# Редакційна колегія


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

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

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

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

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

**Митченко Елена Ивановна**
Д.м.н., профессор, руководитель отдела дислипидемий Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины (г. Киев)

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

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

**Панькив Владимир Иванович**
Д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы)

**Пархоменко Александр Николаевич**
Д.м.н., профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины (г. Киев)

**Сиренко Юрий Николаевич**
Д.м.н., профессор, руководитель отдела артериальной гипертензии Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины (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)

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



**Учредитель**
**ООО «Видавничий дім «Здоров'я України»**

**Генеральный директор**
Игорь Иванченко

**Медицинский консультант**
Валерий Кидонь

**Издатель**
**ООО «Медіа-Агентство «Інфомедіа»**

**Шеф-редактор**
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

**Ответственный секретарь**
Елена Плотник
plotnik@health-ua.com

**Литературный редактор/корректор**
Алла Горбань
Галина Яковенко

**Дизайн/верстка**
Валентин Тимофеев

**Фотокорреспондент**
Александр Товстенко

**Маркетинг-директор**
Наталья Воронина
n.voronina@health-ua.com

**Директор по рекламе**
Татьяна Артюнина
t.artunina@health-ua.com

**Отдел распространения**
**(044) 246-10-94**
**podpiska@health-ua.com**

**Регистрационное свидетельство**
**КВ №10332 от 30. 08. 2005**

**Подписано в печать 13. 06. 2006**
**Печать – ООО «Издательский дом «Авангпост-Прим».**
**03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3.**

**Тираж 10000 экз.**



Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.
За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы.
Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.



**Адрес редакции:**
**03049, г. Киев, ул. Богдановская,10, офис 20**
**тел/факс (044) 246-34-66, 246-34-98.**

# Руководство по профилактике инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой

Официальное руководство Американской ассоциации сердца (AHA), Совета по инсульту Американской ассоциации инсульта (ASA) поддержано Советом по сердечно-сосудистой рентгенологии и вмешательству, а также Американской академией неврологии (AAN)

Пациенты, которые перенесли транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или инсульт, имеют повышенный риск развития последующего инсульта, который является главной причиной высокой смертности и осложненного течения заболевания. В Соединенных Штатах Америки ежегодно регистрируют 700 тыс. инсультов, из них 200 тыс. – повторных. По оценкам экспертов, количество людей, перенесших ТИА и, соответственно, имеющих повышенный риск развития инсульта, намного больше. Эпидемиологические исследования помогли идентифицировать факторы риска и детерминанты повторного инсульта, а результаты клинических испытаний послужили базой для создания рекомендаций, направленных на снижение этого риска. Предыдущие руководства Американской ассоциации сердца касались первичной и вторичной профилактики инсульта [1, 2, 3]. Некоторые рекомендации AHA были посвящены острому ишемическому инсульту, субарахноидальному кровоизлиянию (САК) и внутримозговому кровоизлиянию (ВМК) [4, 5, 6]. Поскольку большинство инсультов, по сути, церебральные инфаркты, данные рекомендации сфокусированы на профилактике ишемического инсульта или ТИА. Рекомендации составлены с учетом принятых AHA и Американским кардиологическим колледжем классов и уровней доказательности (табл. 1) [7].

Данное руководство содержит всесторонние и своевременные, основанные на доказательствах рекомендации по профилактике ишемического инсульта после перенесенного ишемического инсульта или ТИА.

## Определения ТИА и подтипов ишемического инсульта

Различия между ТИА и ишемическим инсультом стали менее важными в последние годы, поскольку и в том, и другом случае применимы большинство из превентивных подходов к лечению. Прогноз при этих состояниях может варьировать в зависимости от тяжести и причины заболевания, поэтому зависит от выбора времени и уровня диагностического обследования. Согласно обычному неврологическому определению, если неврологические симптомы сохраняются более 24 часов, то речь идет об инсульте; при длительности фокального неврологического дефицита менее 24 часов, состояние определяют, как ТИА. Более широкое распространение современных методов нейровизуализации позволило обнаружить, что у многих пациентов с длительностью симптомов менее 24 часов имеет место инфаркт. Самые последние определения инсульта для клинических испытаний требуют либо наличия симптомов, продолжающихся более 24 часов, либо острого соответствующего мозгового повреждения у пациентов с быстро исчезающими симптомами. Сегодня предложено новое определение: ТИА – это короткий эпизод неврологической дисфункции, вызванный фокальным мозговыми нарушением или ишемией сетчатки с клиническими симптомами, обычно длящимися менее часа и без доказательств образования инфаркта [8]. ТИА – важнейшая детерминанта инсульта, риск развития которого превышает 10,5% в последующие 90 дней (наиболее вероятно в первую неделю после ТИА) [9, 10]

Классификация ишемического инсульта основана на предполагаемых механизмах фокального мозгового повреждения, а также типах и локализации мозгового сосудистого поражения, которые происходят вследствие атеросклероза крупных артерий, либо экстракраниальных, либо интракраниальных причин; эмболии (источник которой – сердце); заболеваний мелких сосудов; иных определенных причин, таких как диссекция сосудов, гиперкоагуляторные состояния или серповидно-клеточная патология; инфаркты неопределенной причины [11]. Классификация механизмов развития ишемического инсульта еще далека от идеальной и отражает неадекватность или временные ограничения при выполнении диагностических процедур для визуализации закупоренной артерии или выяснения источника эмболии. Рекомендации относительно временных параметров или типа диагностических вмешательств при ТИА или инсульте выходят за рамки данного руководства.

**Таблица 1. Определение классов и уровней доказательности, используемых в рекомендациях AHA**

| | |
|---|---|
| Класс I | Доказательства и/или общее соглашение, что вмешательство полезно и эффективно |
| Класс II | Противоречивые доказательства и/или расхождение мнений специалистов о полезности/эффективности вмешательства |
| Класс IIa | Доказательства/мнения в пользу вмешательства |
| Класс IIb | Полезность/эффективность вмешательства недостаточно убедительно подтверждена доказательствами/мнениями |
| Класс III | Наличие доказательств и/или общего соглашения, что вмешательство не является полезным/эффективным, а в некоторых случаях вредно |
| Уровень доказательности A | Данные получены в нескольких рандомизированных клинических испытаниях |
| Уровень доказательности B | Данные единичных рандомизированных или нерандомизированных исследований |
| Уровень доказательности C | Экспертное мнение или результаты изучения серии случаев |

## I. Контроль факторов риска у всех пациентов с ТИА или ишемическим инсультом

### *А. Артериальная гипертензия*

Согласно оценкам, около 50 млн американцев имеют артериальную гипертензию [12]. Существует тесная взаимосвязь между систолическим и диастолическим артериальным давлением (АД) и риском ишемического инсульта [13, 14]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований подтверждает, что снижение АД приводит к уменьшению риска инсульта примерно на 30-40% [14, 15]. Детальные, основанные на доказательствах рекомендации по скринингу АД и лечению пациентов с артериальной гипертензией представлены в официальном научном отчете по первичной профилактике ишемического инсульта Американской ассоциации инсульта и в Руководстве Американской ассоциации сердца по первичной профилактике кардиоваскулярных заболеваний и инсульта (пересмотра 2002 года), а также детализированы в отчете Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, исследованию и лечению повышенного артериального давления (JNC-7) [1, 7, 16, 17].

