

### Диета, богатая жирами, особенно трансжирами, повышает риск ишемического инсульта

До наступления менопаузы у женщин риск инсульта ниже, чем у мужчин того же возраста. Однако по достижении 55-летнего возраста риск инсульта в женской популяции удваивается каждые 10 лет.

В ходе настоящего исследования впервые была изучена связь между различными жирами и ишемическим инсультом у постменопаузальных женщин. В анализ вошли данные 87 230 женщин в возрасте от 50 до 79 лет – участниц исследования Women's Health Initiative (WHI) – проекта, спонсируемого Национальным институтом здоровья (NIH) и Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI) США.

В момент включения в исследование женщины заполняли опросник, касающийся рациона питания. Дополнительно оценивалось множество других факторов, таких как возраст, уровень физической активности, курение, употребление алкоголя, индекс массы тела, прием аспирина и гормональных препаратов и т. д. За период наблюдения, составивший в среднем 7,7 года, у пациенток произошло 1049 ишемических инсультов.

По общему количеству жиров, поступавших с пищей за сутки (моно-, полиненасыщенных, насыщенных и трансжиров), участниц разделили на 4 группы (квартили). У пациенток верхнего квартиля, употреблявших в среднем 86 г жиров в день, риск ишемического инсульта был на 40% выше по сравнению с женщинами нижнего квартиля, которые получали с пищей в среднем 26 г жиров в день ( $p < 0,03$ ).

Наибольший вклад в повышение риска инсульта вносили трансжиры: в верхнем квартиле по употреблению трансжиров (в среднем 7 г/сут) риск ишемического инсульта был на 30% выше по сравнению с нижним (в среднем 1 г/сут;  $p < 0,03$ ).

По словам исследователей, основной проблемой является недостаточная информированность населения относительно того, в каких продуктах содержатся вредные жиры. В частности, всем известно, что высоким содержанием трансжиров характеризуются картофель фри, пончики, блюда фаст-фуда и т. д. Однако мало кто осознает, что практически такое же, если не большее, количество трансжиров содержится в выпечке и кондитерских изделиях в составе маргарина и кондитерского жира. Вопреки сложившемуся мнению, все трансжиры являются моно- или полиненасыщенными.

Несмотря на то что в исследовании участвовали пациентки в постменопаузе, его результаты, по мнению авторов, применимы ко всей женской популяции, включая детей и подростков, так как риск инсульта присутствует в любом возрасте.

Ранее мощное негативное влияние трансжиров было доказано для ишемической болезни сердца (ИБС). Американская ассоциация сердца (АНА) рекомендует ограничивать потребление трансжиров до <1% энергетической ценности суточного рациона. Дания стала первой страной, в которой в 2003 г. на государственном уровне было жестко ограничено содержание трансжиров в продуктах питания. За 20 лет среднесуточное употребление трансжиров в стране уменьшилось с 6 до <1 г, что, предположительно, является основной причиной снижения смертности от ИБС за этот период на 50%.

### Комбинация эндоваскулярной гипотермии и тромболиза – перспективный метод лечения инсульта

Среди всех доступных сегодня методов нейропротекции наиболее мощным в предотвращении смерти нейронов является гипотермия. Ее действие настолько сильно, что в соответствующих экспериментах на животных необходимо очень тщательно поддерживать температуру, так как охлаждение животного всего на несколько градусов будет опережать проявление любых потенциально защитных эффектов исследуемого вмешательства.

На сегодняшний день во всех клинических исследованиях, изучавших нейропротекторные препараты, были получены отрицательные результаты. Таким образом, актуальным является поиск путей безопасного применения гипотермии, в том числе в комбинации с другими эффективными методами.

В представленном на конгрессе исследовании ICTuS-L приняли участие 58 пациентов с ишемическим инсультом, соответствующих всем критериям для внутривенного введения тканевого активатора плазминогена (tPA), кроме

времени. Средний возраст больных составил 65 лет, оценка тяжести инсульта по шкале NIHSS – 7 баллов и выше.

