000). Считается, что риск развития острого панкреатита резко возрастает при уровне ТГ более 10 ммоль/л. При I типе ГЛП в плазме крови преобладают ХМ, что сопровождается выраженной ГТГ (50-100 ммоль/л). Фармакотерапия при этом типе ГЛП ограничена и сводится, главным образом, к экстракорпоральным процедурам (плазмаферезу). «Точки приложения» при фармакотерапии ГЛП I-V типов: либо механическое удаление ХМ из плазмы крови посредством плазмафереза, либо применение двух-трех препаратов (фибраты, НК, омега-3 ПНЖК), снижающих продукцию или усиливающих катаболизм ТГ-богатых частиц (ХМ, ЛПОНП и ЛПП).

#### Комбинированная терапия статинами и фибратами

Комбинированная терапия статинами и фибратами — одна из эффективных мер контроля липидов при выраженной ГТГ.

В исследовании SAFARI использовали комбинацию фенофибрата с симвастатином в лечении больных с комбинированной ГЛП и СД 2-го типа. В исследование были включены 618 пациентов с уровнями ТГ в пределах 1,7-5,6 ммоль/л и ХС-ЛПНП более 4 ммоль/л, которые принимали монотерапию симвастатином в дозе 20 мг/сут или комбинацию симвастатина 20 мг/сут с фенофибратом 160 мг/сут. В группе комбинированной терапии уровень

ТГ снизился на 43%, в группе симвастатина — на 20%, уровень ХС-ЛПНП снизился на 31 и 26% соответственно. Серьезных осложнений, связанных как с комбинированной, так и с монотерапией не было. Ни у одного из 618 пациентов не было симптомов миопатии и рабдомиолиза. В литературе есть также сообщения об успешной комбинации розувастатина и фенофибрата. При решении вопроса о назначении комбинированной терапии статинов с фибратами важно учитывать следующие практические моменты:

- монотерапия статинами неэффективна, если уровень ТГ превышает 5,6 ммоль/л;
- во избежание возникновения тяжелых осложнений (миопатия и рабдомиолиз) не рекомендуется сочетать гемфиброзил со статинами, которые катаболизируются через систему цитохрома Р-450, 3А4 (например, ловастатин, симвастатин, аторвастатин);
- препаратами выбора для комбинированной терапии с точки зрения эффективности и безопасности являются правастатин, флувастатин и розувастатин;
- учитывая особенности фармакокинетики, для комбинированной терапии предпочтительнее назначать безафибрат и фенофибрат, нежели гемфиброзил и ципрофибрат.

#### Комбинированная терапия статинами и НК

НК (ниацин) и ее производные как в монотерапии, так и в комбинации со статинами являются весьма эффективным способом контроля всей «липидной триады»: ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ. Кроме того, ниацин существенно повышает уровень ХС-ЛПВП, превосходя в этом отношении другие гиполипидемические средства. Комбинация ниацина с различными препаратами хорошо изучена в нескольких контролируемых исследованиях по оценке ее влияния на атеросклероз (HATS, ARBITER II).

При комбинации ниацина с симвастатином в исследовании HATS было достигнуто снижение уровней ХС-ЛПНП на 43,2%, ТГ — на 37,6%, Лп(а) — на 14,8%, апо В-100 — на 38,1% и повышение уровня ХС-ЛПВП на 29%. Эти позитивные сдвиги в липидном спектре, достигнутые в течение трех лет, сопровождались снижением частоты развития ИМ, инсульта, смертельных исходов и необходимости в операциях по реваскуляризации миокарда.

В исследовании ARBITER II применяли НК в форме замедленного высвобождения (ниаспан) в дозе 1000 мг или плацебо, которые добавляли к терапии статинами. Наблюдение продолжалось в течение одного года, наиболее важным его результатом было повышение уровня ХС-ЛПВП на 46%. При оценке ТИМ оказалось, что этот показатель остался неизменным в группе ниаспана и увеличился в группе плацебо.

Следует все же отметить, что на сегодняшний день убедительных данных о применении комбинации статинов с НК недостаточно для того, чтобы рекомендовать ее в широкой клинической практике. Нужно также принять во внимание, что НК может привести к осложнениям в виде гипогликемии у больных СД, вызвать обострение подагры и повысить риск развития миопатий и рабдомиолиза при ее сочетании со статинами.

Статья печатается в сокращении.  
С полным текстом можно ознакомиться  
на сайте [www.cardiosite.ru](http://www.cardiosite.ru)



# Транзиторные ишемические атаки

## Обзор научного отчета Американской ассоциации сердца/ Американской ассоциации инсульта (2009)

**Н**едавние исследования обусловили пересмотр значений трех ключевых аспектов транзиторных ишемических атак (ТИА), а именно: определение данного понятия, каков ранний риск развития инсульта и как следует вести пациентов с данной патологией.

ТИА представляют собой короткие эпизоды неврологической дисфункции, обусловленные фокальной церебральной ишемией, которая не приводит к развитию перманентного инфаркта. В прошлом ТИА обозначали как фокальную ишемию с длительностью симптомов менее 24 часов. Недавние исследования показали, что этот произвольно выбранный порог является слишком широким, так как у 30-50% пациентов с «классическими» ТИА диффузно-взвешенная магнитно-резонансная томография (МРТ) выявляет признаки церебрального повреждения.

Крупные когортные и популяционные исследования показали, что риск развития инсульта после ТИА выше, чем считалось ранее. У 10-15% пациентов инсульт развивается в течение трех месяцев после ТИА, при этом половина инсультов случается в течение 48 часов после проходящего ишемического эпизода. Получили развитие новые подходы к ургентному лечению, в частности получены данные о том, что ранняя эндартерэктомия эффективней плановой у пациентов с ТИА и каротидным стенозом.

### Методы обследования пациентов

В последние годы широкое распространение получила магнитно-резонансная ангиография (МРА) и спиральная компьютерно-томографическая ангиография (СКТА). Более того, принятым стал тот факт, что диффузионная МРТ часто выявляет признаки церебрального повреждения у пациентов с «классическими» ТИА. Были разработаны шкалы стратификации риска развития раннего инсульта у пациентов с ТИА. Поэтому клиницистам требуются обновленные рекомендации касательно определения, диагностики и ведения пациентов с ТИА.

### Эпидемиология

Определить точную распространенность ТИА не представляется возможным в основном ввиду различий используемых в эпидемиологических исследованиях

критериев. Более того, нераспознавание симптомов неврологической ассоциированной с ТИА дисфункции может также приводить к существенной недооценке распространенности этого состояния. Учитывая указанные ограничения, частота ТИА в США составляет от 200 до 500 тыс. случаев в год с распространенностью в популяции 2,3%, а это около 5 млн человек.

Распространенность варьирует в зависимости от возраста. Так, например, по данным исследования Cardiovascular Health Study, распространенность ТИА среди мужчин в возрасте 65-69 лет составила 2,7% (1,6% – среди женщин), аналогичный показатель в возрастной группе 75-79 лет – 3,6% (4,1% – среди женщин). Согласно данным исследования Atherosclerosis Risk in Communities, общая распространенность ТИА среди взрослых 45-64 лет составила 0,4%. Среди лиц, испытавших инсульт, ТИА в анамнезе имелись в 7-40% случаев. Этот показатель варьирует в зависимости от вида исследования (госпитальное или популяционное), от того, какое определение применяется и какой тип инсульта изучается.

Существенно влияют на оценку частоты и распространенности ТИА в различных сериях отличия в частоте использования нейровизуализации и ее типе. Например, в одном исследовании отмечалось, что применение МРТ при обследовании пациентов с «классическим» ТИА приводит к опровержению диагноза примерно в 30% случаев (это повышает число случаев, обозначаемых как «инсульт», приблизительно на 7%). Таким образом, целый ряд особенностей диагностического процесса влияет на постановку диагноза.

### Определение

Врачи часто рассматривают ТИА как доброкачественное явление, а инсульт – как серьезное заболевание. Такие взгляды неправильны. ТИА и инсульт представляют единый патологический процесс, в основе которого лежит церебральная ишемия. И то, и другое состояние является маркером сниженного церебрального кровотока, несет потенциальный риск инвалидизации и смерти. Тем не менее, при постановке диагноза ТИА еще есть возможность инициировать лечение и предотвратить наступление перманентного повреждения в виде церебрального инфаркта.

ТИА традиционно определяли как внезапный фокальный неврологический дефицит предполагаемой сосудистой природы, длящийся менее 24 часов. Этот произвольно выбранный временной диапазон в 24 часа использовался с середины 60-х гг. для того, чтобы отличать ТИА от инсульта. В то время считалось, что преходящие симптомы полностью разрешаются ввиду отсутствия перманентного повреждения мозга. Термин «транзиторная ишемическая атака» обозначал события, длящиеся менее 24 часов, а термин «обратимый неврологический дефицит» – события длительностью от 24 часов до 7 дней. Лишь симптомы, сохранявшиеся более семи дней, считались надежным признаком инфаркта и обозначались как «инсульт». В 1970-х гг. стало ясно, что значительная часть ишемических событий, длящихся от 24 часов до 7 дней, обусловлена инфарктом. Термин «обратимый неврологический дефицит» стал считаться устаревшим и исчез из стандартной номенклатуры. Относительно недавно при помощи компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения и диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ) удалось показать, что многие ишемические эпизоды длительностью менее 24 часов также ассоциированы с вновь возникшими церебральными инфарктами. У трети пациентов с «классической» ТИА на ДВ-МРТ выявлялись признаки нового инфаркта. Эти находки несовместимы с существующим определением ТИА, в котором подчеркивается, что симптомы обусловлены ишемией без формирования очага инфарктирования. Принимая во внимание вышеописанные соображения, группа специалистов по невровазкулярным расстройствам в 2002 г. предложила следующее определение ТИА: «...короткий эпизод неврологической дисфункции, обусловленный фокальной церебральной или ретинальной ишемией, симптомы которой сохраняются обычно не более часа и при этом нет признаков острого инфаркта».

Новое определение было хорошо воспринято многими экспертами по цереброваскулярным заболеваниям. Его учитывали и использовали при дизайне многих клинических исследований: Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS), Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment (RESPECT), Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS), Evaluation of the STARflex Septal Closure System in Patients With a Stroke or Transient Ischemic Attack Due to Presumed Paradoxical Embolism Through a PFO (CLOSURE) и др. Тем не менее, некоторые эксперты выразили свои сомнения (критически высказались о новом определении).

#### Аргументы в пользу нового определения

**Классическое определение является несостоятельным, поскольку многие пациенты с преходящими событиями длительностью менее 24 часов имеют ассоциированный церебральный инфаркт.**

*Наблюдения.* Было проведено 16 исследований, в которых применяли ДВ-МРТ у пациентов с «классическими» ТИА. В результате было выявлено, что примерно у трети пациентов имеются вновь возникшие церебральные инфаркты.

*Выводы.* Порог в 24 часа не позволяет четко разграничить пациентов с или без церебрального инфаркта (класс III, уровень доказательности A).

**Классическое определение препятствует применению терапии, направленной на лечение острого ишемического инсульта.**

*Наблюдения.* Тромболизис с применением rtPA проводится намного раньше, чем через 24 часа после начала симптомов. Более того, чем раньше вводится препарат, тем выше эффективность лечения. Некоторые врачи неохотно инициируют терапию в надежде на то, что симптомы сами разрешатся. Порог в 24 часа заставляет врача ждать вместо того, чтобы начинать лечение в неотложном порядке. Пациенты, у которых симптомы длятся более часа, имеют высокий риск развития перманентного дефицита, кроме тех случаев, когда лечение назначается вовремя. Менее чем в 15% случаев симптомы сохранялись более часа. Полностью они регрессировали в течение 24 часов. Среди пациентов с потенциально инвалидирующим дефицитом, которые подходят для проведения тромболитической терапии в течение трех часов после появления симптомов, лишь 2% пациентов группы плацебо полностью восстановились в течение 24 часов.

*Выводы.* Расценивание ТИА как события, длящегося до 24 часов, может потенциально препятствовать инициации эффективной терапии инсульта (класс I, уровень доказательности C).

**Предел в 24 часа для преходящей симптомной церебральной ишемии является эмпирическим и не отражает обычной длительности этих процессов.**

*Наблюдения.* Данные многих исследований указывают на то, что большинство «классических» ТИА длятся менее одного часа. Оценка лишь длительности клинических симптомов без сопоставления с тканевым повреждением не дает каких-либо данных о том, что 24-часовой предел имеет хоть какое-то существенное значение.

*Выводы.* Длительность преходящих симптомных церебральных ишемических событий не имеет никакой специфической связи с 24-часовым интервалом (класс III, уровень доказательности A).

**В клинической медицине наиболее полезными определениями заболеваний, в частности ишемических повреждений, являются те, которые основываются на морфологических данных.**

*Наблюдения.* Поиск патологических оснований болезни и направление лечения на сам патофизиологический процесс – основные принципы современной медицины. Ключевым диагностическим моментом у пациентов с церебральной ишемией является не ее длительность, а причина и вопрос о том, имеется ли ассоциированное тканевое повреждение. Определение ТИА, учитывающее морфологию, стимулирует врачей использовать нейровизуализационные техники для выявления церебрального повреждения и его сосудистой причины.

*Выводы.* Морфологическое определение ТИА гармонизирует цереброваскулярную нозологию с другими ишемическими событиями и соответствующим образом направляет диагностический процесс на определение причины ишемии и выявление церебрального повреждения, если оно наступило (класс IIa, уровень доказательности C).

**Аргументы против нового определения**

**Новое определение предполагает проведение нейровизуализации, но ее использование будет варьировать в зависимости от наличия соответствующих ресурсов. Заболеваемости ТИА и инсультом будут отличаться в зависимости от того, когда и какие методы использовались.**

*Наблюдения.* В новом определении ТИА для постановки диагноза ключевую роль играют диагностические тесты (есть ли признаки церебрального инфаркта?). В некоторых ситуациях диагноз «инсульт» может быть установлен на основании клинических данных при отсутствии позитивных нейровизуализационных находок.

*Выводы.* Сегодня нейровизуализация играет ключевую роль в определении причины и классифицировании острых нейрососудистых синдромов (класс I, уровень доказательности A).

**Если принять новое определение, то эпидемиологические данные об инсульте и ТИА нельзя будет сравнить с прежними показателями.**

*Наблюдения.* Новшества диагностических техник обычно позволяют с большей точностью подходить к постановке диагноза. Например, введение теста на тропонин позволило с большей чувствительностью диагностировать миокардиальное повреждение при ишемии, в результате чего статистически частота инфаркта миокарда (ИМ) повысилась, а стенокардии – уменьшилась.

*Выводы.* Новое определение в некоторой мере изменит показатели распространенности ТИА и инсульта, но эти изменения обусловлены лишь повышением точности диагностики (класс IIa, уровень доказательности C). Чтобы облегчить сравнение с прежними данными при проведении эпидемиологических исследований, следует учитывать длительность симптомов (класс IIa, уровень доказательности C).

**Врачи первичного звена могут столкнуться с затруднениями в оценке эпизода церебральной ишемии в тех случаях, если у них нет немедленного доступа к нейровизуализационной технике и другим диагностическим модальностям.**

*Наблюдения.* Правильно расценить эпизод церебральной ишемии без диагностических тестов так же трудно, как и выяснить причину острой боли в грудной клетке, не выполнив соответствующих исследований.