В JNC-7 отмечена особая важность модификации стиля жизни в структуре лечебных мероприятий при гипертензии [17]. Снижение систолического АД ассоциируется с уменьшением веса, диетой, богатой фруктами и овощами, обезжиренными молочными продуктами, регулярной физической активностью и ограничением употребления алкоголя [17].

Несмотря на то, что большинство данных из различных источников поддерживают важность лечения гипертензии и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в целом и инсульта в частности, есть ограниченная информация относительно коррекции повышенного АД при вторичной профилактике у пациентов с инсультом или ТИА [15]. Недостаточно данных и для определения тактики контроля повышенного АД в случае острого ишемического инсульта: в целом подход должен быть осторожным, однако оптимальное время для начала терапии остается неопределенным [18].

На снижении АД во вторичной профилактике инсульта и других сосудистых событий сфокусирован систематический обзор, в котором проанализированы результаты семи опубликованных несмешанных рандомизированных клинических испытаний с участием 15 527 пациентов с ишемическим инсультом, ТИА или ВМК, рандомизированных от 3 недель до 14 месяцев после первичного события и наблюдавшихся в течение 2-5 лет [19]. Ни в одном из исследований не проводилось оценки нефармакологических методов лечения. Терапия антигипертензивными препаратами ассоциировалась с достоверным снижением всех повторных инсультов, нефатальных повторных инсультов, инфарктов миокарда и всех сосудистых событий с подобной, хотя и недостоверной тенденцией к снижению фатального инсульта и смерти от сосудистых причин. Такие же результаты наблюдались в исследованиях, в которые были включены пациенты вне зависимости от наличия у них гипертензии.

Однако данные об относительных преимуществах специфических антигипертензивных режимов терапии для вторичной профилактики инсультов недостаточны. В метаанализах показано достоверное снижение частоты повторных инсультов при применении диуретиков и комбинации диуретиков с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), но не при использовании β-блокаторов (ББ) или только одних ИАПФ [19]. Подобные эффекты обнаружены и в тех случаях, когда в качестве исходов служили все сосудистые события у пациентов с ишемическим инсультом, ТИА или геморрагическим инсультом. Общее уменьшение инсультов и всех сосудистых событий было связано со степенью достигнутого снижения АД и, как подчеркивается в выводах метаанализа, сравнения «хотя и внутренне последовательные, но являются ограниченными в связи с небольшим количеством испытаний, пациентов и событий для каждого класса лекарств... особенно для антагонистов β-рецепторов, для которых находки могут оказаться ложнонейтральными» [19].

Учитывая эти соображения, вопрос о том, предпочтителен ли определенный класс антигипертензивных препаратов или отдельный представитель класса для использования у пациентов после ишемического инсульта, остается нерешенным. Большинство дискуссий посвящено роли ИАПФ. В исследовании HOPE сравнивали эффекты ИАПФ рамиприла с плацебо у лиц высокого риска и обнаружили снижение риска (95% ДИ, от 5 до 40) развития инсульта на 24%, ИМ или смерти от сосудистых причин среди 1013 пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе [14]. Хотя эффект снижения АД, полученный в процессе исследования, был минимальным (в среднем – 3/2 мм рт. ст.), это может иметь отношение к методологии, использованной для измерения АД. В подисследовании с применением амбулаторного мониторирования АД продемонстрировано существенное снижение АД (10/4 мм рт. ст.) в течение суток и на 17/8 мм рт. ст. в ночное время [20].

Исследование PROGRESS (The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) было специально разработано для проверки эффектов различных гипотензивных режимов, включающих ИАПФ у 6 105 пациентов, перенесших инсульт или ТИА в предшествующие пять лет [21]. Пациенты были рандомизированы в группы для приема только ИАПФ или ИАПФ плюс индопамид. Это относилось как к гипертензивным пациентам (> 160 мм рт. ст. систолическое или > 90 мм рт. ст. диастолическое АД), так и к нормотензивным. Комбинированная терапия (снижение АД произошло в среднем на 12/5 мм рт. ст.) продемонстрировала снижение риска повторного инсульта на 43% (95% ДИ, 30-54) и на 40% (95% ДИ, 29-49) снижение риска больших сосудистых событий (ишемической болезни сердца). Этот эффект присутствовал как в нормотензивной, так и в гипертензивной группах больных; при применении только одного ИАПФ достоверный положительный результат отсутствовал. Комбинированная терапия была эффективнее у более молодых пациентов, у лиц мужского пола, с артериальной гипертензией, имевших более высокие цифры АД, у страдающих ИБС и у тех, кто был включен в исследование, как можно раньше, после первого события. В отчете JNC-7 сделан вывод, что «частота повторного инсульта снижается при применении комбинации ИАПФ и диуретиков тиазидового типа» [17].

В предварительном исследовании (II фаза) были рандомизированы 342 гипертензивных пациента с острым ишемическим инсультом для приема в течение первой недели после инсульта блокаторов ангиотензиновых рецепторов (АРБ) или плацебо [22]. Достоверной разницы в уровнях АД между группами ни изначально, ни через неделю приема не обнаружено. И хотя количество сосудистых событий

в группе АРБ достоверно снизилось через неделю приема (ОР, 0,475; 95% ДИ, 0,252-0,895), различий в исходах через 3 месяца не выявлено. Через 12 месяцев отмечено достоверное снижение смертности в группе принимающих АРБ. Механизмы, при которых «острая» терапия приводит к таким различиям через 12 месяцев, а не через 3 месяца, остаются неясными, для более полного понимания этих процессов требуется проведение дополнительных исследований.

#### Рекомендации

*1. Пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА, рекомендуется назначение гипотензивной терапии после острейшего периода с целью предупреждения повторного инсульта и других сосудистых событий (класс I, уровень доказательности А). Поскольку положительный эффект распространяется на пациентов как имеющих артериальную гипертонию в анамнезе, так и без нее, эти рекомендации относятся ко всем случаям ишемического инсульта или ТИА (класс IIа, уровень доказательности В). Абсолютные целевые уровни АД и его снижения не установлены и должны быть индивидуализированы. Успех терапии был связан со средним снижением АД около 10/5 мм рт. ст., при нормальном АД менее 120/80 мм рт. ст., согласно рекомендациям JNC-7 (класс IIа, уровень доказательности В).*

*2. Некоторые направления изменения стиля жизни ассоциируются со снижением артериального давления и должны использоваться как часть комплексной гипотензивной терапии (класс IIb, уровень доказательности С). Оптимальные лекарственные режимы не определены, тем не менее, имеющиеся данные говорят в пользу диуретиков и комбинации диуретиков с ИАПФ (класс I, уровень доказательности А). Выбор специфических препаратов и вида терапии должен быть индивидуализирован с учетом рассмотренных данных и сопутствующей патологии пациента (например, окклюзирующее заболевание экстракраниальных сосудов, почечная недостаточность, заболевания сердца, сахарный диабет) (класс IIb, уровень доказательности С).*

### В. Сахарный диабет

Согласно оценкам специалистов, сахарный диабет (СД) регистрируется у 8% взрослой популяции [23]. Диабет является очевидным фактором риска инсульта [27-31], с ним часто сталкиваются врачи при лечении больных с инсультом – в 15% [24], 21% случаев [25], в 33% случаев ишемического инсульта [26]. Сахарный диабет и возраст оказались единственными достоверными независимыми предикторами повторного инсульта в популяционном исследовании, проведенном в Рочестере (Миннесота, США) [32]. В популяционном исследовании инсульта Oxfordshire Stroke Project диабет оказался одним из двух факторов, независимо связанных с повторным инсультом (ОР 1,85; 95% ДИ, 1,18-2,9; $P < 0,01$), исследователи подсчитали, что в 9,1% случаев (95% ДИ, 2,0-20,2) повторные инсульты были сопряжены с сахарным диабетом [33]. Двухлетняя оценка повторности инсульта, по данным Банка инсульта, показала, что пациенты группы низкого риска не имеют в анамнезе диабета [34]. Более того, диабет показал себя как выраженная детерминанта наличия лакунарных инфарктов в двух различных когортах больных инсультом [35, 36].