Пациентов разделили на две группы в зависимости от времени поступления: от 0 до 3 ч ( $n=44$ ) и от 3 до 6 ч ( $n=14$ ). Все больные получали tPA внутривенно, при этом участники обеих групп подвергались рандомизации для проведения тромболиза при нормальной температуре или в сочетании с эндоваскулярной гипотермией (снижение температуры тела до 33 °С на протяжении 24 ч с последующим восстановлением до нормальной в течение 12 ч).

Для индуцирования внутренней гипотермии в нижнюю полую вену устанавливали катетер с ледяным физиологическим раствором, циркулирующим внутри металлического наконечника. По словам авторов, этот метод действует по принципу холодильной установки и является настолько мощным, что позволяет за короткий промежуток времени снизить температуру всего тела.

Температуру тела пациентов в группе гипотермии восстанавливали с помощью теплых шерстяных одеял; кроме того, для смягчения эффектов гипотермии им вводили комбинацию меперидина (быстродействующий опиоидный анальгетик) и бупирона (анксиолитик с антидепрессантной активностью).

Традиционно для достижения гипотермии использовались пакеты со льдом, которыми обкладывали раздетого пациента. Чтобы избежать дрожания тела и дискомфорта, связанного с резким переохлаждением, больного вводили в состояние комы. По сравнению с этим методом внутренняя гипотермия обладает значительными преимуществами: в частности, авторы отмечают, что во время процедуры пациенты находились в сознании и чувствовали себя достаточно комфортно, чтобы смотреть телевизор.

Главными конечными точками исследования были частота тяжелых событий и оценка по шкалам mRS и NIHSS через 90 дней после тромболиза. Дополнительно оценивалась частота симптоматических внутричерепных кровоотечений (ВЧК) по данным компьютерной томографии (КТ) через 36-48 ч.

В целом 28 пациентов были рандомизированы в группу гипотермии и 30 – нормотермии. Через 3 мес оценку по шкале mRS 0-1 (полное или почти полное восстановление двигательной функции) имели 18% пациентов группы гипотермии по сравнению с 24% больных контрольной группы (различие статистически недостоверно).

Симптоматические ВЧК развились у 4 участников исследования; все они получили тромболизис менее чем через 3 ч от развития симптомов, 1 пациент был из группы гипотермии. На протяжении 90 дней умерли 5 больных из группы гипотермии и 6 контрольных пациентов (различие статистически недостоверно).

В группе гипотермии значительно чаще развивалась пневмония – у 50% больных по сравнению с 10% в контрольной группе (статистически достоверное различие), однако это не влияло на оценку по шкале mRS и смертность.

В настоящее время этими же авторами проводится исследование ICTuS-2. В него планируется включить 400 пациентов для изучения потенциальных преимуществ ранней эндоваскулярной гипотермии в комбинации с tPA при более тщательном изучении ближайших и отдаленных исходов.

По мнению ведущего автора, доктора Томаса Хеммена, эндоваскулярная гипотермия в сочетании с тромболизисом обладает большим практическим потенциалом, так как в отличие от многих «высокотехнологичных» методов требует лишь наличия возможности установки центрального катетера и проведения КТ. Сегодня эта процедура широко используется в США у пациентов с остановкой сердца и, если ее эффективность будет доказана в исследовании ICTuS-2, уже в ближайшем будущем сможет применяться в сотнях клиник страны для лечения больных с инсультом.

### Новые результаты исследования RE-LY: наступление на варфарин продолжается

Дабигатран – новый пероральный антикоагулянт, предназначенный для профилактики тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и другими состояниями, при которых долгое время препаратом выбора оставался варфарин. В отличие от варфарина новый антикоагулянт принимается в фиксированной дозе независимо от пола, возраста и индекса массы тела и при этом не требует контроля международного нормализованного отношения (МНО). В настоящее время дабигатран применяется в Европейском Союзе и Канаде для профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся тотальному эндопротезированию коленного или тазобедренного сустава.