*Выводы.* Было бы резонным ввести термин «острый нейроваскулярный синдром», который применялся бы в тех случаях, когда обследование еще не закончено или если оно вообще не проводилось (класс IIa, уровень доказательности C).

**Были предложены термины «церебральный инфаркт с преходящими симптомами» и «преходящие симптомы с инфарктом» для описания событий, длящихся менее 24 часов, но связанных с инфарктом.**

*Наблюдения.* Церебральный инфаркт может иметь преходящие симптомы ввиду страдания «малозначимых» в функциональном отношении областей мозга, избыточности нейронных связей, нейропластичности и прочих вспомогательных механизмов. Нет причин вводить какие-либо временные критерии. Так, симптомный церебральный инфаркт, длящийся 23 часа, никаким фундаментальным образом не отличается от такового, длящегося 25 часов. Нет биологических причин думать, что 24-часовой интервал является значимым.

*Выводы.* Рекомендуется использовать термин «церебральный инфаркт с преходящими симптомами», чем придерживаться определенного временного критерия (класс IIa, уровень доказательности A). Исследовательская группа не поддерживает идею о том, что эти термины как-либо связаны с 24-часовым интервалом, потому что все определения церебральных инфарктов с временными ограничениями являются непостоянными (класс III, уровень доказательности A). Все пациенты, имевшие эпизод церебральной ишемии, должны обследоваться в ургентном порядке, включая события, не связанные с инфарктированием, связанные с минимальным инфарктированием и крупным инфарктом.

**Фраза «обычно менее одного часа» в новом определении не особо полезна, потому что часовой интервал, как и 24-часовой, не позволяет точно определить наличие или отсутствие инфарктирования церебральной ткани.**

*Наблюдения.* Большинство эпизодов реально длятся менее одного часа. Тем не менее, временной порог в один час не позволяет отличить пациентов с инфарктом от тех, у кого его нет. ДВ-МРТ выявляет признаки церебрального повреждения приблизительно у 30% пациентов с ТИА длительностью менее одного часа.

*Выводы.* Невозможно определить специфическую временную границу, которая позволяла бы с высокой специфичностью и чувствительностью выяснить, приведет ли симптомная ишемия к инфарктированию мозговой ткани (класс III, уровень доказательности A).

**Пересмотренное определение ТИА**

Рабочая группа предлагает следующее определение: «...ТИА представляет эпизод неврологической дисфункции, вызванной фокальной церебральной, ретинальной или спинальной ишемией, без острого инфаркта». Типичная длительность эпизодов – менее 1-2 часов, но они могут пролонгироваться.

Основываясь на новом определении ТИА, ишемический инсульт следует обозначать как «инфаркт ткани центральной нервной системы». Аналогично с ТИА это определение не имеет какого-либо случайно выбранного временного лимита.

Некоторые инфаркты не могут быть визуализированы даже при использовании наиболее современных техник визуализации (например, изолированные малые латеральные медуллярные инфаркты). Поэтому в некоторых ситуациях диагноз «инсульт» устанавливается клинически, несмотря на недостаток нейровизуализационных данных, когда дефицит сохраняется в течение нескольких дней, а существующий синдром можно объяснить малым глубинным инфарктом.

Предложенное выше определение ТИА никак не стесняется ограничениями методики ДВ-МРТ или любой другой диагностической модальности. Определение базируется на морфологических данных, равно как диагноза «инфаркт миокарда» или «карцинома».

Трудно определить, что имеет место – ТИА или инсульт – у тех пациентов, у которых симптомы сохраняются относительно недолго (несколько часов, но менее чем день) и которые не проходят надлежащего обследования. В таких случаях следует применять термин «острый нейроваскулярный синдром», как это делается

в кардиологии (класс IIa, уровень доказательности C). Это термин применим также по отношению к пациентам, у которых развились острые цереброваскулярные симптомы, но еще не ясно, разрешатся ли они или будут персистировать, а нейрорадиологическая оценка еще не проводилась.

### Краткосрочный риск развития инсульта

Достаточно давно известно, что ТИА предзнаменует инсульт. Данные ряда исследований указывают на то, что такие пациенты также имеют повышенный долгосрочный риск развития инсульта. Результаты многочисленных трайлов свидетельствуют о том, что краткосрочный риск высок, в среднем – превышает 10% в последующие 90 дней. Особенно высокий риск развития инсульта имеет место в первые дни после ТИА. Для сравнения: ишемический инсульт несет меньший риск развития последующего инсульта по сравнению с ТИА – от 4 до 8% в течение трех месяцев. Любопытно, что в течение 5-летнего периода примерно одинаковое число пациентов с ТИА в анамнезе перенесут ИМ, ишемический инсульт или умрут внезапно (кардиальная смерть).

### Стратификация риска

В ряде исследований были выявлены факторы риска развития инсульта после ТИА. Они могут быть полезны в принятии инициальных решений. Для определения краткосрочного риска развития инсульта можно использовать Калифорнийскую шкалу и шкалу ABCD. Однако эти шкалы не учитывают нейровизуализационные данные, которые могут быть весьма полезны в отношении прогноза. Например, выявление церебрального инфаркта при «классической» ТИА свидетельствует о 2-15-кратном увеличении краткосрочного риска развития инсульта. Признаки окклюзии сосуда при МРА были ассоциированы с 4-кратным повышением краткосрочного риска развития инсульта.

### Госпитализация

Частота госпитализаций пациентов с ТИА существенно варьирует. Так, в США этот показатель колеблется от 41 до 68%. Наблюдение во время госпитализации позволяет быстрее применить rtPA при необходимости. Анализ экономической целесообразности показал, что госпитализация эффективна для пациентов, риск развития инсульта у которых превышает 4% в период первых суток. Госпитализация дает и другие преимущества, такие как, например, кардиальный мониторинг.

### Диагноз

Совершенствование нейровизуализации за последние десятилетия существенно улучшило понимание патофизиологии ТИА. Цель современного нейровизуализационного обследования состоит в следующем:

- выявить сосудистые проблемы (прямо или косвенно), которые объясняли бы клинические симптомы;
- исключить неишемическую природу расстройств;
- оценить существующую сосудистую патологию (атеротромбоз, кардиальная эмболия или мелкососудистый инфаркт);

- получить прогностические данные (МРТ не так распространена, как КТ, и в целом является более дорогим методом).

### Компьютерная томография

Данные современных эпидемиологических исследований указывают на то, что 50-70% пациентов, поступающих с ТИА, выполняют КТ головы. Несосудистая патология (опухоль, абсцесс или субдуральные гематомы) выявляется по разным данным лишь в 1-5% случаев. Сообщается, что данные КТ имеют прогностическую ценность. Например, при выявлении «свежего» инфаркта риск развития инсульта в последующие 90 дней выше. Ценность других методов КТ (СКТА и перфузионной КТ) при обследовании пациентов с ТИА системно не изучалась. Негативными моментами применения КТ являются рентгеновское излучение и применение йодсодержащих контрастов.

### Магнитно-резонансная томография

Традиционная МРТ более чувствительна, чем стандартная КТ в определении вновь возникших и ранее существовавших ишемических очагов у пациентов с ТИА. В ходе анализа данных ряда исследований было выявлено, что у 46-81% пациентов имел место хотя бы один очаг инфарктирования в большом мозге. В последнее десятилетие перфузионная и диффузионная МРТ создали новые возможности для понимания церебральной ишемии. Ишемические повреждения тканей, лежащие в основе клинических симптомов, включают нарушение синаптической передачи, цитотоксический отек, перманентное повреждение ткани и др. Следует помнить о том, что ДВ-МРТ дает более полную информацию об ишемическом повреждении, чем КТ и конвенциональная МРТ.

Данные новых исследований указывают на то, что данные ДВ-МРТ имеют прогностическую ценность. Пациенты с ТИА и позитивными находками на ДВ-МРТ имеют более высокий риск ишемических событий.

В целом, пациенты с ТИА и малым инсультом, у которых выявляются изменения на ДВ-МРТ (в особенности множественные), имеют более высокий риск развития рецидивирующих ишемических событий. Наличие окклюзии крупных сосудов также является предиктором. МРТ позволяет отобрать пациентов для госпитального лечения и определить больных, требующих более агрессивной терапии.

### Визуализация сосудов

В идеале пациентам с ТИА следует как можно быстрее выполнять визуализацию вне- и внутримозговых сосудов. Выбор конкретного метода зависит как от врачей и оборудования данного учреждения, так и от сопутствующих соматических состояний (например, почечная недостаточность и пр.). Пациенты часто остаются не обследованными в полной мере, несмотря на широкую распространенность неинвазивных методов визуализации сосудов. Так, в одном канадском трайле менее чем половине из 265 пациентов с ТИА в течение 30 дней после эпизода было проведено ультразвуковое исследование сонных артерий – эти данные отражают результаты и других подобных исследований.



Патологические изменения сонных артерий, которые могут быть эффективно лечены стентированием или эндартерэктомией, часто встречаются у пациентов с ТИА. Метод ультразвукового сканирования сонных артерий дает весьма надежную информацию в отношении их атеросклеротического поражения: сообщается, что его чувствительность составляет 88%, а специфичность – 76%.

МРА и СКТА также весьма информативны в диагностике сосудистых поражений как вне-, так и внутричерепной части сонных артерий. По данным одной серии, чувствительность МРА в диагностике поражений внечерепной части внутренней сонной артерии составляет 92%, а специфичность – 76%. Применение контраста повышает эти показатели, но его использование ограничено у пациентов с почечной недостаточностью.

СКТА позволяет получить результаты, сравнимые с доплерографией и МРА, но требует применения контраста, что ограничивает использование метода у пациентов с аллергией или почечной дисфункцией. Было показано, что СКТА со 100%-й вероятностью позволяет исключить каротидный стеноз > 70% (сравнение проводилось с данными катетерной ангиографии). Доплерография, МРА и СКТА должны применяться как инициальные диагностические тесты в оценке состояния сонных артерий (в особенности области бифуркации ее на внутреннюю и наружную порции). Если результаты упомянутых тестов сомнительны, то перед проведением эндартерэктомии выполняют катетерную ангиографию.

### Внутричерепная патология

Транскраниальная доплерография (ТКДГ) позволяет получить диагностическую информацию о стенозе внутричерепной части внутренней сонной артерии. Методы МРА и СКТА имеют сравнимую информативность в отношении данной патологии. С помощью ТКДГ можно выявить «микроэмболические сигналы» (МЭС) при наличии внечерепных, в том числе кардиальных, источников эмболии. Высокое число МЭС является маркером риска у пациентов с ТИА. Это информативно в определении лечебной тактики, в том числе сроков выполнения эндартерэктомии.

Классическая церебральная ангиография является важным диагностическим инструментом в оценке пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, включая инсульт и ТИА. Несмотря на ряд достижений последних лет, метод остается «золотым стандартом» диагностики большого числа нейроваскулярных расстройств. Более того, за последние два десятилетия улучшение флюороскопии высокого разрешения, техники трехмерной реконструкции, технологии катетеров и появление неионных контрастов сделали катетерную ангиографию существенно более безопасной и простой процедурой.

### Кардиальные и прочие тесты

Данные о кардиологическом тестировании пациентов с ТИА неполные и достаточно редки в литературе. Под кардиальными тестами в данном контексте следует понимать электрокардиографию (ЭКГ), трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), трансэзофагеальную ЭхоКГ и холтеровский мониторинг. Серьезная кардиальная патология выявляется лишь у небольшого числа тех

пациентов, у которых в анамнезе нет явных признаков заболевания сердца, а при физикальном обследовании и ЭКГ патологические данные не обнаруживаются. Менее чем в 3% случаев ЭхоКГ позволяет выявить патологию, подтверждающую кардиоэмболический вариант эпизода церебральной ишемии.

Ценность кардиологического обследования существенно повышается, если некардиальные причины нейрососудистых расстройств были исключены. Например, в исследовании, в котором принимали участие 237 пациентов с криптогенным инсультом или ТИА, было показано, что в 61% случаев трансторакальная ЭхоКГ выявляла потенциально курабельные источники эмболии. При этом возраст и топография нарушения кровообращения не коррелировали с типом источника кардиоэмболии (овальное окно, тромб из левого предсердия, атерома дуги аорты и др.). Пациентам с ТИА необходимо немедленное обследование, но на данный момент недостаточно данных в поддержку того, что ранняя ЭхоКГ имеет высокую ценность.

Трансэзофагеальная ЭхоКГ более чувствительна, чем трансторакальная в определении атером дуги аорты и патологии межпредсердной перегородки (септальная аневризма, открытое овальное окно и прочие дефекты перегородки), предсердных тромбов и заболеваний клапанов. Применение контрастов позволяет с большей вероятностью выявить сброс крови из правого сердца в левое. В серии 231 пациенту с криптогенным инсультом была выполнена как трансторакальная, так и трансэзофагеальная ЭхоКГ. При этом у 127 пациентов был выявлен источник эмболии и в 90 случаях эти изменения обнаруживались только лишь при трансэзофагеальном обследовании. Наиболее частой причиной эмболии был тромб из левого предсердия. В другом исследовании пациентов с ТИА было замечено, что применение трансэзофагеальной ЭхоКГ приводило к модификации терапии у 22% пациентов, в 12% случаев добавляли антикоагулянты. Ряд авторов считают, что проведение трансэзофагеальной ЭхоКГ в большинстве случаев не приводит к модификации терапии, потому что для выявляемых ею изменений нет общепринятых методов лечения.

Подтип инсульта может влиять на решение о необходимости кардиологического обследования. Так, из 175 пациентов с инсультом или ТИА открытое овальное окно выявлялось в два раза чаще, чем у лиц группы контроля. Более того, этот дефект чаще встречался у пациентов с нелакунарным инсультом, чем у больных с лакунарным инсультом.

Типичной ситуацией является сосуществование значимой кардиальной патологии и поражения сонных артерией. Например, в Финском исследовании 20% пациентов с ТИА или инсультом, которые были кандидатами для проведения эндартерэктомии или терапии антикоагулянтами, имели тяжелый стеноз сонных артерий и/или высокий риск развития тромбоэмболии (по данным ультразвукового исследования сонных артерий или трансэзофагеальной ЭхоКГ). Холтеровский мониторинг пациентов с ТИА целесообразно проводить при выявлении патологических изменений на ЭКГ и ЭхоКГ.

**Рутинное исследование крови**

Системных трайлов для оценки значения рутинного исследования крови у пациентов с ТИА не проводилось. Таким пациентам целесообразно назначать те же анализы, что и при ишемическом инсульте: общий анализ крови, биохимическая панель и базовые показатели коагулограммы – протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время (класс IIa, уровень доказательности B). Эти тесты позволяют исключить состояния, имитирующие ТИА (например, гипогликемию), и могут помочь выявить редкие причины тромбоза (истинная полицитемия). Также информативным является определение липидного профиля натошак. Специализированные тесты системы свертывания следует выполнять пациентам молодого возраста с ТИА, в особенности тогда, когда нет явных сосудистых факторов риска. Они включают:

- протеин С, протеин S, антитромбин III;
- активированный протеин С, фактор V (Лейдена);
- фибриноген;
- D-димер;
- антикардиолипидные антитела;
- волчаночный антикоагулянт;
- гомоцистеин;
- мутация гена протромбина G20210A;
- фактор VII;
- фактор Виллебранда;
- ингибитор активатора плазминогена-1;
- активность эндогенного тканевого активатора плазминогена.