Большинство доступных данных по профилактике инсульта у пациентов с диабетом посвящены, скорее, первичной, чем вторичной профилактике. Мультифакториальные подходы, включающие контроль гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии и микроальбуминурии, продемонстрировали снижение риска сердечно-сосудистых событий [37]. Такие интенсивные подходы включали и поведенческие мероприятия, и использование статинов, ИАПФ, АРБ и, как правило, антитромбоцитарных препаратов. В Руководствах по первичной профилактике инсульта сделан акцент на более строгий контроль АД как при 1, так и при 2 типе диабета с более низкими целевыми уровнями (менее 130/80 мм рт. ст.) [16, 17]. Жесткий контроль АД у больных диабетом продемонстрировал достоверное снижение частоты возникновения инсульта [38-40]. В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) пациенты с диабетом и хорошо контролированным АД (среднее АД – 144/82 мм рт. ст.) имели относительный риск инсульта на 44% меньше по сравнению с пациентами с недостаточным контролем АД (среднее АД – 154/87 мм рт. ст.; 95% ДИ, 11-65; $P = 0,013$) [38]. Интенсивная антигипертензивная терапия также достоверно снижала риск на 34% ($P = 0,019$) комбинированных конечных точек – инфаркта миокарда, внезапной смерти, инсульта и заболеваний периферических артерий. В других клинических испытаниях также установлено снижение рисков инсульта и/или сердечно-сосудистых событий при контроле АД у диабетиков [39, 41-43]. Хотя в большинстве этих исследований целевого уровня АД (130/80 мм рт. ст.) достичь не удалось, эпидемиологический анализ предполагает континуальное снижение риска сердечно-сосудистых событий при достижении уровня АД 120/80 мм рт. ст. [43-45].

Поскольку тиазидные диуретики, ББ, ИАПФ и АРБ положительно влияют на снижение количества сердечно-сосудистых событий и частоты инсульта у пациентов с диабетом [43, 46-50], этим препаратам отдают предпочтение при выборе начальной антигипертензивной терапии. ИАПФ имеют преимущества в отношении инсульта и других сосудистых исходов [21, 41, 51], терапия ИАПФ и АРБ замедляет прогрессирование диабетической нефропатии и уменьшает микроальбуминурию; АРБ снижают прогрессирование макроальбуминурии [23, 38, 52-56]. Американская ассоциация диабета (ADA) в настоящее время рекомендует назначение ИАПФ или АРБ всем пациентам с диабетом и гипертензией [23].

В некоторых исследованиях показано увеличение числа сердечных событий у пациентов, леченных блокаторами кальциевых каналов (БКК), в сравнении с ИАПФ [57, 58]. В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), которое включало более 12 тыс. пациентов с диабетом, продемонстрировано отсутствие различий между этими двумя классами препаратов в первичных конечных точках (коронарные события) безотносительно к диабетическому статусу, хотя диуретик (хлорталидон) оказался эффективнее ИАПФ (лизиноприл) и БКК (амлодипин) в отношении избранных сосудистых конечных точек [47]. В испытании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) как у пациентов с диабетом, так и без него отмечалась сходная частота сосудистых событий при лечении БКК или АРБ [59]. В исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment) и Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) не показано какой-либо связи между повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и применением блокаторов кальциевых каналов в

комбинации с ИАПФ, β-блокаторами и диуретиками [43, 49]. Однако в связи с некоторыми опасениями в отношении потенциального увеличения сердечно-сосудистых событий и, принимая во внимание способность блокаторов кальциевых каналов замедлять прогрессирование поражения почек, ADA считает, что этот класс препаратов должен быть дополнительным при лечении пациентов с диабетом [23]. Важно помнить, что для достижения целевых уровней АД у больных диабетом необходимо назначать несколько классов препаратов, в конечном итоге, успех антигипертензивной терапии в большей степени зависит от достигнутого уровня АД, чем от специфических режимов терапии [23].

Более строгий контроль уровня липидов в настоящее время рекомендуется для больных диабетом, у которых целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) ниже 70 мг/дл [60]. Исследование HPS (Heart Protection Study), в котором сравнивали симвастатин с плацебо, продемонстрировало благоприятный липидоснижающий эффект статинов у пациентов с диабетом. В этом рандомизированном клиническом испытании, включавшем 5 963 пациентов с диабетом старше 40 лет и уровнем общего холестерина >135 мг/дл, симвастатин ассоциировался со снижением на 28% (95% ДИ, 8-44) количества ишемических инсультов (3,4% – для симвастатина против 4,7% – для плацебо; P = 0,01) и уменьшением на 22% (95% ДИ, 13-30; P < 0,0001) частоты первого сосудистого события, включая большие коронарные события, инсульты и реваскуляризации. Эти результаты не зависели от базовых уровней ЛПНП, предшествующих сосудистых заболеваний, типа диабета, его длительности или адекватности гликемического контроля [61]. В нескольких клинических испытаниях статинов, проведенных с небольшим количеством пациентов с диабетом, обнаружено подобное снижение как кардиоваскулярных, так и цереброваскулярных событий [62-64].

Гликемический контроль способен снижать частоту микроваскулярных осложнений (нефропатии, ретинопатии, периферической невропатии), что было показано в нескольких клинических испытаниях [62, 65, 66], он рекомендован к применению во многих руководствах как по первичной, так и по вторичной профилактике инсультов и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 16, 23, 67-69]. Данные о влиянии соблюдения гликемического контроля на снижение макроваскулярных осложнений, включая инсульты, более ограничены. В рандомизированных клинических испытаниях при интенсивном гликемическом контроле у пациентов с диабетом 1 и 2 типа выявлена тенденция к сокращению рисков сердечно-сосудистых событий, хотя они и не были статистически значимы [30, 70]. Анализ данных, полученных в этих испытаниях, предполагает непрерывное снижение частоты сосудистых событий по мере приближения уровней глюкозы к нормальным [71].

Известно, что нормальный уровень глюкозы натощак не должен превышать100 мг/дл (5,6 ммоль/л), о нарушении тощаковой гликемии говорят при показателях 100-126 мг/дл (5,6-6,9 ммоль/л). Уровень глюкозы в плазме натощак свыше126 мг/дл (7,0 ммоль/л) или случайно определенная глюкоза плазмы > 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) являются пороговым критерием в диагностике диабета [23]. Показателем неадекватного контроля гликемии считается уровень гликозилированного гемоглобина A1c > 7%. Диета и физические упражнения, пероральные сахароснижающие препараты, а также инсулинотерапия рекомендуются для достижения гликемического контроля [23]. Несмотря на то, что все больше внимания уделяется лечению инсульта у больных диабетом, выявление высокой распространенности инсулинорезистентности растет. Проводимые сегодня исследования обращены на изучение использования препаратов розиглитазона во вторичной профилактике инсульта у больных с инсулиновой резистентностью.