В исследовании RE-LY проводили прямое сравнение двух доз дабигатрана и варфарина, назначаемого под строгим контролем МНО, в 951 клиническом центре 44 стран мира. В целом 18 113 пациентов с ФП рандомизировали для получения 110 или 150 мг дабигатрана 2 раза в день или терапии варфарином с целевым МНО 2,0-3,0.

Основные результаты исследования показали, что дабигатран в дозе 150 мг снижает ежегодный суммарный риск инсульта и периферических эмболических событий (главная конечная точка) на 34% и риск геморрагического инсульта – на 74% по сравнению с варфарином. Тем не менее лечение более высокой дозой дабигатрана ассоциировалось с небольшим, но статистически значимым увеличением риска инфаркта миокарда (дополнительная конечная точка).

В ходе нового анализа RE-LY исследователи оценили эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина в подгруппе больных с ФП, на момент включения уже перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Было установлено, что в этой популяции пациентов дабигатран в дозе 110 и 150 мг снижал риск геморрагического инсульта на 90 и 73% соответственно по сравнению с варфарином ( $p < 0,009$ ) без увеличения риска инфаркта миокарда. Кроме того, лечение дабигатраном сопровождалось статистически значимым снижением риска ВЧК на 80 и 59% по сравнению с варфарином при использовании более низкой и более высокой дозы соответственно.

Таким образом, результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран не только не уступает варфарину, а значительно превосходит его как по эффективности, так и по безопасности. В условиях реальной клинической практики преимущества дабигатрана будут еще более выраженными, так как >50% пациентов с высоким риском инсульта, нуждающихся в антикоагуляции варфарином, не получают его вследствие известных недостатков препарата.

### Цилостазол превзошел по эффективности аспирин во вторичной профилактике инсульта

Ацетилсалициловая кислота (АСК) и другие антиагрегационные препараты, такие как клопидогрель, обладают доказанной эффективностью во вторичной профилактике инсульта. Однако количество пациентов, которым необходимо назначить лечение для профилактики одного события, является очень высоким – 26-29 больных должны получить терапию ежедневно на протяжении 3 лет. Кроме того, антиагрегационная терапия несет в себе значительный риск геморрагических побочных эффектов.

Первое исследование цилостазола – селективного ингибитора фосфодиэстеразы 3 типа – у пациентов с инсультом было проведено 10 лет назад в Японии. В этом исследовании, известном как CSPS, лечение цилостазолом превосходило по эффективности плацебо и сопровождалось низким риском кровоотечений.

В исследовании CSPS-2, результаты которого были представлены на конгрессе ICS 2010, цилостазол сравнивали с АСК – современным золотым стандартом вторичной профилактики инсульта.

2757 пациентов с некардиоэмболическим инсультом в анамнезе рандомизировали для получения 100 мг цилостазола 2 р/сут или 81 мг АСК 1 р/сут. Длительность лечения составляла от 1 до 5 лет. Главной конечной точкой было развитие симптоматического инсульта – инфаркта мозга, внутримозгового или субарахноидального кровоизлияния – во время терапии.

Анализ результатов исследования показал достоверное снижение риска инсульта на 25,7% в группе цилостазола по сравнению с группой АСК. Исследуемый препарат превзошел АСК и по дополнительной конечной точке, которая включала все случаи инсульта, ТИА, стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и кровоотечений, требовавших госпитализации.

Частота тяжелых побочных эффектов, в том числе кровоотечений, была ниже в группе цилостазола, однако он чаще вызывал легкие побочные эффекты, такие как головная боль, диарея, сильное сердцебиение и головокружение. В то же время в группе АСК чаще отмечались повышение артериального давления и запор.

Следует отметить, что в США, где цилостазол используется для облегчения симптомов перемежающейся хромоты у пациентов с заболеванием периферических сосудов, стоимость вторичной профилактики инсульта этим препаратом будет примерно в 40 раз выше, чем в случае использования низких доз генерического препарата АСК.

Подготовил Алексей Терещенко