**Класс рекомендаций I**

1. Пациентам с ТИА следует выполнять нейровизуализационное исследование в течение 24 часов от начала симптомов. МРТ, в частности ДВ-МРТ, является предпочтительным методом. Если проведение МРТ недоступно, то следует выполнять спиральную компьютерную томографию головы (класс I, уровень доказательности B).

2. Частью рутинного диагностического комплекса для пациентов с ТИА является неинвазивное исследование цервикоцефальных сосудов (класс I, уровень доказательности A).

3. Неинвазивное исследование внутричерепных сосудов позволяет исключить их стеноз (класс I, уровень доказательности A) и должно выполняться в тех случаях, когда выявление данной патологии повлияет на тактику ведения пациента. Катетерная ангиография позволяет получить достоверные диагностические данные, которые верифицируют находки, выявленные при неинвазивной визуализации.

4. Пациентов с ТИА следует обследовать настолько быстро, насколько это возможно (класс I, уровень доказательности B).

**Класс рекомендаций II**

1. Инициальная оценка внечерепных сосудов может включать следующие тесты: ультразвуковое исследование сонных артерий или транскраниальную ультразвуковую доплерографию, МРА или СКТА в зависимости

от доступности упомянутых методов и опыта персонала, а также особенностей организма пациента (класс IIa, уровень доказательности B).

2. Если до проведения эндартерэктомии выполнялась лишь неинвазивная визуализация, то она должна включать хотя бы два дополнительных обследования. В противном случае выполняют катетерную ангиографию (класс IIa, уровень доказательности B).

3. Значение характеристик бляшки и выявления МЭС еще не вполне понятно (класс IIb, уровень доказательности B).

4. ЭКГ нужно проводить как можно быстрее после ТИА (класс I, уровень доказательности B). Пролонгированный сердечный мониторинг полезен у пациентов с неясной этиологией, которым уже выполнена визуализация мозга и ЭКГ (класс IIa, уровень доказательности B).

5. Проведение ЭхоКГ у пациентов с ТИА является резонным, в особенности тогда, когда прочие методы обследования не выявляют причину (класс IIa, уровень доказательности B). Трансэзофагеальная ЭхоКГ полезна для определения открытого овального окна, атеросклероза дуги аорты и болезни клапанов. Ее применение обосновано в тех ситуациях, когда выявление этих состояний повлияет на тактику ведения данного пациента (класс IIa, уровень доказательности B).

6. Проведение рутинных анализов крови (общий анализ крови, биохимическая панель, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время и липиды крови натошак) обосновано у пациентов с ТИА (класс IIa, уровень доказательности B).

7. Госпитализация пациентов с ТИА является целесообразной, если они поступают не позже чем через 72 часа после появления симптомов и соответствуют хотя бы одному из нижеперечисленных критериев:

- балл по шкале ABCD  $\geq 3$  (класс IIa, уровень доказательности C);
- балл по шкале ABCD 0-2 при неуверенности в том, что диагностический комплекс будет выполнен в надлежащем объеме амбулаторно в течение двух дней;
- балл по шкале ABCD 0-2 при наличии симптомов, указывающих на фокальную ишемию как причину эпизода у данного пациента (класс IIa, уровень доказательности C).

**Выводы**

Нейровизуализация, в особенности ДВ-МРТ, очень сильно повлияла на понимание патофизиологии ТИА. В настоящее время МРТ следует рассматривать как предпочтительный метод диагностики у пациентов с ТИА. Дополнительные методы включают визуализацию сосудов, кардиологическое и лабораторное обследование, которые нужно применять в соответствии с существующими рекомендациями.

*Статья печатается в сокращении.  
С полным текстом можно ознакомиться  
на сайте [www.stroke.ahajournals.org](http://www.stroke.ahajournals.org)  
Материал подготовил К.Г. Кремец.*

# Нейропротекция при хронической недостаточности мозгового кровообращения

**Л**ечение хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК) является сложной задачей для неврологов и терапевтов. Это патологическое состояние требует комплексного подхода к диагностике и лечению, назначению лекарственных средств, влияющих на различные звенья патогенеза дисциркуляторной энцефалопатии — артериальную гипертензию (АГ), гипоперфузию мозговой ткани, нейродегенеративный процесс.

Проблеме нарушений мозгового кровообращения посвящается огромное количество научных публикаций, отражающих значительную динамику представлений о патогенезе расстройств мозгового кровообращения, различное отношение к тактике и стратегии профилактики, диагностики, лечения данной группы заболеваний. По-прежнему сложной и спорной остается проблема защиты клеток мозга от повреждающих воздействий при ХНМК. Современные неинвазивные методы оценки кровотока и метаболизма в тканях головного мозга могут оказать существенную помощь в оценке степени повреждения при хронических церебральных дисциркуляторных расстройствах.

Подбор наиболее эффективных средств нейропротективного действия с учетом сложного многокомпонентного патогенеза может существенно улучшить качество жизни пациентов с ХНМК.

Были проведены следующие исследования:

1. Исследование метаболических и перфузионных изменений головного мозга при ХНМК с применением современных нейровизуализационных методов.

2. Открытое несравнительное исследование эффективности церебролизина при ХНМК.

## Материалы и методы исследования

В исследовании с использованием нейровизуализационных методов приняли участие 10 пациентов с гипертонической энцефалопатией, 3 пациента с мультифокальной деменцией и 3 пациента с болезнью Бинсвангера.

В исследовании применяли нейровизуализационные методы определения изменений кровотока и метаболизма головного мозга. Производили определение регионально-мозгового кровообращения с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и концентрации различных метаболитов при протонной магнитно-резонансной спектроскопии (+Н МРС).

Перфузию головного мозга исследовали с радиофармпрепаратом (РФП) <sup>99m</sup>Tc — гексаметилпропиленаминоксिमом (ГМПАО) — и выражали в мл крови/мин/100 г ткани головного мозга. Данные перфузии головного мозга оценивали, выбирая зону интереса в проекции серого вещества согласно стереотаксическому атласу.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) и +Н МРС головного мозга пациентов выполняли за время одного исследования на аппарате Magnetom Vision 1,5T (фирма SIEMENS). Для изучения изменения концентраций метаболитов основной методикой исследования головного мозга пациентов была многовоксельная протонная МРС (1H МРС) с временем релаксации TE = 135, которую выполняли в зоне интереса на высокопольном аппарате (1,5 Тл, Magnetom Vision) после получения стандартных изображений головного мозга. Расчет абсолютных концентраций метаболитов производили с учетом концентрации воды как внутреннего стандарта, которую определяли в «объеме исследования». Фиксировали основные спектры инозитола (Ins), холина (Cho), креатина/фосфокреатина (Cr), глутамина/глутамата (Glx/Glx1), N-ацетиласпартата (NAA), гаммааминобутилата (GABA), липидов (Lipid), лактата (Lactat). Основные метаболиты, определяющие степень обменных процессов в зоне ишемического очага, по данным 1H МРС, следующие: NAA — нейромедиатор, инозитол — биологическая роль связана с обменом фосфолипидов, холин — регулирует жировой обмен, играет основную роль в проведении нервных импульсов, креатин — характеризует энергетическое состояние клетки.

В исследовании эффективности церебролизина приняли участие 35 пациентов с ХНМК. Основные характеристики включения в исследование:

- документированный диагноз (в том числе с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения);
- пациенты обоих полов в возрасте от 55 до 80 лет;
- письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- оценка по шкале минимального когнитивного дефицита — MMSE 25-15 баллов (Mini Mental State Examination).

В исследовании не включались пациенты в тяжелом состоянии, затрудняющем оценку клинической эффективности препарата; с гиперчувствительностью к исследуемым препаратам; при наличии серьезной сопутствующей

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, кафедра неврологии с клиникой.

<sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Росмедэдра, г. Санкт-Петербург.

патологии, затрудняющей интерпретацию результатов лечения.

До начала терапии осуществлялся сбор анамнеза, оценка наличия и выраженности клинических симптомов заболевания, физикальное и лабораторное обследование. Оценивали следующие анамнестические данные: гипертоническая болезнь, перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторные ишемические атаки, инфаркты миокарда, наличие гиперхолестеринемии, сахарного диабета, нарушений сердечного ритма.

Для выявления степени когнитивного дефицита применяли MMSE (M.F. Folstein et al., 1975), батарею тестов лобной дисфункции (FAB, I. Appollonio et al., 2005), шкалу деменции Маттиса (S. Mattis, 1988), тест рисования часов (P.J. Friedman, 1991), Бостонский тест называния (T.U. Tallerg, 2005) — до и после курса терапии.

Курс терапии включал 20 ежедневных внутривенных инфузий 20 мл церебролизина в 100 мл физиологического раствора. Все пациенты получали адекватную антигипертензивную и антиагрегантную терапию.

### Результаты исследования и их обсуждение

#### Метаболические и перфузионные особенности головного мозга при ХНМК

Характеристика изменений метаболитов обследованных больных представлена в таблице 1.

Было отмечено снижение концентрации NAA при мультифокальной деменции; увеличение концентраций холина и креатина, появление пика липидов при мультифокальной деменции. Концентрация инозитола повышалась при хронической энцефалопатии при АГ. При МРТ головного мозга в этой группе больных наряду с очаговыми изменениями нередко визуализировались постинфарктные фокусы и небольшие кисты, расположенные в области базальных ядер паравентрикулярно на границе белого и серого вещества. Кроме того, у большинства пациентов выявлялись признаки гидроцефалии.

При болезни Бинсвангера (лейкоареоз, прогрессирующая субкортикальная энцефалопатия, субкортикальная артериосклеротическая лейкоэнцефалопатия) изменения метаболизма происходили за счет увеличения концентрации холина и креатина. Также было выявлено незначительное снижение концентрации NAA. У всех пациентов при 1H МРС липидные фракции и концентрация инозитола не повышались (рис. 1 А и Б).

**Клинический случай.** Пациент С., 45 лет, поступил в клинику нервных болезней с жалобами на снижение памяти. Забывает числа, плохо ориентируется в пространстве и времени. Из анамнеза известно, что в течение нескольких месяцев перед госпитализацией было сильное нервное напряжение, сопровождавшееся неоднократными подъемами артериального давления (АД). Отмечено несколько случаев нарушения ориентации в пространстве. В последнее время стал забывать домашний адрес и выключать газ. Пациент обратился

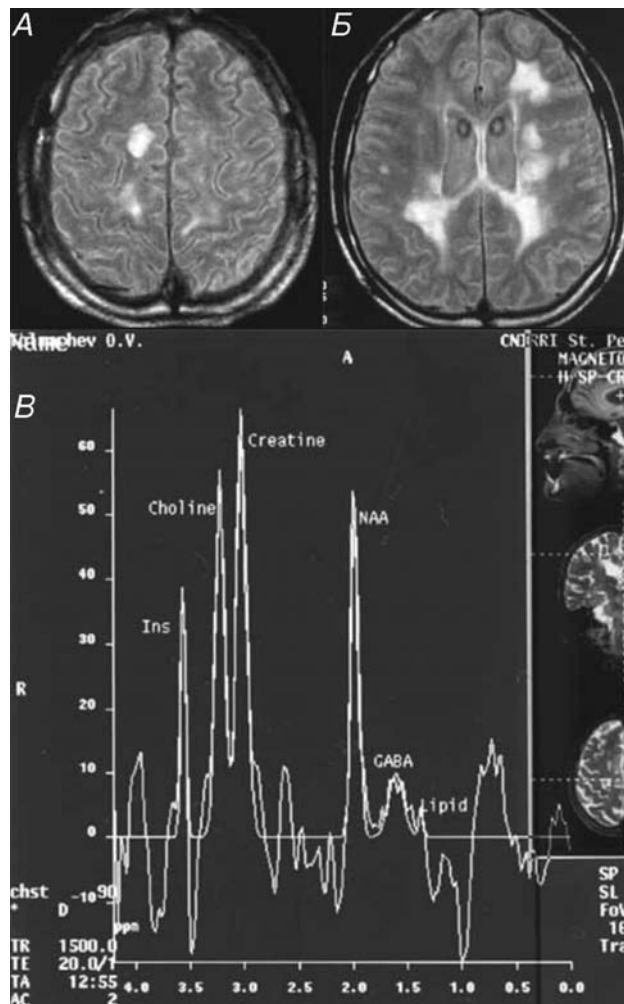


Рис. 1. А и Б – болезнь Бинсвангера. Т1 ИВ – инверсия восстановления. Определяются диффузные и очаговые изменения сигнала в конвексальных отделах головного мозга и в перивентрикулярной области. В – спектрограмма одного из очагов сосудистых изменений. Определяются увеличенные пики Cho и Cr относительно концентрации NAA

за медицинской помощью и был госпитализирован с диагнозом болезнь Бинсвангера.

МРС очагов сосудистой дегенерации в головном мозге показало лишь умеренное снижение концентрации NAA (рис. 1 В).

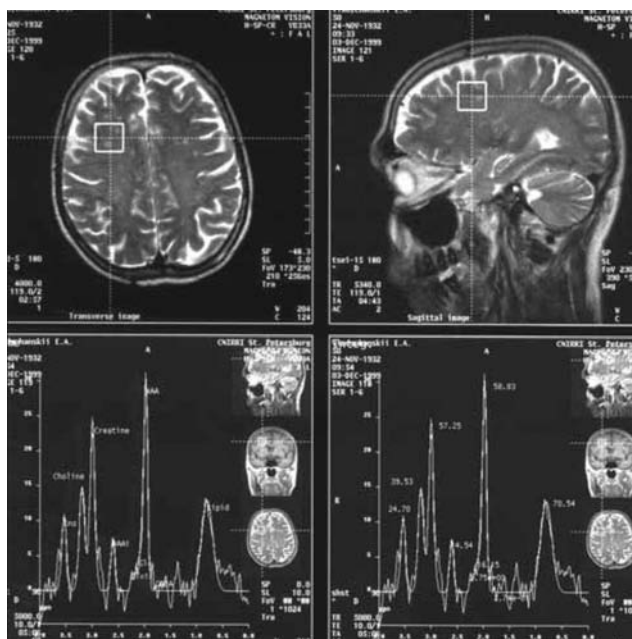
Мультифокальная деменция характеризовалась снижением концентрации NAA только в очагах сосудистого генеза. Пик липидов регистрировался на фоне сохранения концентраций других метаболитов (рис. 2).

Хроническая гипертоническая энцефалопатия при лучевой диагностике (компьютерная томография и МРТ) характеризуется наличием сосудистых очагов с локализацией их преимущественно у передних и задних рогов боковых желудочков. Как правило, выявляются небольшие постинфарктные кисты и очаги глиоза (рис. 3).

Изменения метаболизма у данной группы пациентов характеризовались увеличением концентраций инозитола и гаммааминобутила (рис. 4 А и Б).