#### *Рекомендации*

*1. У пациентов с диабетом должен проводиться более строгий контроль артериального давления и уровня липидов (класс IIa, уровень доказательности B). Все основные классы антигипертензивных препаратов применимы для контроля АД, однако большинству пациентов требуется назначение более одного лекарственного средства. ИАПФ и АРБ наиболее эффективно замедляют прогрессирование нефропатии, они рекомендуются как препараты первого выбора для пациентов с диабетом (класс I, уровень доказательности A).*

*2. При ишемическом инсульте или ТИА пациентам с диабетом рекомендован контроль глюкозы для уменьшения микроваскулярных (класс I, уровень доказательности A) и, возможно, макроваскулярных осложнений (класс IIb, уровень доказательности B). Целевой уровень гликозилированного гемоглобина не должен превышать 7% (класс IIa, уровень доказательности B).*

### *C. Липиды*

Гиперхолестеринемия и гиперлипидемия не являются четко установленными факторами риска инсульта, в отличие от заболеваниий сердца [72, 73]. Когортные наблюдательные исследования показали лишь слабую позитивную связь между уровнем холестерина и риском ишемического инсульта или отсутствие четкой связи между содержанием холестерина в плазме и развитием инсульта. Снижение риска развития инсульта, показанное в исследованиях с применением статинов, может иметь отношение только к нефатальному инсульту [72, 74]. Данные последних клинических испытаний дают основания предполагать, что у лиц с ИБС статины могут снижать риск развития инсульта [75-77]. Такие результаты исследований превзошли ожидания, связанные исключительно с влиянием статинов на уровень холестерина, и было сделано предположение о наличии иных механизмов действия. Это привело к одобрению использования симвастатина и правастатина в качестве профилактики инсульта у лиц с ИБС [78].

Медицинский исследовательский совет Британского кардиологического фонда (Medical Research Council/ British Heart Foundation – HPS) обратился к проблеме профилактики инсульта посредством симвастатина у лиц с или без предшествующих цереброваскулярных заболеваний [79]. В проведенном исследовании с участием 20 536 пациентов были выявлены те, кто имел заболевания коронарных артерий, окклюзионные артериальные заболевания других локализаций (включая цереброваскулярные), диабет или гипертензию, а также другие сосудистые факторы риска. Главным условием включения в исследование был уровень общего холестерина 135 мг/дл, затем пациентов распределили по группам для приема симвастатина (40 мг) или плацебо. В исследовании HPS в целом было отмечено снижение относительного риска

инсульта, как конечной точки (P < 0,0001), на 25%, у тех пациентов, которые имели цереброваскулярные заболевания, добавление к терапии статинов привело к достоверному снижению коронарных событий и меньшему числу процедур реваскуляризации, независимо от исходных уровней холестерина. В то же время количество инсультов у них достоверно не снизилось. Несмотря на то, что многим пациентам с инсультом или ИБС и диабетом в анамнезе может быть показана терапия статинами, остается неясным, согласно данным исследования HPS, получат ли выгоду от терапии статинами в отношении снижения риска инсульта те, которые не имеют признаков ИБС. Этому важному вопросу посвящено исследование по профилактике инсульта с помощью агрессивного снижения уровня холестерина SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Study) [80].

Обзор последних профилактических рекомендаций, касающихся снижения холестерина при помощи статинов с целью предотвращения инсультов [16, 68], предполагает, что Национальная обучающая программа по холестерину (National Cholesterol Education Program (NCEP) Экспертного совета по выявлению, исследованию и лечению повышенного уровня холестерина у взрослых (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [81, 82] является наиболее всеобъемлющим руководством по контролю липидемии у лиц, которые имеют риск развития или уже развившиеся цереброваскулярные заболевания. В программе NCEP делается акцент на снижение холестерина ЛПНП и на двух основных методах достижения этой цели: изменении образа жизни (уменьшение потребления насыщенных жиров и холестерина, снижение массы тела и повышение физической активности) и специфической медикаментозной терапии. Эти положения базируются на трех категориях рисков:

- ИБС или эквиваленты риска ИБС (диабет и симптоматические заболевания сонных артерий);
- наличие двух и более сердечно-сосудистых факторов риска, стратифицированных 10-летним риском для ИБС от 10 до 20% и < 10% для ИБС по Фремингемской шкале (Framingham risk score);
- от 0 до 1 кардиоваскулярного фактора риска.

Если в анамнезе имеется ИБС или ее эквиваленты, целевой уровень холестерина ЛПНП должен составлять < 100 мг/дл [81, 82]. Выбор лекарственной терапии, ведение метаболического синдрома и других дислипидемий представлены в соответствующем руководстве (NCEP). Снижение холестерина ЛПНП приводит к уменьшению общей и коронарной смертности, частоты больших коронарных событий, коронарных процедур и инсульта у лиц с ИБС [81, 82].

С момента опубликования ATP III обнародованы результаты пяти больших испытаний статинов, что способствовало формированию новых представлений о снижающей холестерин терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях. На основании результатов этих новых исследований создан алгоритм, который опубликован в качестве приложения к ATP III [60]. Для лиц очень высокого риска рекомендуется целевой уровень холестерина ЛПНП < 70 мг/дл [60]. Это – пациенты, у которых установлено сердечно-сосудистое заболевание плюс множественные большие факторы риска (особенно диабет); тяжелые и плохо контролируемые факторы риска (особенно курение); множественные факторы риска метаболического синдрома (особенно высокие уровни триглицеридов 200 мг/дл с низким холестерином ЛПВП < 40 мг/дл); а также больные с острыми коронарными синдромами.

Из медикаментов, предназначенных для лечения дислипидемии, используют ниацин, фибраты и ингибиторы всасывания холестерина. Эти вещества можно назначать пациентам с инсультом или ТИА при непереносимости статинов, однако данные об их эффективности в отношении предотвращения повторного инсульта пока скудны: ниацин ассоциировался со снижением цереброваскулярных событий в CDP (Coronary Drug Project) [83]; гемфиброзил снижал частоту неустановленных по характеру общих инсультов среди мужчин с ИБС и низким уровнем холестерина ЛПВП (40 мг/дл) (VA-HIT) [84]. Тем не менее, результаты не были достоверными, когда анализировали установленные и квалифицированные события.