Таблица 1. Характеристика изменений концентраций метаболитов у больных с ХНМК

Форма заболевания	1H МРС					
	NAA	Cr	Cho	Ins	Lipid	Lactat
Хроническая гипертоническая энцефалопатия	14,4 ± 1,2	14,8 ± 0,6	17,8 ± 1,1	12,1 ± 1,1	0	0
Мультифокальная деменция	11,5 ± 1,7	11,3 ± 1,5	16,8 ± 1,5	5,8 ± 1,1	36,5 ± 1,5	0
Болезнь Бинсвангера (лейкоареоз)	13,1 ± 1,5	15,1 ± 1,1	22,1 ± 1,2	6,1 ± 1,1	0	0



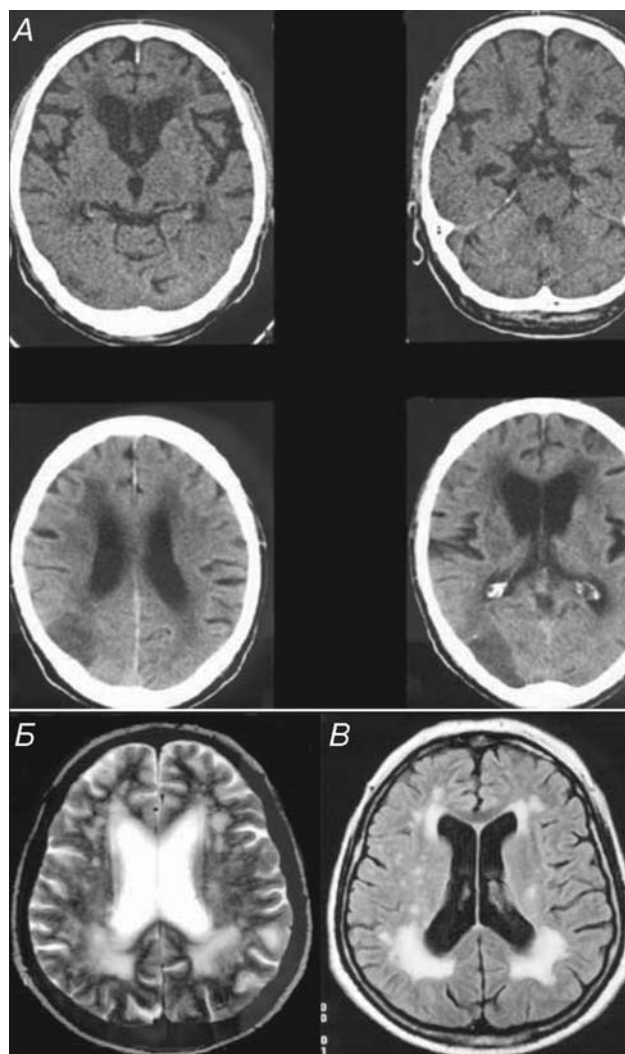
**Рис. 2.** Пациент с мультифокальной деменцией. На МР-томограммах в правой лобной доле визуализируются небольших размеров очаги. МРС показывает пик липидов

Большинство больных с ХНМК были обследованы в период некоторой клинической декомпенсации. Это проявлялось или усугублением когнитивного дефицита и вызывало жалобы пациента, или неврологическими симптомами в виде нарастания псевдобульбарного синдрома, нарушением координации, появлением вестибулярных жалоб.

В том случае, если у пациентов выявлялся очаговый неврологический дефицит, он не носил стойкого характера. Эти симптомы исчезали как в первые сутки, так и спустя несколько дней. Надо учитывать, что данные изменения можно трактовать как транзиторные ишемические атаки на фоне ХНМК. Однако выявить изменения, характерные для преходящих нарушений мозгового кровообращения, очень трудно. Особого внимания заслуживали пациенты, обследовавшиеся в момент гипертонического криза. Чувствительность ОФЭКТ в выявлении нарушения перфузии в случае ХНМК не очень высока. Однако при обследовании пациентов с гипертензией были получены результаты, позволившие подтвердить, что при энцефалопатии в момент развития гипертонического криза имеются изменения, сходные с таковыми при ОНМК. Отличительной чертой этой группы пациентов было достаточно быстрое восстановление кровотока после комплекса гипотензивной терапии (рис. 5).

Для пациентов с энцефалопатией без выраженных изменений АД наоборот было характерно наличие небольших участков снижения кровотока в местах локализации сосудистых очагов и областей лейкоареоза с последующим восстановлением кровотока (рис. 6).

Интерес, на наш взгляд, вызывают изменения, выявленные при ОФЭКТ у пациентов с гипертоническим кризом. Зоны сниженного метаболизма и аперфузионные очаги по сути — это проявления ОНМК с развитием ишемического и реперфузионного повреждения ткани мозга. С такими событиями можно связывать ступенчатое развитие, характерное для хронических сосудистых заболеваний головного мозга. В измененных метаболических и гемодинамических условиях, которые созданы основными



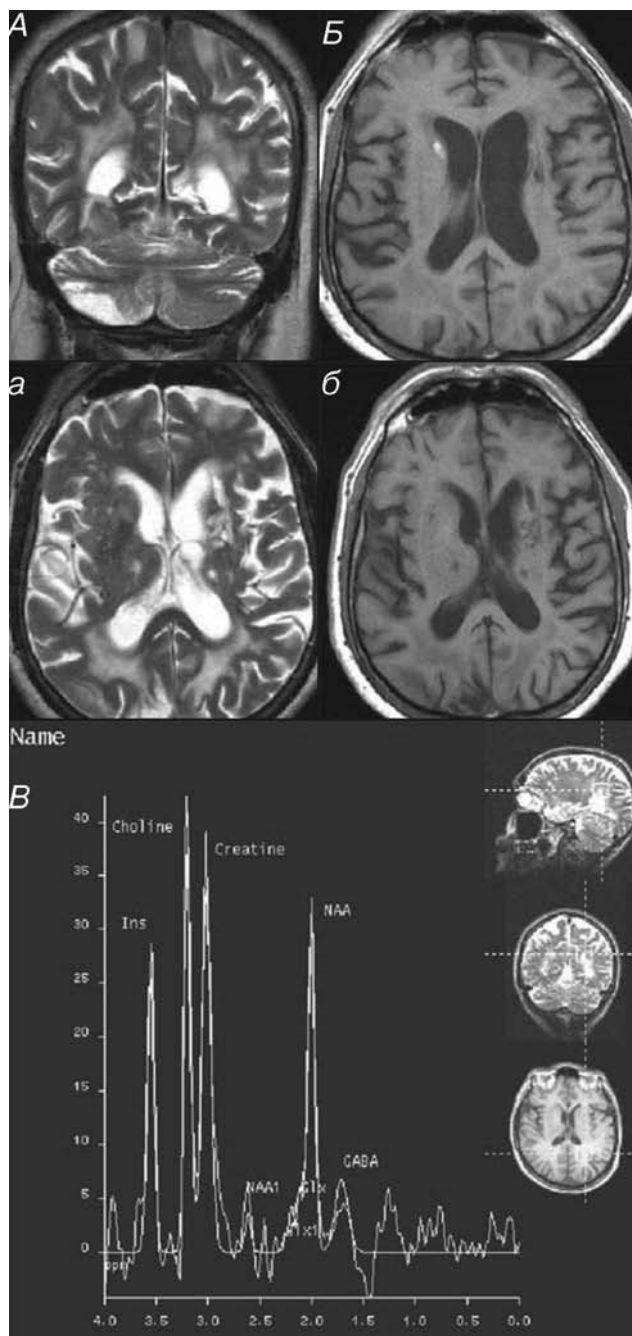
**Рис. 3.** Характерная картина изменений головного мозга при КТ (А) и МРТ (Б, В) пациента с гипертонической энцефалопатией. Визуализируются участки пониженной плотности с наличием ишемического инсульта в правой затылочной доле, видимого на серии компьютерных томограмм (А) и множество энцефалопатических очагов на МР-томограммах (Б, В)

причинами ХНМК, острые события могут протекать малосимптомно, демонстрируя клинику преходящих нарушений и многократно повторяясь, создавая фундамент для прогрессирования энцефалопатии.

С нашей точки зрения, нейровизуализационные методы с оценкой метаболических и перфузионных изменений в тканях головного мозга при ХНМК могли бы служить основой для подбора эффективной нейропротективной терапии.

В открытом несравнительном исследовании эффективности церебролизина при ХНМК приняли участие 35 пациентов (15 мужчин и 20 женщин), средний возраст которых составил  $67,4 \pm 3,4$  и  $71,8 \pm 4,21$  года соответственно. Шестнадцать пациентов имели в анамнезе ОНМК или инфаркты миокарда, у 15 — была выявлена гиперхолестеринемия, у 8 — нарушения сердечного ритма. Средний уровень АД до коррекции антигипертензивной терапии составил  $152,5 \pm 2,6$  мм рт. ст. Выраженность неврологических расстройств приведена на рисунке 7.

Исследование эффективности церебролизина при ХНМК было ориентировано в основном на когнитивный дефицит. Во всех группах была продемонстрирована

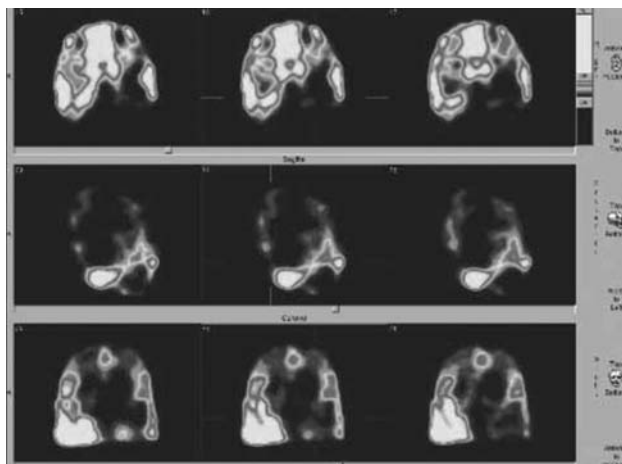


**Рис. 4. А и Б – гипертоническая энцефалопатия. При МРТ выявляются очаги различной интенсивности сигнала на T2 (а) и T1 ИВ (б). В – на спектрограмме определяется высокий пик Ins и увеличение пика GABA (у заднего рога левого бокового желудочка)**

клиническая эффективность примененного лечения – улучшение состояния по сравнению с исходным было статистически достоверным по MMSE и батарее лобной дисфункции (FAB) (табл. 2).

При этом наблюдалась тенденция к улучшению показателей по всем примененным шкалам, ухудшения не выявлено ни по одному из показателей. Вероятно, шкалы для оценки когнитивного дефицита обладают разной чувствительностью, и достоверные статистические результаты при достаточно коротком курсе (20 инфузий) смогли продемонстрировать только наиболее чувствительные – MMSE и батарея лобной дисфункции.

Нейропептиды остаются очень перспективной группой нейропротекторов, являясь эндогенными регуляторами функций центральной нервной системы. Нейропептиды



**Рис. 5. ОФЭКТ головного мозга пациента с АГ в момент подъема АД. Определяется наличие выраженных изменений в области кровоснабжения средней мозговой артерии с обеих сторон. Выявляются области с выраженным снижением кровотока. Имеются участки аперфузии. Клиническая картина гипертонического криза**

устраняют общую дезинтеграцию во взаимодействии сложных и разнонаправленных молекулярно-биохимических механизмов, восстанавливают их нормальный баланс. В зарубежной литературе обсуждается эффективность церебролизина, поскольку он, помимо оказания нейтрофического эффекта, возможно, влияет на процессы апоптоза (белковый гидролизат содержит калпаин и ингибиторы каспаз) [1, 7].

Церебролизин представляет собой концентрат, содержащий нейропептиды с молекулярным весом до 10 000 дальтон, обладающие хорошей проницаемостью гематоэнцефалического барьера.

Нейропептиды, входящие в состав церебролизина, способны повышать эффективность аэробного энергетического метаболизма клеток мозга, улучшать внутриклеточный синтез белка, обладают нейронспецифической нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста, стимулируют формирование синапсов, спруттинг дендритов и предотвращают активацию клеток микроглии и индукцию астроглиоза. В силу этих свойств препарат оказывает положительное влияние при нарушениях познавательных функций, улучшает концентрацию внимания, процессы запоминания и воспроизведение информации, связанные с кратковременной памятью, повышает способность к приобретению и сохранению навыков, активизирует процесс умственной деятельности, улучшает настроение, способствует формированию положительных эмоций, оказывая таким образом модулирующее влияние на поведение.

В нашем исследовании удалось добиться улучшения по двум шкалам при очень коротком для ХНМК курсе лечения (обычно эффект от любого препарата ожидается не ранее, чем через 2 месяца, при грубом дефиците развивается

**Таблица 2. Динамика когнитивных расстройств у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в динамике лечения церебролизином**

Шкала	До лечения	В конце курса
MMSE	20,4 ± 1,4	24,5 ± 1,5*
Шкала Маттиса	117,5 ± 0,8	124,6 ± 4,8
Бостонский тест называния	44,4 ± 5,0	50,8 ± 1,6
FAB	10,0 ± 0,8	13,5 ± 0,7*
Тест рисования часов	7,7 ± 0,9	8,6 ± 0,4

Примечание: \* – статистически достоверные различия.

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

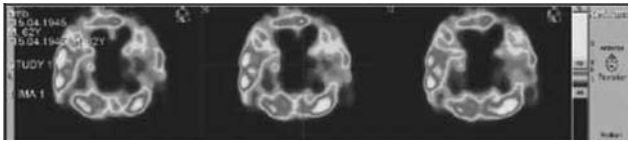


Рис. 6. ОФЭКТ пациента с энцефалопатией. У задних рогов боковых желудочков, а также в кортикальных отделах головного мозга определяются участки снижения перфузии

постепенно в течение полугода или вообще не развивается). Мы полагаем, что такой результат свидетельствует об эффективности церебролизина при ХНМК и целесообразности применения препарата в этих условиях. Стоит отметить также хорошую переносимость церебролизина – нежелательных явлений, связанных с его применением, зарегистрировано не было.

Учитывая необходимость продолжения нейропротекции при ХНМК, могут быть предложены повторные курсы с внутривенным введением церебролизина, применение нейропротекторов других групп в промежутке между курсами.

Важно учитывать эффективность терапии основных состояний, которые привели к возникновению и способствуют прогрессированию ХНМК – гипертонической болезни, атеросклероза, кардиальной патологии. Возможно,



Примечание: 0 – нет симптома, 1 – легкая степень, 2 – средняя, 3 – выраженная.

Рис. 7. Выраженность неврологических расстройств у пациентов с ХНМК в баллах

столь быстрый эффект церебролизина, который мы получили в данном исследовании, был подкреплен хорошей базовой терапией при постоянном наблюдении за пациентами в течение всего курса терапии.

Список литературы находится в редакции.  
Статья впервые опубликована в журнале «Трудный пациент», 2009, № 3.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Расширенное терапевтическое окно

### Обзор научного отчета Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта (2009)

На сегодняшний день известно, что применение внутривенного тромболитика (ВТ) при ишемическом инсульте позволяет улучшить неврологические исходы. Несмотря на это, лишь небольшой процент пациентов получает лечение, в основном потому, что до оказания помощи проходит более трех часов. Одним из способов увеличения числа пациентов, которые могли бы получить ВТ, является расширение терапевтического окна. Мультицентровое проспективное рандомизированное контролируемое плацебо исследование European Cooperative Acute Stroke Study-3 (ECASS-3) пролило свет на вопрос о применении rtPA в течение 3-4,5-часового окна. В трайле принял участие 821 пациент: 418 – получали лечение в виде ВТ rtPA, 403 – плацебо в течение 3-4,5 часа после появления симптомов церебральной ишемии. Тромболитик вводили в соответствии с существующими рекомендациями: доза 90 мг/кг (максимум 90 мг), вначале 10% дозы в виде болюсной инфузии, а затем остаток – в течение последующего часа. Вначале набор ограничивался пациентами, которых начали лечить не позже чем через 4 часа после начала симптомов. Затем этот интервал был расширен до 4,5 часа. Не включали в исследование пациентов старше 80 лет с баллом по NIHSS > 25, применяющих таблетированные антикоагулянты и имеющих в анамнезе сахарный диабет и инсульт.