#### *Рекомендации*

*1. Пациенты с ишемическим инсультом или ТИА, повышенным уровнем холестерина, коморбидной ишемической болезнью сердца или другими свидетельствами событий атеросклеротического происхождения должны получать лечение в соответствии с руководством NCEP III, которое включает модификацию стиля жизни, рекомендации по диетическому питанию и медикаментозной терапии (класс I, уровень доказательности A) (табл. 2). Рекомендуются применение статинов, поддержание целевых уровней холестерина ЛПНП при наличии ИБС или симптоматического заболевания артерий < 100 мг/дл, у лиц очень высокого риска с множественными факторами риска – < 70 мг/дл (класс I, уровень доказательности A).*

*2. Пациентов с ишемическим инсультом или ТИА (предположительно атеросклеротического происхождения) без предшествующих показаний к назначению статинов (нормальный уровень холестерина, нет коморбидной ИБС или отсутствуют доказательства наличия атеросклероза) рекомендуется лечить статинами для снижения риска сосудистых событий (класс IIa, уровень доказательности B).*

*3. Пациентов с ишемическим инсультом или ТИА при низком холестерине ЛПВП можно рассматривать как кандидатов на лечение ниацином или гемфиброзилом (класс IIb, уровень доказательности B) (табл. 2).*

#### *D. Курение*

Имеются убедительные доказательства того, что курение является главным независимым фактором риска развития ишемического инсульта [85-89]. Риск, связанный с курением, характерен для всех возрастных, различных расовых/этнических групп независимо от пола [88, 90]. В метаанализе проведенных исследований продемонстрировано, что курение удваивает риск развития инсульта по сравнению с некурящими [88]. Механизмами этого являются изменения гемодинамики [91, 92] и сосудистые стенозы [86, 93, 94]. Этические проблемы не позволяют проводить рандомизированные контролируемые испытания относительно курения после инсульта. Тем не менее, из наблюдательных исследований известно, что риск после отказа от курения снижается, повышенный риск исчезает в течение 5 лет [85, 89, 90]. Кроме того, отказ от курения ассоциируется с уменьшением связанных с инсультом госпитализаций [95, 96] и, таким образом, способствует вторичной профилактике инсульта.

Накапливаются доказательства того, что пассивное курение повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт [97-99]. Учитывая высокую распространенность курения, воздействие табачного дыма нуждается в более глубоком изучении в ряду других факторов риска.

Табачная зависимость – хроническое состояние, в настоящее время имеются эффективные поведенческие и фармакологические методы его лечения [100-103]. Комбинация заместительной терапии никотином, социальная поддержка и обучение навыкам являются наиболее эффективными подходами при отказе от курения [100, 104]. Обновленная информация о том, как лечить табачную зависимость, приведена в отчете 2004 года The Health Consequences of Smoking: a Report of the Surgeon General [105].

### *Рекомендации*

*Необходимо настойчиво рекомендовать пациентам с инсультом или ТИА, курившим в течение предшествующего года, прекратить курение (класс I, уровень доказательности С). Также рекомендуется избегать пассивного курения (класс IIa, уровень доказательности С). Никотиновые продукты и медикаменты, способствующие отказу от курения, показали эффективность в борьбе с этой привычкой (класс IIa, уровень доказательности В) (табл. 3).*

### *Е. Употребление алкоголя*

Мнения относительно влияния алкоголя на риск развития инсульта противоречивы. Имеются достаточно убедительные доказательства того, что алкоголизм и частое употребление алкоголя в значительных количествах являются фактором риска для всех типов инсульта [106-110]. В исследованиях показано, что при ишемическом инсульте существует связь между алкоголем и инсультом (от определенного независимого влияния до отсутствия каких-либо эффектов). Большинство исследований предполагают J-форму кривой связи между алкоголем и ишемическим инсультом, протективный эффект употребления малых или умеренных доз алкоголя и значительное повышение риска инсульта при частом и неумеренном употреблении алкогольных напитков [93, 106, 107, 111-116]. В последнем метаанализе 35 наблюдательных исследований, изучающих связь между

**Таблица 2. Рекомендации в отношении курабельных сосудистых факторов риска**

| Фактор риска | Рекомендация | Класс/уровень доказательности* |
|---|---|---|
| Артериальная гипертензия | Антигипертензивная терапия рекомендуется для профилактики повторного инсульта и других сосудистых событий у лиц, которые перенесли ишемический инсульт, по окончании острейшего периода | Класс I, уровень А |
| | Поскольку успешность такой терапии распространяется на лиц с анамнезом или без анамнеза артериальной гипертензии, эти рекомендации относятся ко всем пациентам с ишемическим инсультом или ТИА | Класс IIa, уровень В |
| | Абсолютные целевые уровни АД и степень его снижения являются неустановленными и должны быть индивидуализированы, но положительный эффект ассоциируется со средним снижением на 10/5 мм рт. ст., а нормальные уровни определяются как < 120/80 согласно JNC-7 | Класс IIa, уровень В |
| | Несколько видов модификации стиля жизни ассоциируется со снижением АД и должно включаться как часть всестороннего подхода к антигипертензивной терапии | Класс IIb, уровень С |
| | Оптимальные лекарственные режимы остаются неопределенными, тем не менее, доступные данные поддерживают использование диуретиков и комбинации диуретиков и ИАПФВыбор специфических лекарств и целей должен быть индивидуализирован на основе рассмотренных данных и соображений, а также особенностей пациента (например, окклюзионное цереброваскулярное экстракраниальное поражение, почечная недостаточность, заболевания сердца, сахарный диабет) | Класс I, уровень А |
| Сахарный диабет | Более строгий контроль артериального давления и липидов должен проводиться у пациентов с диабетом | Класс IIa, уровень В |
| | Все основные классы антигипертензивных средств применимы для контроля АД, но у большинства пациентов требуется назначение бол ее одного препарата ИАПФ и АРБ наиболее эффективны в плане замедления прогрессирования нефропатии и рекомендуются в качестве препаратов первого выбора у пациентов с диабетом | Класс I, уровень А |
| | Для снижения уровня микрососудистых осложнений у пациентов с диабетом и ишемическим инсультом или ТИА гликемия должна поддерживаться на уровне, близком к нормальному | Класс I, уровень А |
| | Целевой уровень Hb $A_{1c}$ должен быть ≤ 7% | Класс IIa, уровень В |
| Повышенный уровень холестерина | При ведении пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и повышенным уровнем холестерина, коморбидной ИБС или атеросклерозом необходимо придерживаться рекомендаций руководства NCEP III, которое включает модификацию образа жизни, диетические мероприятия и медикаментозные подходы | Класс I, уровень А |
| | Рекомендуются статины<br>Целевые уровни холестерина ЛПНП при ИБС или симптоматическом атеросклеротическом заболевании составляют < 100 мг/дл, для лиц очень высокого риска с множественными факторами риска – < 70 мг/дл | Класс I, уровень А |
| | Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА предположительно атеросклеротического происхождения, но без предшествующих показаний к терапии статинами (нормальный уровень холестерина, нет коморбидного заболевания коронарных артерий или признаков атеросклероза) рекомендовано лечение статинами с целью снижения риска сосудистых событий | Класс IIa, уровень В |
| | Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА и низким уровнем холестерина ЛПВП может быть показано лечение ниацином или гемфиброзилом | Класс IIb, уровень В |

Примечание: * объяснения классов и уровней доказательности см. в таблице №1.

алкоголем и инсультом (категории употребления алкоголя: 0, < 1, от 1 до 2, от 2 до 5, и >5 порций алкоголя в день, среднее его содержание в порции около 12 г или 15 мл) показано следующее. По сравнению с непьющими, те, кто употреблял >5 порций алкоголя в день, имели на 69% более высокий риск инсульта (ОР 1,69) [117]. Употребление < 1 порции алкоголя в день ассоциировалось со снижением риска (ОР 0,80); от 1 до 2 порций в день – со снижением риска на 0,72. Хотя в небольшом количестве исследований выявлена связь между употреблением алкоголя и повторным инсультом, частота последнего достоверно была повышена у пациентов с ишемическим инсультом, у которых до этого отмечалось значительное злоупотребление алкоголем (когорта Северного Манхеттена) [118]. Ни в одном из исследований не продемонстрировано, что уменьшение употребления алкоголя снижает риск повторного инсульта.