Особенностью вспомогательной терапии было то, что в первые 24 часа после тромболитика допускалось парентеральное введение антикоагулянтов с тем, чтобы предупредить тромбоз глубоких вен.

Значимое внутримозговое кровоизлияние (по критериям ECASS-3) имело место у 10 пациентов (2,4%) и лишь у одного пациента (0,2%) в группе плацебо. Аналогичные показатели составили 33 (7,9%) и 14 (3,5%) при использовании критериев NINDS. По данным ECASS-3, частота развития внутримозговых кровоизлияний

не была значимо больше, несмотря на применение антикоагулянтов в первые сутки после тромболитической терапии. Первичные исходы были существенно лучше у пациентов, получавших rtPA.

Данные, полученные в ходе ECASS-3, – большой шаг вперед в лечении ишемического инсульта: они представляют собой доказательство уровня В, того, что внутривенная терапия rtPA в период 3-4,5 часа после начала инсульта у отобранных пациентов является безопасной и может улучшать исходы у некоторых больных.

Пациенты, которые могут получить rtPA в течение первых трех часов после начала инсульта, должны получать эту терапию в соответствии с рекомендациями 2007 г. Теперь формально доказано, что rtPA эффективен и при более позднем введении. Однако не стоит медлить с терапией, так как вероятность благоприятного исхода тем выше, чем раньше инициировано лечение.

Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена следует применять у пациентов в период 3-4,5 часа после инсульта (класс I, уровень доказательности В). Критерии отбора пациентов аналогичны таковым для меньшего временного окна, но имеются дополнительные критерии исключения: возраст старше 80 лет, терапия антикоагулянтами (МНО J 1,7), оценка по NIHSS > 25, наличие сахарного диабета и инсульта в анамнезе (сочетания этих состояний). Таким образом, в случае с 3-4,5-часовым временным окном исключаются все пациенты независимо от значения МНО. Ценность тромболитика в 3-4,5-часовом окне по сравнению с другими методами растворения тромба или его экстракции не определялась. Эффективность терапии rtPA в 3-4,5-часовом окне для пациентов с упомянутыми критериями исключения недостаточно ясна и требует дальнейшего изучения (класс IIb, уровень доказательности С).

[www.stroke.ahajournals.org](http://www.stroke.ahajournals.org)



## Валсартан в сравнении с другими блокаторами рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии: результаты метаанализа

**В** настоящее время во всем мире артериальной гипертензией (АГ) страдает около 1 млн человек. АГ – значимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний или инсульта и часто является одним из составляющих при метаболическом синдроме, который также включает в себя нарушения липидного спектра крови и резистентность к инсулину. Кроме того, АГ вносит существенный вклад в возрастание пандемии сердечно-сосудистых заболеваний, которые в целом составляют 30% из общего показателя смертности [1]. По предварительным оценкам все увеличивающаяся распространенность таких факторов, как малоподвижный образ жизни, ожирение, курение и популяционное старение населения может привести к резкому возрастанию показателей смертности. Так, с 30% он может увеличиться до 60% к 2025 г. и составлять около 1 млн 560 тыс. случаев в год [1, 2]. Риск возникновения АГ увеличивается с возрастом и ассоциируется с полом и этническими особенностями. Высокие показатели смертности и летальности от АГ объясняются в основном отсутствием контроля артериального давления (АД), что в свою очередь ассоциируется с большими экономическими затратами на медикаментозную терапию, госпитализацию и другие мероприятия, связанные с оказанием медицинской помощи пациентам. Кроме того, затраты на лечение включают в себя и изменение образа жизни. Несмотря на понимание многих проблем в патогенезе, возможности и эффективность терапии, у 32% пациентов АГ остается неконтролируемой [1].

Таким образом, снижение стоимости длительной эффективной поддерживающей терапии является одним из основных направлений для усовершенствования современной стратегии лечения АГ.

### Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и роль блокаторов рецепторов ангиотензина

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в контроле уровня АД, являясь первичным регулятором кислотно-щелочного баланса и объема жидкости в организме. Активируясь, ангиотензин II вызывает мощную реакцию в виде вазоконстрикции, секреции альдостерона и повышения активности симпатической нервной системы. Каждая из этих составляющих сама по себе может приводить к развитию АГ.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) могут влиять на РААС, вызывая вазодилатацию, снижая секрецию вазопрессина и продукцию альдостерона.

В настоящее время для лечения АГ используются шесть препаратов из группы БРА: валсартан, кандесартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан и телмисартан. Впервые препараты из группы БРА были представлены для лечения АГ в середине 90-х гг., тогда же в ряде исследований была показана их эффективность и безопасность.

Что касается валсартана, то его эффективность была изучена более чем у 34 тыс. пациентов с АГ и ее осложнениями в таких крупных исследованиях, как Val-HeFT, VALIANT и VALUE [4-6].

Валсартан непептидный, оральный специфический БРА II, демонстрирующий выраженную афинность к подтипу рецепторов ангиотензина II (AT1-подтип).

Препарат получил широкое распространение для лечения АГ, хотя высокие дозировки использовались редко. Начиная с 2001 г., валсартан был одобрен для лечения АГ и ее осложнений в стартовой дозировке 160 мг и с тех пор имеет постоянно пополняющуюся доказательную базу в пользу длительного и эффективного его использования. В исследованиях была продемонстрирована хорошая, сравнимая с плацебо переносимость валсартана при однократном ежедневном приеме и, как результат этого, – высокая приверженность к лечению пациентов и стабильность принимаемой терапии, что в свою очередь еще больше увеличивает эффективность антигипертензивного лечения [7, 8]. Кроме того, хорошая переносимость отмечалась относительно широкого диапазона дозирования препарата [9]. Все это в комплексе с невысокой стоимостью относительно других препаратов позволяет сделать валсартан препаратом выбора для длительного и эффективного контроля АГ у взрослых пациентов [10].

### Причины для проведения дополнительных исследований

При анализе результатов исследования был полностью доказан дозозависимый эффект валсартана и показана его эффективность в достижении целевых уровней АД при его применении в дозе 160-320 мг [11]. Однако равноценные исследования, так называемые «head-to-head trials», для сравнения эффективности дозировки валсартана 320 мг

<sup>1</sup> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.

<sup>2</sup> Analtica International, Loerrach, Germany.



## ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

**Таблиця. Препарати из группы БРА, включенные в метаанализ**

Препарат	Минимальная дозировка	Средняя дозировка	Максимальная дозировка
Кандесартан	8	16	32
Ирбесартан	-	150	300
Лозартан	50	100	-
Олмесартан	10	20	40
Телмисартан	-	40	80
Валсартан	80	160	320

Примечание: разделение дозировок препаратов приводилось по отношению друг к другу. Кроме того, сравнивались валсартан в суточной дозе 80 мг с ирбесартаном в дозе 150 мг и лозартаном в дозе 100 мг.

с другими препаратами из группы БРА, не проводились. Известно только об одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) Giles et al., где сравнивалась эффективность применения валсартана, олмесартан медоксомила и лозартана калия на протяжении 12 недель с контролируемым введением лекарственного вещества [12]. Согласно результатам данного исследования, использование валсартана показало дозозависимую эффективность препарата. Так, на 4-й неделе было показано снижение диастолического АД в положении больного сидя (сДАД) на 9,2 мм рт. ст. при использовании валсартана в дозе 80 мг. На 8-й неделе соответственно отмечалось снижение сДАД на 11,6 мм рт. ст. при дозировке 160 мг, а на 12-й неделе – на 12 мм рт. ст. при дозе 320 мг ( $p < 0,005$  в сравнении с группой плацебо). Эти данные подтверждают ранее полученные, что дозировка валсартана 160-320 мг эффективна для снижения уровня АД.

Таким образом, все вышеперечисленное стимулирует к проведению исследований по сравнению эффективности применения валсартана в дозе 320 мг, а отсутствие результатов равноценных клинических сравнительных исследований поощряет проведение метаанализа для сравнения эффективности и безопасности препаратов из группы БРА в пределах назначаемых дозировок. До настоящего времени не проводился метаанализ, где бы сравнивали большую дозировку валсартана (320 мг) с другими препаратами из группы БРА.

Целью данного метаанализа было сравнение эффективности применения большой дозы валсартана (320 мг) с другими препаратами из группы БРА, используя результаты кратковременных трайлов, в которых применялась монотерапия с контролируемым и неконтролируемым титрованием лекарственных средств.

### Материалы и методы исследования

Для проведения метаанализа осуществляли компьютеризированный поиск по следующим научным медицинским поисковым базам: MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert,

Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials и Science Citation Index (SciSearch). Включались трайлы за период октябрь 1997 г. – май 2008 г. Критерии отбора были следующие: исследования должны были быть проспективными двойными слепыми контролируемые рандомизированными; включать использование в качестве монотерапии хотя бы одного препарата из группы БРА; пациенты должны были быть старше 18 лет с диагностированной умеренной и выраженной АГ, где ДАД составляло 90-115 мм рт. ст.

Офисное начальное и последующее ДАД и систолическое АД (САД) или разницу от начальных показателей измеряли с помощью автоматического или ручного ртутного сфигмоманометра. Также для метаанализа включали пациентов с вторичной АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (за исключением пациентов с сахарным диабетом, левожелудочковой гипертрофией и кардиомегалией). В таблице приведены препараты и их дозировки, которые использовались в исследованиях.

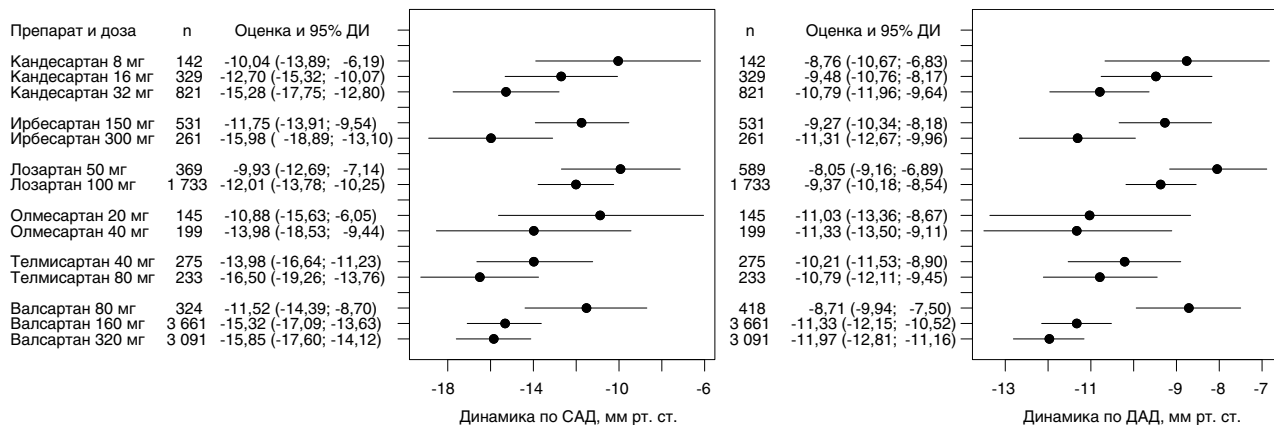
Результаты метаанализа были неоднократно перепроверены независимыми наблюдателями и рецензентами. Метаанализ проведен в соответствии с требованиями Cochrane Specifications [13], при этом потребовалось определение четырех параметров: оценка среднего значения для показателей АД при начальных и последующих измерениях, вычисление статистической достоверности этих изменений, оценка среднего значения начальных показателей АД и количество рандомизированных пациентов. Для включения в метаанализ в исследованиях измерение уровня АД должно было проводиться вначале и на 6-12-й неделях. Если в этот промежуток времени было несколько результатов показателей АД, использовался последний. Кроме того, анализ проводился с учетом дозы препарата.

### Результаты исследования и их обсуждение

Основываясь на вышепредставленных критериях включения в метаанализ, было отобрано 31 РКИ из 1 601, при этом общая численность пациентов составляла 13 110 человек.

На рисунке 1 показаны средние значения САД и ДАД в зависимости от дозировок препаратов.

Таким образом, результаты исследования показывают дозозависимую связь при использовании всех препаратов из группы БРА. В частности, для валсартана при увеличении дозы с 80 мг до 160 мг и выше отмечается значительное изменение реакции на прием



**Рис. 1. Распределение средних значений разницы начального САД и ДАД в зависимости от препарата и его дозы**

## ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

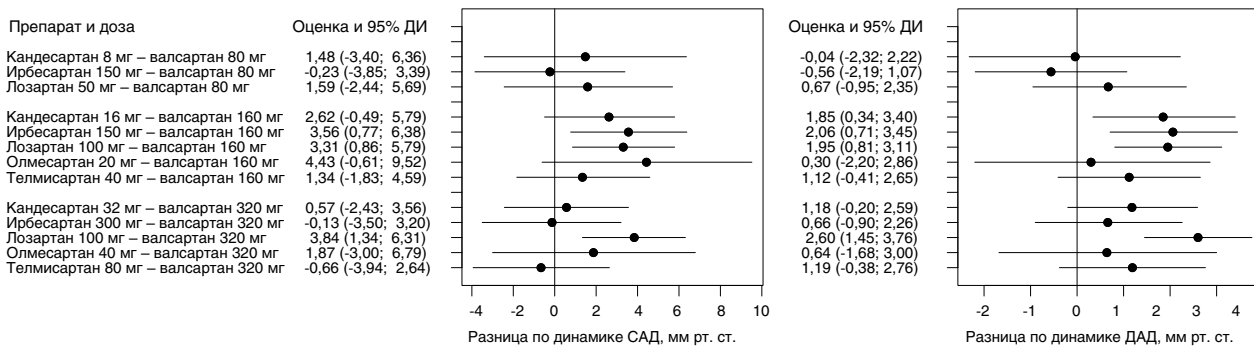


Рис. 2. Распределение результатов косвенного сравнения средних значений изменений от начального уровня САД и ДАД в зависимости от дозы и препарата

Примечание: позитивное значение показывает, что валсартан превосходит сравниваемый препарат, негативные – наоборот.

препарата. Динамика уменьшения среднего значения САД для дозировок 80, 160, 320 мг была следующей: 11,52 мм рт. ст. (95% доверительный интервал [ДИ] 14,39-8,70); 15,32 мм рт. ст. (95% ДИ 17,09-13,63); 15,85 мм рт. ст. (95% ДИ 17,60-14,12) соответственно. Для ДАД при тех же дозировках эта динамика соответствовала следующим величинам: 8,71 мм рт. ст. (95% ДИ 9,94-7,50); 11,33 мм рт. ст. (95% ДИ 12,15-10,52); 11,97 мм рт. ст. (95% ДИ 12,81-11,16).