Механизм, по которому снижается риск ишемического инсульта при незначительном или умеренном употреблении алкоголя, может иметь отношение к увеличению липопротеидов высокой плотности [119, 120], снижению агрегации тромбоцитов [121, 122] и более низкой концентрации фибриногена в плазме [123, 124]. Увеличивающие риск инсульта механизмы у злоупотребляющих алкоголем включают вызванную алкоголем гипертензию, гиперкоагулянтные состояния, снижение церебрального кровотока и фибрилляцию предсердий (ФП) [106, 115, 125]. Кроме того, мозг при постоянном воздействии больших доз алкоголя более раним в связи с увеличением частоты обнаружения мозговой атрофии [126, 127].

Общеизвестно, что алкоголь вызывает зависимость, а алкоголизм является главной проблемой общественного здоровья. Рекомендуя пациенту изменение образа жизни с целью снижения риска повторного инсульта, необходимо принимать во внимание взаимоотношения между другими факторами риска и потреблением алкоголя. Первичная цель для вторичной профилактики инсульта состоит в том, чтобы исключить или уменьшить употребление алкоголя у злоупотребляющих им посредством допустимого наблюдения и методов постоянного напоминания, советов, как это предлагается в отчете Рабочей группы по профилактической помощи США 2004 года (US Preventive Services Task Force Update).

*Рекомендации*

*Пациенты с ишемическим инсультом или ТИА, злоупотребляющие алкоголем, должны прекратить или уменьшить его прием (класс I, уровень доказательности А). Малое или умеренное количество – не более двух доз в день для мужчин и одной дозы для небеременных женщин – могут быть приемлемы (класс IIb, уровень доказательности С) (табл. 3).*

### *F. Ожирение*

Ожирение (ИМТ > 30 кг/м$^2$) признано независимым фактором риска коронарной болезни сердца и преждевременной смерти [129-131]. Распространенность ожирения в Соединенных Штатах Америки драматически нарастает в последние десятилетия: по текущим оценкам экспертов, 63% мужчин и 55% женщин имеют лишний вес, 30% страдают ожирением [132, 133]. Среди лиц, утративших физическую трудоспособность (с инвалидностью) ожирение еще больше распространено [134].

Взаимосвязь ожирения, увеличения веса во взрослом возрасте и инсульта – сложная проблема. Ожирение тесно связано с несколькими главными факторами риска – гипертензией, сахарным диабетом и дислипидемией [135, 136]. Данные исследований, документирующих специфическое влияние ожирения на инсульт, в значительной степени варьируют [136-142]. У мужчин, по результатам исследования состояния здоровья врачей (Physicians' Health Study), выявлено, что увеличение индекса массы тела ассоциируется с устойчивым ростом частоты ишемического инсульта, независимо от влияния гипертензии, сахарного диабета и уровня холестерина [143]. Для женщин данные исследований противоречивы: в одних установлена позитивная связь [138], в других – не обнаружена [140-142].

Некоторые исследования показали, что абдоминальное ожирение в большей степени, чем общее, ассоциируется с риском инсульта [144, 145]. Клинически абдоминальное ожирение определяется, как объем талии >102 см (40 дюймов) у мужчин и 88 см (35 дюймов) у женщин. Временные тренды среди взрослого населения США показывают быстрое увеличение ожирения, особенно абдоминального [146]. Достоверная и независимая связь между

**Таблица 3. Рекомендации по модифицируемым поведенческим факторам риска**

| Фактор риска | Рекомендация | Класс/уровень доказательности* |
|---|---|---|
| Курение | Всем пациентам с ишемическим инсультом или ТИА, которые курили в предшествующий заболеванию год, необходимо настоятельно рекомендовать прекратить курение | Класс I, уровень С |
| | Избегать пассивного курения | Класс IIa, уровень С |
| | Советы, препараты никотина и медикаменты, способствующие отказу от курения, показали эффективность у курильщиков | Класс IIa, уровень В |
| Алкоголь | Пациенты с предшествующим ишемическим инсультом или ТИА, которые злоупотребляли алкоголем, должны прекратить или уменьшить его употребление | Класс I, уровень А |
| | Небольшое или умеренное употребление (≤ 2 условных порций алкоголя в день для мужчин и 1 порция для небеременных женщин) могут быть рассмотрены (обсуждены) | Класс IIb, уровень С |
| Ожирение | Снижение массы тела рекомендуется всем пациентам с ишемическим инсультом или ТИА, при этом целевые уровни составляют: индекс массы тела – от 18,5 до 24,9 кг/м$^2$, объем талии у женщин < 35 дюймов (1 дюйм = 2,51 см) и менее 40 у мужчин<br>Врачи должны поощрять контроль веса путем сбалансирования калорий, физической активности и поведенческих рекомендаций | Класс IIb, уровень С |
| Физическая активность | Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, которые способны увеличить физическую активность, по крайней мере, до умеренной 30-минутной, ее можно рассматривать как снижающую факторы риска и коморбидные состояния, увеличивающие вероятность повторного инсульта<br>При инвалидизации вследствие ишемического инсульта рекомендуется терапевтический режим физических упражнений под наблюдением врача | Класс IIb, уровень С |

Примечание: * объяснения класса и уровня доказательности см. в таблице №1.

абдоминальным ожирением и ишемическим инсультом обнаружена во всех расовых и этнических группах в исследовании, проведенном в Северном Манхеттене [144]. Сравнение первой квартили отношения объема талии к объему бедер с третьей и четвертой квартилью дало соотношение шансов 2,4 (95% ДИ, 1,5-3,9) и 3,0 (95% ДИ, 1,8-4,8) соответственно после приведения в соответствие с другими факторами риска и индексом массы тела.

Ни в одном из исследований не показано, что снижение веса приводит к уменьшению повторных инсультов. Снижение веса, тем не менее, достоверно понижает артериальное давление, гликемию натощак, уровень липидов плазмы и повышает физическую выносливость пациента [147]. Поскольку ожирение влияет на другие факторы риска, связанные с повторным инсультом, снижение массы тела и поддержание нормального веса являются высоко приоритетными. Богатая фруктами и овощами диета, такая как средиземноморская, способствует контролю веса и снижению риска инсульта, инфаркта миокарда и смерти [148, 149].