На рисунке 2 показано косвенное сравнение различных препаратов из группы БРА и их дозировок при определении эффективного снижения САД и ДАД. Так, средний показатель снижения АД у валсартана в дозе 160 и 320 мг был статистически лучше в сравнении с лозартаном в дозе 100 мг. При косвенном сравнении видно, что валсартан в дозе 160 мг более эффективно снижал САД и ДАД от начала лечения в сравнении с лозартаном в дозе 100 мг и средний показатель разницы снижения составил 3,31 мм рт. ст. (95% ДИ 0,86-5,79) и 1,95 мм рт. ст. (95% ДИ 0,81-3,11) соответственно. Статистически значимых различий в снижении уровня АД между валсартаном в дозе 80 мг и лозартаном в дозе 50 мг выявлено не было: они составили по САД 1,59 мм рт. ст. (95% ДИ 2,44-5,69) и по ДАД – 0,67 мм рт. ст. (95% ДИ 0,95-2,35). Ирбесартан в дозе 150 мг оказался менее эффективным, чем валсартан в дозе 160 мг в снижении САД и ДАД. Различия по этим показателям составили 3,56 мм рт. ст. (95% ДИ 0,77-6,38) и 2,06 мм рт. ст. (95% ДИ 0,71-3,45). Такая же тенденция в пользу валсартана наблюдалась и при сравнении кандесартана в дозе 16 мг и валсартана в дозе 160 мг с разницей в снижении ДАД – 1,85 мм рт. ст. (95% ДИ 0,34-3,40).

Во всех остальных случаях отмечалась сопоставимая эффективность между различными препаратами из группы БРА в пределах диапазона дозирования.

Ранее проводившиеся исследования с использованием метаанализа не позволяли правильно оценить эффективность валсартана в дозе 320 мг в снижении уровня АД в сравнении с другими препаратами из группы БРА. Так, в 2000 г. Conlin et al. выполнили метаанализ по сравнению различных лекарственных средств из группы БРА [14]. В этом исследовании главными критериями включения были проспективные двойные слепые плацебо РКИ продолжительностью 8-12 недель с контролем эффективности лечения пациентов с АГ (ДАД – 95-115 мм рт. ст.). Для анализа были включены пациенты, принимавшие препараты из группы БРА: валсартан в дозе 80, 160 мг,

лозартан – 50 и 100 мг, ирбесартан – 150 и 300 мг, кандесартан – 8 и 16 мг. Метаанализ 43 отобранных исследований не показал статистически значимых различий в гипотензивном эффекте между различными препаратами. Авторы отмечали только при контролируемом и избирательном титровании дозы незначительно большее снижение ДАД в сравнении с начальными показателями.

В 2005 г. Baguet et al. выполнил метаанализ, сравнивающий эффективность различных гипотензивных классов лекарственных средств ( $\beta$ -блокаторы, мочегонные средства, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и БРА) [15]. Включенные в метаанализ исследования проводились у взрослых старше 18 лет с АГ (САД – 140-179 мм рт. ст. и/или ДАД – 90-109 мм рт. ст.). Комбинации лекарственных средств не включали в метаанализ. Препараты из группы БРА были представлены кандесартаном в дозе 8 и 16 мг, ирбесартаном 150 и 300 мг, лозартаном 50 и 100 мг и валсартаном 80 мг, применявшимся в качестве монотерапии в фиксированных или нарастающих дозировках. Валсартан в дозе 160 мг не одобрен для использования в клинической практике во Франции, где проводилось исследование, и был исключен из анализа. Были проанализированы 72 РКИ (n = 9 094). Результаты показали, что все четыре БРА имеют сопоставимую эффективность, хотя это не было формально проверено в анализе. И в данном метаанализе не показано различий между режимами фиксированного дозирования и нарастающей дозой. В 2007 г. те же авторы провели расширенный метаанализ с включением новых препаратов, однако валсартан использовали только в дозе 80 мг. Среди других сравниваемых лекарственных средств были кандесартан в дозе 8 и 16 мг, ирбесартан – 150 и 300 мг, лозартан – 50 и 100 мг, олмесартан – 20 и 40 мг и телмисартан – 40 и 80 мг. При их анализе эффективность оказалась сопоставимой [16].

В обоих метаанализах (Baguet и Conlin) использовался одинаковый статистический подход к определению различий – вычисление изменений уровня АД, исходя из оценки взвешенных средних отобранных исследований. Однако данные исследования ограничиваются объемом выборки, которая подразумевает сходность со всей популяцией населения.

Настоящий метаанализ является анализом фиксированного уровня, что является более общим подходом, моделируя и используя метаанализ случайного эффекта. Это проводилось для того, чтобы увеличить группу включенных

# ДІОКОР 80

Валсартан 80мг + ГХТ 12.5мг

# ДІОКОР 160

Валсартан 160мг + ГХТ 12.5мг

## Селективний блокатор рецепторів 1 ангіотензину II



- ✓ Ефективність у 87% пацієнтів <sup>1</sup>
- ✓ Лише 0,4% пацієнтів відмовились від прийому комбінації валсартана і гідрохлортіазиду <sup>1</sup>
- ✓ На 23% зниження загального ризику розвитку ЦД II <sup>2</sup>

1. Abts M., et al. The MACHT Observational Study

2. S. Julius et al., 2004



## Ідеально збалансоване терапевтичне рішення

3 турботою про співвітчизника



в метаанализ исследований, так как многие из них не сравнивали одни и те же препараты. И хотя относительные изменения между группами исследования являются более гомогенными, чем абсолютные измерения от отдельных групп трайла, в данном случае группы пациентов от различных исследований и их дизайн являются сходными, а гетерогенность различных групп в изменениях уровня АД от начального является минимальной.

Данный метаанализ является наблюдательным. При этом обнаруживается взаимосвязь между средними изменениями уровня АД и его начальным уровнем. В метаанализе показано, что большее сокращение уровня АД наступает у пациентов с более высоким его начальным уровнем. Взаимосвязь между начальным уровнем АД и разницей уровней АД на фоне лечения может не совпадать с полученной в отдельном исследовании. На практике начальный уровень АД является сильным предиктором эффективности препарата, и это является проблемой при планировании проведения регрессивного метаанализа, так как необходимо получить количественные данные на уровне отдельных пациентов.

Лечение сравнивалось с учетом доз препаратов (таблица). Однако в настоящее время данных по максимальной дозе лозартана, соответствующей валсартану в дозе 320 мг, обнаружено не было, поэтому в метаанализе сравнивались валсартан в дозе 160 и 320 мг с лозартаном в максимально возможной дозе 100 мг. Giles et al. показали снижение уровня АД при использовании лозартана в дозе 100 мг 1 раз в день на 8-й неделе и 50 мг 2 раза в день на 12-й неделе. В представленном метаанализе лозартан использовался в дозе 50 мг 2 раза в день (суточная доза – 100 мг) на протяжении 12 недель.

Таким образом, настоящее исследование является первым, в котором проводилась косвенная оценка различных препаратов из группы БРА. Также впервые было рассмотрено влияние больших дозировок валсартана на эффективность лечения, сравнение эффективности различных препаратов в зависимости от дозы и показана особенно сильная реакция на валсартан.

Обобщение результатов было ограничено в соответствии с имевшимися критериями включения и исключения из метаанализа. Анализ ограничивался дефицитом исследований с использованием валсартана в больших дозировках. Кроме того, в небольшом количестве трайлов изучали монотерапию антигипертензивными препаратами, так как на практике в большинстве случаев используется комбинированное лечение.

### Заключение

Приведенный метаанализ демонстрирует, что валсартан в дозах 160 и 320 мг более эффективен, чем лозартан в дозе 100 мг. В сопоставимых дозах валсартан обладает сходным гипотензивным эффектом с другими препаратами из группы БРА. Также эффективность валсартана возрастает при увеличении его дозировки от 80 мг до 160 и 320 мг, на что четко указывает анализ равноценных исследований. Клиническое применение полученных результатов возможно с учетом ограничений, приведенных в данном метаанализе.

*Статья печатается в сокращении.  
Впервые опубликована в журнале  
Int J Clin Pract, May 2009, 63, 766-775.  
С полным текстом можно ознакомиться на сайте  
www3.interscience.wiley.com*

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Новые данные по целевому АД в лечении АГ

В современных руководствах у большинства больных артериальной гипертензией (АГ) рекомендуется снижение артериального давления (АД) ниже уровня 140/90 мм рт. ст. Тем не менее, оптимальные целевые значения систолического АД (САД) у пациентов без сахарного диабета (СД) не установлены. И следует ли стремиться к уровню САД ниже 140 мм рт. ст. – пока дискуссионный вопрос.

Так, итальянские ученые выполнили рандомизированное клиническое исследование Cardio-Sis, в котором оценили эффективность строгого контроля (СК) САД (< 130 мм рт. ст.) в сравнении с обычным контролем (ОК) САД (< 140 мм рт. ст.) у больных АГ без СД.

В исследование включались пациенты в возрасте 55 лет и старше, имеющие САД  $\geq$  150 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии не менее 12 недель. Кроме того, участники должны были иметь еще, по крайней мере, один фактор сердечно-сосудистого риска. Исключали больных с установленным СД или гликемией натощак  $\geq$  7,0 ммоль/л, уровнем креатинина > 176,8 мкмоль/л, клинически значимыми печеночными и гематологическими нарушениями, клапанными пороками сердца, изменениями электрокардиограммы (ЭКГ), затрудняющими диагностику гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), фибрилляцией предсердий. Участники были рандомизированы на СК и ОК САД. Прием антигипертензивных средств был открытым. Терапия включала различные комбинации исходно применявшихся препаратов. При каждом визите проводили коррекцию терапии. При САД > 130 мм рт. ст.

в группе СК антигипертензивная терапия усиливалась. В группе ОК при САД < 130 мм рт. ст. интенсивность терапии уменьшалась.

Первичной конечной точкой исследования была частота ГЛЖ на ЭКГ через 2 года наблюдения. Основным вторичным исходом была комбинация основных сердечно-сосудистых событий: общей смертности, фатального и нефатального инфаркта миокарда, фатального и нефатального инсульта, транзиторной ишемической атаки, застойной сердечной недостаточности (III-IV классов по NYHA), доказанной стенокардии напряжения, фибрилляции предсердий, реваскуляризации миокарда, расслоения аорты, окклюзирующего заболевания периферических артерий, почечной недостаточности, требующей диализа. В данном рандомизированном исследовании показано, что у больных АГ без СД контроль САД ниже 130 мм рт. ст. приводит к меньшей частоте развития ГЛЖ и основных сердечно-сосудистых событий в сравнении с контролем САД ниже 140 мм рт. ст., рекомендуемым в настоящее время.

С учетом большой доли неконтролируемой АГ в общей популяции и наличия прямой связи между снижением АД и сердечно-сосудистой заболеваемости очевидно привлекательность результатов исследования Cardio-Sis в отношении потенциальной эффективности СК АД.

*Обзор статьи подготовлен интернет-журналом  
MedMir.com «Обзоры мировых медицинских  
журналов на русском языке»  
www.medmir.com*

## Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в церебропротекции при артериальной гипертензии

**В** настоящее время все более актуальными становятся вопросы защиты органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ). И одним из немаловажных аспектов является кардио- и церебропротективные свойства различных групп гипотензивных препаратов.

В странах Европейского Союза экономические потери, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, достигли в 2005 г. 169 млрд евро, из которых 105 млрд составили расходы на их лечение, а 64 млрд — на потери, понесенные в результате снижения производительности труда, преждевременной смерти больных и т. д. На научных сессиях Американской коллегии кардиологии (ACC, 2007) были представлены данные, свидетельствующие о том, что прямые убытки мирового сообщества от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляют более 400 млрд долларов в год, каждые 26 секунд в мире случается один инфаркт миокарда (ИМ), каждые 40 секунд — один инсульт.

Как известно, основной причиной развития сердечно-сосудистой патологии и осложнений является атеросклероз.

Понимание патогенеза атеросклеротического поражения сосудистой стенки — важный этап создания новых эффективных методов профилактики и лечения ССЗ. Основными факторами патогенеза атеросклероза являются: АГ, нарушения в прокоагулянтной системе, эндотелиальной функции, активации тромбоцитов и такие изменения сосудистой стенки, как повышение жесткости и увеличение поперечного сечения.

В настоящее время в развитых странах АГ считается одной из наиболее важных причин ранней смертности. Кроме того, этот фактор является причиной тяжелых форм инвалидности, а наиболее серьезным ее последствием — инсульт.

Доказано, что около 40% всех случаев инсультов обусловлены повышением систолического артериального давления (САД) до 140 мм рт. ст. и более. Риск развития инсульта прямо пропорционален уровню САД. Ранее считалось, что значимым является его повышение более 140 мм рт. ст., однако в настоящее время результаты крупных исследований показали, что критический уровень составляет 115 мм рт. ст.

Аналогичная взаимосвязь описана и для диастолического АД (ДАД). Исходя из этого, снижение АД в среднем всего на 9/5 мм рт. ст. приводит к уменьшению заболеваемости инсультом на 34%, при снижении АД на 19/10 мм рт. ст. — на 56%.

Это подтверждается результатами Фремингемского исследования, где под наблюдением находились 6 859 человек (в том числе участники исследования Offspring), у которых в исходном состоянии не было АГ и ССЗ. В ходе исследования выявлена взаимосвязь между уровнем АД в исходном состоянии и показателями сердечно-сосудистой заболеваемости в процессе наблюдения за участниками. При этом обращал на себя внимание ступенчатый характер нарастания распространенности сердечно-сосудистых событий у лиц с более высокими уровнями АД в исходном состоянии: отношение рисков ССЗ с поправкой на факторы риска составило 2,5 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,6–4,1) у женщин и 1,6 (95% ДИ 1,1–2,2) у мужчин.

Наличие АГ у лиц пожилого возраста также предрасполагает их к развитию всех форм инсульта, а также вызывает формирование множественных мелких бессимптомных инфарктов головного мозга, что приводит к прогрессивному снижению интеллекта и развитию деменции. Показано, что лечение изолированной систолической гипертензии (ИСГ) предотвращает развитие деменции. Помимо этого, наличие АГ связано с риском развития фибрилляции предсердий, а отягощенный АГ анамнез повышает риск развития инсульта почти в 4 раза, несмотря на лечение аспирином.

В развитии АГ ведущую роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). В сосудистом русле одним из главных действующих пептидов этой системы является ангиотензин II, образующийся из ангиотензина I под воздействием кининазы II или химазы. Эффекты ангиотензина II реализуются ангиотензиновыми рецепторами 1-го и 2-го типа. Большинство эффектов, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы, и в том числе сосудов головного мозга, реализуются посредством стимуляции рецепторов ангиотензина I.

При АГ кровеносные сосуды подвергаются воздействию высокого давления, в результате чего возникает так называемый тромботический или Бирмингемский

парадокс АГ, сущность которого заключается преимущественно в тромботических, а не геморрагических осложнениях.

Кроме того, АГ относится к факторам риска, вызывающим эндотелиальную дисфункцию, и в последующем — атеросклероз. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) может быть следствием АГ, но и антагонисты NO-системы вызывают гипертензию. Более того, существуют доказательства того, что усиленная дегградация NO избытком супероксиданионов может приводить к повышению системного сосудистого сопротивления, выявляемого при некоторых экспериментальных моделях АГ. Ангиотензин II стимулирует продукцию реактивных кислородных соединений. Таким образом, воздействие ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) может обеспечить ослабление дегградации NO и предотвратить развитие дисфункции эндотелия. Нейтрализация кислородными радикалами NO имеет более важные последствия, чем снижение продукции NO, для повреждения вазодилатирующих свойств эндотелия. Исходя из этого, повышенная продукция свободных радикалов, включая кислородные, способствует уменьшению биодоступности NO с последующим ухудшением ЭЗВД. Участие указанных факторов в дисфункции эндотелия и становлении АГ обеспечивает целесообразность назначения определенных гипотензивных препаратов с целью восстановления нарушенной функции эндотелия.