К рекомендациям по диете более адекватно адресуют документы Американской ассоциации сердца, включая Руководство по первичной профилактике инсульта (Primary Prevention of Ischemic Stroke), которое сейчас находится в стадии пересмотра [1, 150]

#### Рекомендации

*Снижение веса можно рекомендовать всем пациентам с ишемическим инсультом или ТИА и избыточным весом с целью поддержания индекса массы тела в пределах 18,5-24,9 кг/м$^2$ и объема талии < 88 см у женщин и < 102 см у мужчин (класс IIb, уровень доказательности C). Клиницисты должны поощрять контроль веса с помощью сбалансированного поступления калорий, физической активности и рекомендаций по образу жизни (табл. 3).*

### G. Физическая активность

В настоящее время имеются существенные доказательства в пользу того, что физическая активность оказывает благотворное влияние на множество факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта [16, 151-155]. В последнем обзоре исследований физической активности указано, что лица с умеренной или высокой активностью имеют более низкую частоту инсульта по сравнению с лицами с низкой активностью [154]. Умеренная активность способствовала снижению риска у мужчин и женщин на 20%, высокая – на 27%. Объяснением этому может служить то, что физическая активность формирует тенденцию к снижению АД и массы тела [151, 156], увеличивает вазодилатацию [157], улучшает толерантность к глюкозе [158, 159], укрепляет сердечно-сосудистою систему [130]. Благодаря модификации образа жизни и физическим упражнениям можно минимизировать потребность в более интенсивных медикаментозных вмешательствах и улучшить конечный результат лечения.

Несмотря на доказанную пользу активного образа жизни, сидячий образ жизни продолжает оставаться национальной тенденцией [160, 161]. Для пациентов с риском повторного инсульта или ТИА отсутствие активности затрудняет процесс восстановления и повышает риск повторного события. Поскольку инсульт часто приводит к инвалидизации [12], а неврологический дефицит ограничивает физическую активность [162], врач должен определить безопасный режим физических упражнений, позволяющих восстановить прединсультный уровень активности, а затем повышать его для предотвращения повторного инсульта. В нескольких исследованиях подтверждена роль аэробных и силовых упражнений для улучшения состояния сердечно-сосудистой системы после инсульта [162-165]. Разработанные программы физических терапевтических упражнений улучшают подвижность, координацию и выносливость пациентов [163]. Благотворный эффект продемонстрирован в различных этнических группах как у молодых, так и в более старших возрастных группах [166]. Поддержание физической активности, занятие физкультурой могут оптимизировать физические и функциональные возможности организма и снизить риск повторного инсульта. Рекомендации по влиянию физической активности на состояние пациентов, перенесших инсульт, рассматриваются и в научных документах AHA [157].

#### Рекомендации

*У пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, способных к увеличению физической активности, по крайней мере, к выполнению умеренно интенсивных физических упражнений в течение 30 минут (большинство дней) можно рассматривать в качестве средства снижения факторов риска и коморбидных состояний, которые увеличивают вероятность повторного инсульта (класс IIb, уровень доказательности C). При выраженной инвалидизации в результате ишемического инсульта рекомендуется режим терапевтических упражнений под наблюдением врача (табл. 3).*

## II. Интервенционные подходы к лечению пациентов с атеросклерозом крупных артерий

### A. Поражение экстракраниального отдела сонных артерий

В значительном числе рандомизированных исследований у пациентов с ТИА или инсультом и документированным каротидным стенозом сравнивали эффективность эндартерэктомии плюс медикаментозное лечение только с медикаментозной терапией. Для пациентов с симптоматическим атеросклеротическим каротидным стенозом >70%, согласно критериям NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), ценность каротидной эндартерэктомии (КЭ) была установлена по результатам трех больших проспективных рандомизированных испытаний: NASCET, ECST (European Carotid Surgery Trial) и кооперативной исследовательской программы по делам ветеранов (Veterans Affairs Cooperative Study Program) [167-169]. В каждом из исследований у симптоматических пациентов с ТИА или малым инсультом и высокой степенью каротидного стеноза показано впечатляющее снижение абсолютного и относительного рисков для рандомизированных в группу хирургического лечения.

Для пациентов с каротидным стенозом < 50% в этих исследованиях не обнаружено достоверного преимущества хирургического лечения, чем при медикаментозной терапии, например в исследованиях ECST при ипсилатеральном каротидном стенозе менее 50% [168] и NASCET [170]. Хотя специфически это преимущество и не относится к выводам этих исследований, пациенты с нестенозирующими изъязвленными бляшками в целом будут включаться в группу с уровнем стеноза каротид < 50% и не будут извлекать пользы от эндартерэктомии.

В отношении пациентов с симптоматическим каротидным стенозом средней степени (50-69%) остается некоторая неопределенность. Результаты исследований NASCET и ECST продемонстрировали менее впечатляющие успехи эндартерэктомии по сравнению с медикаментозным лечением [170,171]. По данным NASCET, 5-летниий риск фатального или нефатального ипсилатерального инсульта составил 22,2% в группе медикаментозного и 15,7% – хирургического лечения (P = 0,045) [170]. Снижение абсолютного и относительного рисков при оперативном вмешательстве было менее выраженным, чем у больных с выраженным стенозом каротид.

Различные коморбидные признаки влияли на соотношение пользы и риска при эндартерэктомии у пациентов с умеренным стенозом. Польза преобладала у лиц с более высокой степенью стеноза, в возрасте старше 75 лет, у мужчин, у пациентов с недавним инсультом (чем с ТИА), при наличии полушарных симптомов (чем при преходящей монокулярной слепоте) [170, 172]. Другие радиографические факторы, установленные как предикторы лучшего исхода, включали наличие интракраниального стеноза, отсутствие лейкоараиоза и коллатералей [170, 173, 174]. Различия по возрасту и полу, как и коморбидность, нужно принимать во внимание при выборе лечебной тактики у больных со стенозом средней степени (50-69%), поскольку абсолютный хирургический эффект менее выражен, чем при более высоких степенях стеноза. Анализ данных исследований эндартерэктомии показал, что раннее хирургическое вмешательство в сравнении с отсроченным ассоциируется с увеличением пользы. Польза от оперативного вмешательства была выше у мужчин, пациентов старше 75 лет и тех, кто рандомизирован в исследование (в период 2 недель после последнего ишемического события), и быстро падала при увеличении отсрочки процедуры [175].

Исследования, документировавшие эффективность эндартерэктомии, были проведены до начала широкого применения медикаментозной терапии, которая продемонстрировала снижение риска инсульта у пациентов с сосудистыми заболеваниями. Речь идет об использовании клопидогреля, дипиридамола с медленным высвобождением в комбинации с аспирином, статинами и более агрессивном контроле АД. В исследовании NASCET аспирин был рекомендован в качестве антитромботического агента, только 14,5% пациентов получали липидоснижающую терапию в начале исследования. В ходе исследования NASCET, хотя АД мониторировалось при визитах, не было четких рекомендаций для всех центров относительно алгоритма снижения АД, как не было и последовательного привлечения специалистов по лечению гипертензии во всех центрах. Влияет ли более агрессивная медикаментозная терапия на успех эндартерэктомии при лучшем уходе за больными по сравнению с только лучшим медицинским уходом предстоит еще установить, но, тем не менее, можно ожидать уменьшения частоты инсульта в обеих группах, ведущего к снижению абсолютного риска. Таким образом, пациенты с инсультом или ТИА, подвергшиеся хирургическим вмешательствам, также нуждаются в оптимальной медикаментозной терапии, как это предусмотрено другими рекомендациями, содержащимися в этом документе.

Хирургическое установление экстракраниально-интракраниальных анастомозов не показала какого-либо преимущества у пациентов с каротидной окклюзией или у имеющих сужение сонных артерий дистальнее бифуркации каротид [176]. Новые попытки использования более чувствительного изображения при отборе пациентов со значительными гемодинамическими нарушениями для рандомизированных контролируемых испытаний, посвященных методике шунтирования, в настоящее время находятся в стадии выполнения [177, 178].