На сессии Американской кардиологической ассоциации (2006) были предложены следующие подходы для снижения сердечно-сосудистой и общей смертности:

- эффективная первичная немедикаментозная и медикаментозная профилактика атеросклероза;
- широкое внедрение образовательных программ для врачей и пациентов;
- использование современных методов диагностики ССЗ (ядерно-магнитная резонансная томография, измерение толщины комплекса интимы-медиа, внутрикоронарное ультразвуковое исследование);
- применение современных лекарственных средств, улучшающих прогноз ССЗ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [иАПФ], β-адреноблокаторы, ацетилсалициловая кислота, статины);
- целевые государственные программы профилактики конкретных заболеваний, например АГ или инсульта.

Удовлетворительный контроль АД, несомненно, является важнейшим условием профилактики прогрессирования атеросклероза и последующего развития таких сердечно-сосудистых событий, как инсульт. Помимо оптимальной лекарственной терапии, важными дополнительными мерами являются изменение образа жизни, обучение пациента пониманию и правильному отношению к заболеванию. Антигипертензивными препаратами выбора, обладающими дополнительными нейропротективными свойствами, являются тиазидные диуретики, блокаторы РААС и антагонисты кальция.

Из перечисленных средств иАПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов являются препаратами выбора для лечения пациентов с таким сопутствующим заболеванием, как сахарный диабет (СД), а также лиц, перенесших инсульт или имеющих другие факторы риска развития инсульта.

Кроме того, в качества препаратов, способных влиять на эндотелиальную функцию, особый интерес вызывают иАПФ: они предотвращают переход ангиотензина I в ангиотензин II и распад брадикинина, обладающего вазодилатирующими свойствами и стимулирующим эффектом в отношении синтеза и/или активности NO.

За последнее десятилетие накоплен значительный массив экспериментальных, эпидемиологических и клинических данных, свидетельствующих о том, что представители этого класса лекарственных средств способны оказывать благоприятное действие на сосудистую систему, снижая риск острых ишемических катастроф, улучшая функциональное состояние артериального эндотелия и даже замедляя прогрессирование анатомических проявлений атеросклероза.

В метаанализе ВРЛТТС (Сотрудничество исследователей снижения АД), проведенном в 2003 г., было выявлено снижение риска развития инсульта на 28% по сравнению с плацебо. Этот метаанализ объединил результаты 29 рандомизированных контролируемых исследований, в которых принял участие 162 341 пациент, со средней продолжительностью наблюдения от 2 до 8 лет, что составило более 700 тыс. пациенто-лет наблюдения. Интересно, что в профилактике развития как фатальных, так и нефатальных случаев инсульта лечение, базирующееся на применении иАПФ, оказалось значительно менее эффективным, чем традиционная терапия.

Однако, в противоположность этому, в исследовании НОРЕ (Профилактика сердечных осложнений), которое не было посвящено изучению антигипертензивной терапии, проводилось контролируемое плацебо определение эффективности терапии, основанной на применении иАПФ. В результате было показано, что применение иАПФ приводит к значительному снижению заболеваемости инсультом, что позволило предположить наличие у препарата протективных эффектов, отличных от его способности снижать АД.

В исследовании НОРЕ приняли участие 9 297 пациентов с высоким уровнем риска в возрасте 55 лет и старше, у которых имелись симптомы сосудистого поражения или СД в сочетании с еще одним сердечно-сосудистым фактором риска, но без снижения фракции выброса или симптомов сердечной недостаточности (СН). Больные были рандомизированы в группы рамиприла (10 мг/день внутрь) или соответствующего плацебо на срок в среднем 5 лет. Первичная конечная точка была представлена инфарктом миокарда, инсультом или летальным исходом сердечно-сосудистого заболевания. Показано, что рамиприл достоверно снижает смертность и заболеваемость ИМ и инсультом у различных групп пациентов с высоким уровнем риска: 14% по сравнению с 17,8% в группе плацебо



(относительный риск [ОР] 0,78; 95% ДИ 0,70-0,86,  $p < 0,001$ ). Распространенность инсульта составила 3,4% в группе рамиприла и 4,9% – в группе плацебо (ОР 0,68,  $p < 0,001$ ).

Помимо этого, проводились исследования антигипертензивной терапии. В одном из подобных исследований ANBP2 (Второе Австралийское национальное исследование АД) сравнивались исходы АГ у пациентов пожилого возраста, получавших лечение иАПФ или диуретиком. В обеих группах была зарегистрирована одинаковая степень снижения уровня АД. Показатели заболеваемости сердечно-сосудистыми событиями и общей смертности статистически достоверно не различались: отношения рисков для сердечно-сосудистых событий или смерти в группе иАПФ составило 0,89 (95% ДИ 0,83-1,21,  $p = 0,98$ ). Распространенность несмертельных случаев сердечно-сосудистых событий и инфарктов миокарда была ниже в группе иАПФ.

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на изучении влияния иАПФ на прогрессирование атеросклероза у больных с клиническими проявлениями заболевания без СН. Это связано с тем, что накопление АПФ и металлопротеиназ в легко повреждаемых атеросклеротических бляшках может играть важную роль в их разрушении. Указанное обстоятельство прогностически неблагоприятно, так как нестабильность бляшек – главный механизм развития острых коронарных синдромов и увеличения размеров этих патологических образований. В настоящее время имеются разноречивые данные по этому вопросу, что может быть связано с неоднородностью обследованных больных, различиями иАПФ, а также методов оценки прогрессирования атеросклероза. Однако, как видно из таблицы, рамиприл был одним из препаратов группы иАПФ, способным, по данным некоторых исследований, уменьшить прогрессирование атеросклероза сонных артерий. Только в двух исследованиях (SECURE, PHYLLIS) было отмечено замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий под влиянием иАПФ. В этих исследованиях для оценки прогрессирования атеросклероза сонных артерий использовались неинвазивные ультразвуковые методы.

Таким образом, из всех иАПФ рамиприл привлекает наибольшее внимание в плане церебропротективных свойств, при этом в сравнении с другими антигипертензивными

препаратами может использоваться у пациентов с метаболическим синдромом и СД.

Несульфгидрильный иАПФ длительного действия рамиприл был получен в начале 1980-х гг., и по химической структуре, и фармакокинетическим свойствам отличается от каптоприла, лизиноприла и эналаприла. Клиническая эффективность и безопасность рамиприла изучались в нескольких рандомизированных контролируемых плацебо исследованиях, в которых была продемонстрирована его высокая эффективность у больных с высоким сердечно-сосудистым риском (с АГ или без нее, с СД или без него), постинфарктной СН и заболеваниями почек.

По своим фармакокинетическим особенностям рамиприл относится к липофильным пролекарствам преимущественно с почечной элиминацией (подкласс ПВ). Данные литературы, касающиеся клинического значения липофильности иАПФ, противоречивы. Теоретически эффекты липофильных иАПФ должны быть более выраженными, поскольку они легче, чем гидрофильные препараты, проникают в ткани и потому более эффективно подавляют чрезмерную активность локальных (тканевых) РАС. Но прямых доказательств в пользу такого предположения немного.

Однако у больных АГ высоколипофильные иАПФ (в частности, рамиприл), по-видимому, вызывают более выраженное уменьшение массы гипертрофированного левого желудочка (ЛЖ), чем менее липофильные препараты (эналаприл и др.). Клиническая эффективность рамиприла существенно отличается от всех известных иАПФ, что позволяет предполагать дополнительные (плейотропные) эффекты этой молекулы.

Как и другие иАПФ, рамиприл оказывает значительное антигипертензивное действие, снижая АД в среднем на 5-44/5-30 мм рт. ст. в зависимости от дозы препарата и тяжести АГ. В большинстве случаев антигипертензивное действие рамиприла продолжается до 24 ч. В качестве монотерапии в дозе от 2,5 до 10 мг/сут он может использоваться при мягкой и умеренной АГ (АД < 160/100 мм рт. ст.). Целевые уровни АД при мягкой и умеренной АГ при лечении рамиприлом можно достигнуть в 50-70% случаев. При тяжелой АГ требуются более высокие дозы препарата (до 20 мг/сут), которые обычно назначают в два приема. Выраженность антигипертензивного эффекта рамиприла не ослабевает с возрастом и приблизительно одинаковая у мужчин и женщин.

Согласно данным последних клинических исследований, добавление небольших доз тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (например, 2,5 индапамида) значительно усиливает антигипертензивное действие иАПФ, в том числе и рамиприла, позволяя достигнуть целевых уровней АД примерно у половины больных АГ, у которых монотерапия была недостаточно эффективной, поскольку диуретики стимулируют РААС, а как известно, иАПФ наиболее эффективны у больных с высокой активностью РААС.

Главным преимуществом рамиприла является его способность при приеме 1 раз в день эффективно снижать АД на протяжении 24 ч и предотвращать подъем АД

**Таблица. Исследования по оценке влияния иАПФ на прогрессирование атеросклероза у больных с клиническими проявлениями заболевания без СН**

Препарат	Исследование	Количество пациентов, n	Метод оценки	Влияние на прогрессирование атеросклероза
Квинаприл	QUIET	500	Количественная КАГ	+
Рамиприл	SECURE	732	УЗИ сонных артерий	+
Фозиноприл	PHYLLIS	507	УЗИ сонных артерий	+
Эналаприл	SCAT	468	Количественная КАГ	-

Примечания: КАГ – коронарная ангиография, УЗИ – ультразвуковое исследование.

в ранние утренние часы, не нарушая при этом естественного циркадного ритма колебаний АД.

С 1988 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) используется особый показатель – отношение остаточного (конечного) эффекта (ОЭ) к наибольшему (пиковому) эффекту (НЭ) для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов длительного действия. ОЭ – степень снижения АД в конце междозового интервала (то есть через 24 ч после приема препарата при назначении антигипертензивных средств, предназначенных для приема 1 раз в сутки). НЭ – степень снижения АД на максимуме действия данного препарата. Величина как ОЭ, так и НЭ рассчитывается с поправкой на эффект плацебо. Считается, что величина отношения ОЭ/НЭ для новых антигипертензивных препаратов должна быть не менее 50% (или 0,50), а вообще, чем ближе величина отношения ОЭ/НЭ к 100% (или 1,00), тем равномернее действие антигипертензивного препарата в течение суток. Средние значения отношения ОЭ/НЭ для ДАД у рамиприла составляют 56% (диапазон – 50-63%). Это означает, что в большинстве случаев рамиприл при приеме один раз в сутки эффективно и равномерно снижает уровень АД на протяжении суток.

Учитывая диапазон колебаний отношения ОЭ/НЭ в отдельных рандомизированных контролируемых плацебо исследованиях, очевидно, что рамиприл обеспечивает более равномерное снижение АД в течение суток, чем лизиноприл, цилазаприл и эналаприл, отношение ОЭ/НЭ в отдельных исследованиях было меньше 50%.

В многочисленных исследованиях показано, что по антигипертензивной эффективности рамиприл не уступает тиазидным и тиазидоподобным диуретикам (гидрохлортиазид, индапамид), β-адреноблокаторам (атенолол), антагонистам кальция (нитрендипин) и другим иАПФ (каптоприл, лизиноприл, эналаприл). По антигипертензивной эффективности 10 мг рамиприла 1 раз в день примерно эквивалентны 50 мг каптоприла 3 раза в день или 10-20 мг эналаприла 1 раз в день.

При длительном назначении в качестве монотерапии рамиприл оказывает благоприятное влияние на систолическую и диастолическую функции ЛЖ. Это объясняют тем, что высоколипофильный рамиприл в значительно большей степени подавляет активность АПФ в сердечной мышце, чем каптоприл или эналаприл.

Рамиприл, как и другие иАПФ, оказывает благоприятное влияние на функцию почек, снижая внутриклубочковое гидравлическое давление и уменьшая экскрецию альбуминов с мочой. Несмотря на снижение системного АД, почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не снижаются при лечении АД рамиприлом. При длительной монотерапии рамиприлом фракция фильтрации не изменяется, почечное сосудистое сопротивление уменьшается, а почечный плазматок и СКФ имеют тенденцию к увеличению. Рамиприл уменьшает риск развития микроальбуминурии у больных СД и замедляет прогрессирующее снижение СКФ у больных с патологией почек

диабетического и недиабетического генеза. Все эти данные указывают на то, что рамиприл обладает ренопротективными эффектами, и потому его можно считать препаратом первого ряда для лечения больных СД и микроальбуминурией или без него, а также у больных с недиабетическими заболеваниями почек.

Таким образом, длительное лечение АГ является основным показанием для назначения рамиприла, поэтому большое клиническое значение имеют рандомизированные исследования, в которых изучалось влияние иАПФ на сердечно-сосудистые исходы у больных АГ. Метаанализ результатов контролируемых плацебо исследований показал, что иАПФ, из которых наиболее часто назначался рамиприл, столь же эффективно предупреждают сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ, как и тиазидные диуретики и антагонисты кальция. В исследовании HOPE получены бесспорные доказательства наличия у рамиприла как кардиопротективного, так и церебропротективного эффектов.

В группе больных СД рамиприл оказывал столь выраженные органопротективные эффекты, как и во всей популяции, и снижение риска развития новых случаев СД.

## Литература

- Преображенский Д.В., Скавронская Т.В., Стеценко Т.М., Дедова И.С., Шаипова А.М. Особенности органопротективных эффектов антигипертензивных препаратов различных классов // Справочник поликлинического врача. – 2006. – Т. 4, № 2.
- Преображенский Д.В., Вышинская И.Д. Рамиприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с широким спектром терапевтического действия // Consilium medicum. – 2004. – № 2.
- Афанасьева Н.Л., Русина А.М., Мордовин В.Ф. Оценка гипотензивной и церебропротективной эффективности Эгилока ретард у пациентов с артериальной гипертензией и хронической гипертензивной энцефалопатией // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 50-56.
- Соболева Г.Н. Воздействие ингибиторов АПФ и симвастатина (эналаприла и симвагексала) на атеросклероз: механизмы и эффекты лечения // Кардиология/Атмосфера. – 2009. – № 2. – С. 8-12.
- Шевченко А.О. Лечение артериальной гипертензии у лиц старших возрастных групп // Кардиология/Атмосфера. – 2009. – № 1. – С. 9-1.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet. – 358 (9287), 1033-1041 (2001).
- Elliott W.J. Cardiovascular events in hypertension trials of angiotensin converting-enzyme inhibitors // J Clin Hypertens. – 7 (8 Suppl. 2), 2-4 (2005).
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaborative. Effects of different bloodpressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectivelydesigned overviews of randomized trials // Lancet. – 362 (9395), 1527-1545 (2003).
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N. Engl. J. Med. 342(3), 145-153 (2000).
- Wing LM, Reid CM, Ryan P et al.; Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N. Engl. J. Med. 348(7), 583-592 (2003).



# Эндотелиальная дисфункция и ее роль в патогенезе атеросклероза

До 1981 г. считалось, что сосудистый эндотелий попросту отделяет сосуд от его окружения. Затем было выявлено, что эндотелиальные клетки продуцируют различные вещества. Так, здоровый эндотелий поддерживает структуру сосуда и его тонус путем регуляции дилатации и констрикции, угнетения или промоции клеточного деления, влияния на свертывающую систему (анти- и протромботические влияния), воспаление и окислительные процессы. Если взять эндотелий всего организма, то его масса составит примерно массу печени, а общая площадь — 6 теннисных кортов. По всей видимости, это самый крупный эндокринный орган человеческого организма.

Многочисленными исследованиями было показано, что нарушение функции эндотелия имеет место при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД), сердечной недостаточности (СН) и при других сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе болезнях периферических сосудов. С клинической точки зрения важно выбрать подходящее лечение, которое могло бы улучшить эндотелиальную функцию. Известно, что ряд интервенций эффективен при эндотелиальной дисфункции (ЭД): это и терапия антигипертензивными препаратами, статинами, тиазолидинонами, и вспомогательное лечение в виде L-аргинина (субстрат для образования оксида азота [NO]), эстроген-заместительная терапия, витамин С, модификация образа жизни и др. Прием в пищу полиненасыщенных жирных кислот потенцирует эндотелий-зависимую релаксацию коронарных артерий в ответ на различные стимулы. Аналогичным образом оказывают благоприятное влияние биофлавоноиды и другие полифенолы, которые содержатся в красном вине, зеленом чае и темном шоколаде. Благоприятное влияние перечисленных интервенций указывает на то, что ЭД — процесс обратимый.

Эндотелиальная дисфункция является первым этапом развития коронарного атеросклероза. Известно, что эндотелий способен выделять NO и эндотелиальные факторы гиперполяризации, которые расслабляют гладкую мускулатуру сосудистой стенки и приводят к расширению сосуда. С другой стороны, существуют эндотелиальные факторы вазоконстрикции. В целом, при ЭД имеет место дисбаланс продукции этих факторов с преобладанием вазоконстрикции. Такая дисфункция потенцирует вазоспазм, тромбоз, пенетрацию макрофагов и клеточную пролиферацию, что, в сущности,

представляет собой воспаление и приводит к развитию атеросклероза. Выраженность дисфункции коррелирует с исходами.

В основе этого процесса лежит ряд механизмов. Дисбаланс выработки NO на фоне повышенной продукции реактивных форм кислорода, в основном супероксида, может инициировать ЭД. Один из механизмов состоит в том, что оксидативный стресс инактивирует NO. Восстановление и потенцирование эндотелиальной функции предотвращает развитие атеросклероза, что приводит к снижению частоты кардиальных событий. Индуцирует ЭД уменьшение биодоступности NO (в результате снижения выработки или повышенной инактивации). В основе модуляции эндотелиальной функции лежит баланс между NO и реактивными формами кислорода. На рисунке схематически отражаются современные представления о патогенезе ЭД.

NO играет ключевую защитную роль в отношении развития коронарного атеросклероза. Большое множество физиологических стимулов потенцируют его выделение: циркулирующие в крови гормоны, продукты тромбоцитов, аутокоиды (гистамин, брадикинин) и др. NO предотвращает патологическую констрикцию (вазоспазм) коронарных артерий, ингибирует агрегацию тромбоцитов и экспрессию эндотелиальных молекул адгезии, угнетая таким образом пенетрацию макрофагов. Нарушение защитной функции NO приводит к развитию воспалительной реакции, а затем — атеросклероза. Таким образом, ЭД является ключевым маркером и предиктором сердечно-сосудистой атеросклеротической болезни.

Если агрегация тромбоцитов происходит в здоровых артериях, то тромбоцитарный серотонин, АДФ и тромбин стимулируют выработку NO, что приводит к мышечной релаксации и повышению кровотока. Этот процесс не наступает при нарушенной эндотелиальной функции, и тогда тромбоцитарные продукты попросту запускают сосудистую фазу гемостатического каскада. В отношении гиперхолестеринемии известно, что и у животных, и у людей повышенные уровни холестерина в крови приводят к угнетению эндотелий-зависимых сосудистых реакций, а нормализация липидного профиля восстанавливает их. Люди, страдающие ожирением, слабо реагируют на эндотелий-зависимые вазодилататоры.

## ОГЛЯД

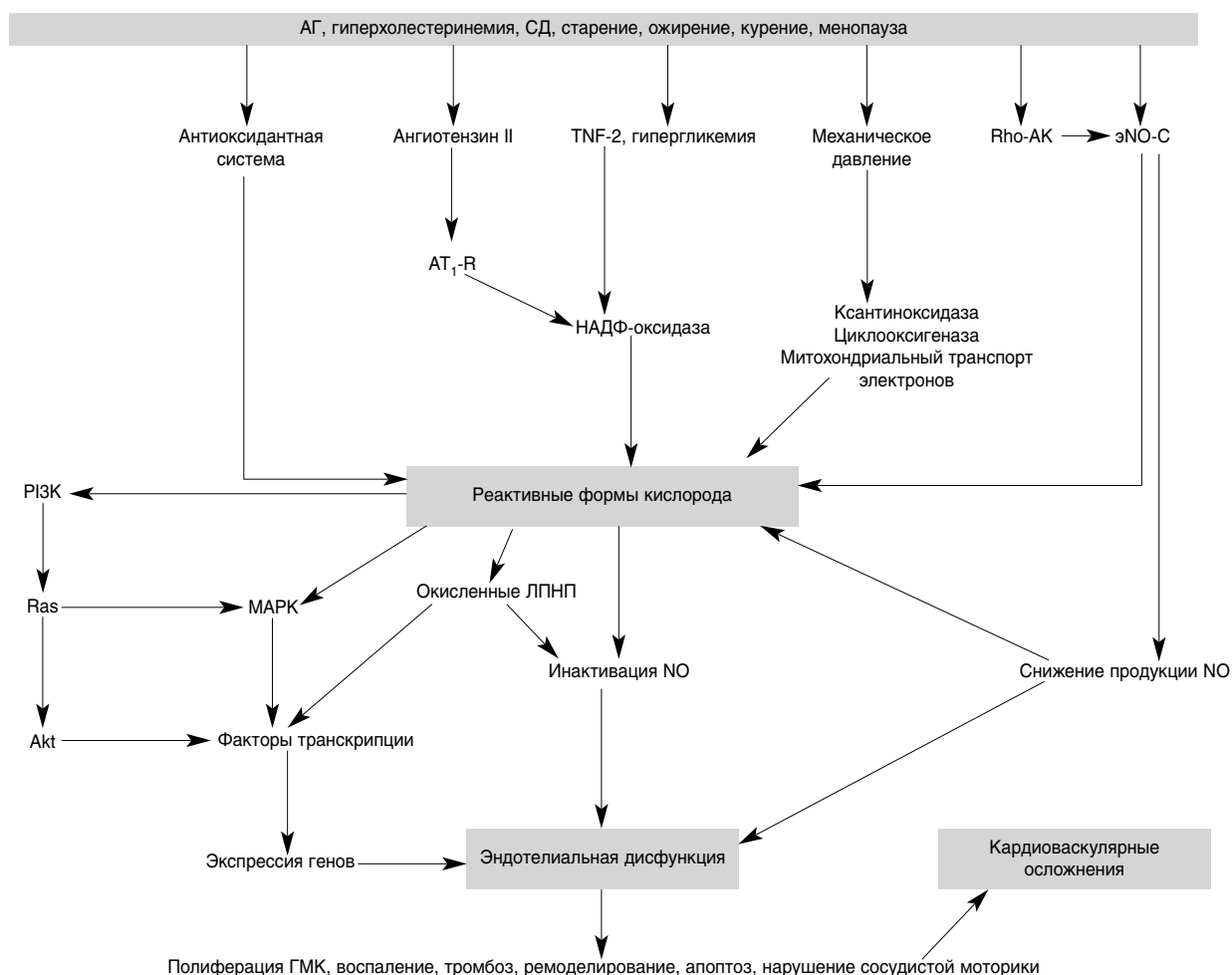


Рисунок. Механизм развития ЭД под воздействием РФК (по Higashi et al., 2009)

Примечания: TNF-2 – фактор некроза опухоли; Rho-AK – Rho-ассоциированная киназа; эНО-С – эндотелиальная NO-синтаза; PI3K – фосфатидил-инозитол-3-киназа; MAPK – митоген-активируемая белковая киназа; НАДФ – никотин-адеин-динуклеотид-фосфат.

Эндотелий-зависимая релаксация нарушается при АГ, СД, у лиц с инсулинорезистентностью, при гипертрофии желудочков сердца и СН. Наличие ЭД является предиктором исхода для всех таких пациентов. Более того, эндотелий также способен выделять и факторы вазоконстрикции, которые в основном являются простагландинами. Эндотелий-зависимая констрикция предотвращается неселективными ингибиторами циклооксигеназы, что указывает на ключевую роль этого фермента в отношении вазоконстрикции.

Обновление эндотелия ускоряется под воздействием факторов риска, в особенности при гипертензии и диабете. Несмотря на это, вновь образовавшиеся клетки также дисфункциональны. Причем независимо от причины такой дисфункции «новых» клеток эндотелий не продуцирует достаточного количества NO в ответ на стимуляцию тромбоцитами и тромбином. Дефицит NO в результате потенцирует развитие воспалительной реакции.

Таким образом, выделение NO с последующей вазодилатацией является нормальной реакцией здорового эндотелия на большое множество физиологических стимулов. NO и простагландин ингибируют агрегацию тромбоцитов, эндотелиальную экспрессию молекул

адгезии, пенетрацию лейкоцитов и клеточную пролиферацию. Старение, определенный образ жизни и заболевания (СД, АГ) приводят к угнетению выделения NO. Отмершие клетки заменяются новыми, однако те уже не способны в достаточном количестве выделять NO. В результате развивается воспалительная реакция с последующим формированием бляшки. Выделение вазоконстрикторов увеличивается, что еще более потенцирует ЭД.

### Литература

1. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis // *Circ J.* – 2009. – Vol. 73 (4). – P. 595-601.
2. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases // *Circ J.* – 2009. – Vol. 73 (3). – P. 411-8.
3. Packard R.R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // *Clin Chem.* – 2008. – Vol. 54 (1). – P. 24-38.
4. Alves Pereira I., Ferreira Borba E. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis // *Swiss Med Wkly.* – 2008. – Vol. 138 (37-38). – P. 534-539.

Міністерство охорони здоров'я України  
 Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика  
 Наукове товариство неврологів, психіатрів та наркологів України  
 ВГО "Українська асоціація боротьби з інсультом"

ЗА ПІДТРИМКИ

міжнародного Проекту "Сприяння реформі вторинної медичної допомоги в Україні",  
 Всесвітньої організації боротьби з інсультом (WSO),  
 Європейської організації асоціацій боротьби з інсультом (SAFE),  
 Державного Фармакологічного Центру МОЗ України

**5-6**  
**ЛИСТОПАДА**  
**2009 року**



**м. Київ**  
**НМАПО**  
 вул. Дорогожицька, 9

ПЕРШИЙ НАУКОВО-ОСВІТНІЙ ФОРУМ  
**«АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ»**

ПИТАННЯ ФОРУМУ:

**5** листопада

ПЛЕНАРНІ ЗАСІДАННЯ

- Превентивні стратегії в менеджменті інсульту.
- Як підготувати медичний персонал для роботи з інсультним хворим?

СПЕЦІАЛІЗОВАНІ СЕМІНАРИ

- Відновлення рухової активності у пацієнтів після інсульту.
- Застосування КТ та МРТ методик для диференційної діагностики у хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу.

МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ СЕМІНАР

- Когнітивні та емоціональні порушення при інсульті.

Семінар-тренінг для спеціалістів

- Методика створення Клінічних настанов, медичних стандартів, клінічних протоколів. (Реалізація наказу МОЗ № 102/18 від 19.02.2009). Проводять експерти міжнародного Проекту "Сприяння реформі вторинної медичної допомоги в Україні".



**6** листопада

ПЛЕНАРНІ ЗАСІДАННЯ

- Стандартизація медичної допомоги в Україні. Створення можливостей для одужання кожного хворого. За участю експертів міжнародного Проекту "Сприяння реформі вторинної медичної допомоги в Україні".
- Реабілітація пацієнтів після інсульту. Експертні питання.

СЕМІНАР

- Відновлення рухової активності у пацієнтів після інсульту.

СПЕЦІАЛІЗОВАНА СЕКЦІЯ

- Тромболісис при інсульті: чи може Україна вже вступити в міжнародний реєстр SITS? За участю представників тромболітичних неврологічних центрів України.

Відкрите засідання правління ВГО УАБІ

- Перегляд Національних рекомендацій з питань лікування гострого періоду інсульту.
- Створення Оргкомітету Другого національного конгресу "Інсульт та судинно-мозкові захворювання".
- Обговорення напрямків роботи конгресу.

**АНОНС**

**Министерство здравоохранения Украины  
Академия медицинских наук Украины  
Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации  
эндокринных органов и тканей МЗ Украины**

## **III НАЦИОНАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ**

### **12-13 ноября 2009 года**

#### **ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:**

##### **ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ**

- Инновационный подход к лечению постменопаузального остеопороза
  - Профилактика и лечение первичного остеопороза
- Диабетическая остеопения: клинические эффекты и перспективы лечения

##### **ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ**

- Клинико-морфологическая характеристика и патоморфоз заболеваний щитовидной железы
  - Тиреотоксикоз: что нового в известной проблеме
  - Гипотиреоз: успехи и проблемы в лечении

##### **НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

- Фармакотерапевтические основы эффективной инсулинотерапии
  - Гипергликемические пики и гипогликемические долины: проблемы и пути решения
    - Осложнения сахарного диабета
- Как улучшить прогноз у пациентов с сахарным диабетом типа 2: новые возможности лечения и профилактики

##### **АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

- Метаболический синдром: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения
- Артериальная гипертензия и метаболический синдром: целесообразно ли назначение бета-адреноблокаторов?
  - Патогенез эректильной дисфункции у больных с метаболическим синдромом
- Современная терапия ожирения: решение эстетических проблем или путь к снижению смертности

##### **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОРАЖЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

- Диагностика и фармакотерапия диабетической нейропатии
- Современные средства для лечения трофических язв у больных сахарным диабетом
  - Диабетическая стопа: неизбежна ли операция? Реалии и перспективы

##### **СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТИРЕОДОЛОГИИ»**

- Клинико-морфологическая характеристика и особенности течения дифференцированных форм рака щитовидной железы
  - Место хирургии в современном лечении больных данной патологии
- Загадки рака щитовидной железы, споры вокруг ведения больных раком ЩЖ

Научные мероприятия форума проводятся ежедневно с 10:00 до 17:00 в аудиториях Дома Кино

Научный форум рассчитан на:

- врачей-эндокринологов, хирургов-эндокринологов, эндокринологов-педиатров, гинекологов, онкологов
- врачей-терапевтов поликлиник, МСЧ, больниц, клиник; семейных врачей
- врачей других специальностей, желающих совершенствоваться в области эндокринологии
- преподавателей медицинских ВУЗов - ассистентов, доцентов, профессоров, заведующих кафедрами
- научных сотрудников, врачей-лаборантов, соискателей, студентов, ординаторов, аспирантов, докторантов.

Место проведения: Дом Кино (ул. Саксаганского,6)

**ОТКРЫТИЕ ФОРУМА** состоится 12 ноября в 11:00 в Красном зале «Дома Кино»

По организационным вопросам обращайтесь 8(044)200-17-73, 8(067)240-34-93, i.samotuga@advivo.net