Данные по баллонной ангиопластике и стентированию каротидных артерий (СКА) у симптоматических пациентов со стенозами внутренних сонных артерий в плане профилактики инсульта содержат главным образом, разрозненные результаты рандомизированных контролируемых мультицентровых исследований по сравнению эндартерэктомии и СКА, которых еще существует очень мало [179-181]. В исследовании Wallstent Trial рандомизированы 219 симптоматических пациентов со стенозом (60-90%) для эндартерэктомии или СКА. Стентирование выполнено без дистальной защиты или принятой в настоящее время антитромбоцитарной профилактики. Дизайн исследования допускал участие операторов с ограниченным опытом. Риск периоперативного инсульта или смерти составил 4,5% при эндартерэктомии и 12,1% – при СКА, риск большого инсульта или смерти в течение года – 0,9% при эндартерэктомии и 3,7% – при СКА. Исследование было досрочно прекращено в связи с неудовлетворительными результатами процедуры СКА [182].

В исследовании по транслюминальной ангиопластике сонных и позвоночных артерий CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) сравнивали ангиопластику с хирургическим лечением, в нем приняли участие 504 пациента с симптоматикой каротидного поражения, из которых только 26% получили стенты [183]. Главные конечные события в течение 30 дней не отличались в группах эндоваскулярного и хирургического лечения, 30-дневный риск инсульта или смерти составил 10 и 9,9% соответственно. Несмотря на повышенный риск развития тяжелого ипсилатерального каротидного стеноза в эндоваскулярной группе в течение года, существенной разницы в частоте ипсилатерального инсульта вплоть до трех лет наблюдения после рандомизации не обнаружено.

В исследовании SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) было рандомизировано 334 пациента в группы эндартерэктомии или стентирования (с использованием устройства защиты от эмболии), из них только 30% пациентов были симптоматическими. Квалифицированные операторы имели частоту периоперационной заболеваемости и смертности 4%. Первичные конечные точки исследования (кумулятивная частота смерти, инсульта или инфаркта миокарда в течение 30 дней после интервенции или смерть, или ипсилатеральный инсульт в период между 31 днем и 1 годом) обнаружены у 20 пациентов после стентирования и у 32 пациентов с эндартерэктомией (30-дневный риск, 5,8% против 12,6%; P = 0,004) [184]. Преимущества, главным образом, заключались в более низком риске инфаркта миокарда при стентировании по сравнению с высоким хирургическим риском в случае эндартерэктомии.

Национальный институт неврологических заболеваний и инсульта (NINDS) начал новое исследование CREST (Carotid Revascularization With Endarterectomy or Stent), в котором сравнивается эффективность эндартерэктомии и

СКА у пациентов с тяжелым симптоматическим стенозом (70%, по данным ультрасонографии, или 50%, по ангиографическим критериям исследования NASCET). Главная цель исследования состоит в том, чтобы сравнить эффективность СКА и эндартерэктомии в профилактике инсульта на протяжении 4 лет наблюдения. Рандомизированные исследования в настоящее время проводятся в странах Европы и Австралии.

СКА используют у избранных пациентов, у которых стеноз трудно доступен хирургически, имеется повышенный хирургический риск или существуют другие специфические обстоятельства, такие как вызванные облучением стенозы или рестенозы после эндартерэктомии. СКА также применяют в отдельных случаях после артериальной диссекции, мышечно-фиброзной дисплазии или артериита Такаяши. Необходимы более определенные доказательства для того, чтобы защищать широкое распространение ангиопластики плюс стентирование, как рутинных методов, у пациентов с экстракраниальным каротидным стенозом.

#### Рекомендации

*1. Пациентам с недавней ТИА или ишемическим инсультом в течение 6 месяцев и ипсилатеральным тяжелым (70-99%) стенозом сонной артерии каротидную эндартерэктомию рекомендуется выполнять хирургу, у которого уровень периоперативных осложнений (смертность и заболеваемость) < 6% (класс I, уровень доказательности А). Пациентам с недавней ТИА или ипсилатеральным ишемическим инсультом и ипсилатеральным умеренным каротидным стенозом (50-69%) выполняют каротидную эндартерэктомию в зависимости от специфических факторов, присущих пациенту, таких как возраст, пол, сопутствующие заболевания, тяжесть инициальных симптомов (класс I, уровень доказательности А). Если степень стеноза < 50%, то показаний к эндартерэктомии нет (класс III, уровень доказательности А) (табл. 4).*

*2. Если эндартерэктомия показана пациенту с ТИА или инсультом, проведение хирургического вмешательства в течение 2 недель предпочтительнее, чем его отсрочка (класс IIа, уровень доказательности В).*

*3. У пациентов с тяжелым симптоматическим стенозом (>70%) при затрудненном хирургическом доступе и повышенном риске хирургического вмешательства или других специфических обстоятельств, таких как радиационные стенозы или рестенозы после эндартерэктомии, внутрисосудистая каротидная ангиопластика, стентирование не менее эффективно, чем эндартерэктомия (класс IIb, уровень доказательности В). Такая процедура уместна, когда она выполняется оператором с установленной частотой периоперационной заболеваемости и смертности от 4 до 6%, подобно тем, что наблюдались в исследованиях по эндартерэктомии или ангиопластике (класс IIа, уровень доказательности В).*

*4. Для пациентов с симптоматической каротидной окклюзией хирургическое экстраинтракраниальное шунтирование сонных артерий как рутинное не рекомендовано (класс III, уровень доказательности А).*

### В. Поражение экстракраниальных отделов вертебробазиллярной системы

Процедура реваскуляризации может быть выполнена у пациентов с экстракраниальным стенозом позвоночных артерий, у которых возникают повторные вертебробазиллярные ТИА или инсульты, несмотря на проводимую медикаментозную терапию. Атеросклеротические бляшки и в позвоночных, и в сонных артериях, представляющие концентрическое, гладкое, фиброзное поражение стенки без изъязвления, поддаются эндоваскулярной терапии, которая предполагает направление от простой ангиопластики к стентированию для избежания повторной извитости сосуда и рестеноза [185, 186]. Ретроспективный анализ случаев показал, что процедуру можно выполнять с высокой степенью технического успеха [187-190]. Данные долгосрочного наблюдения ограничены, поэтому необходимо проведение дальнейших рандомизированных исследований для того, чтобы более точно давать рекомендации по лечению патологии в подобных случаях.

#### Рекомендации

*Эндоваскулярное лечение пациентов с симптоматическими экстракраниальными стенозами позвоночных артерий обсуждается в том случае, когда есть симптомы, несмотря на проводимое медикаментозное лечение антитромботическими препаратами, статинами и применение другой терапии, направленной на факторы риска (класс IIb, уровень доказательности С) (табл. 4).*

### С. Интракраниальный атеросклероз

Данные проспективных исследований показывают, что пациенты с симптоматическим атеросклеротическим поражением интракраниальных артерий имеют относительно высокий риск повторных инсультов. В исследовании по шунтированию внутренней и наружной сонных артерий было рандомизировано 352 больных с атеросклеротическим поражением внутренней сонной артерии в группы хирургического шунтирования либо принимающих аспирин [191]. Медикаментозно леченных пациентов наблюдали в среднем в течение 42 месяцев, общая частота инсультов составила 9,5%, ипсилатерального инсульта – 7,8%. В исследовании WASID (The Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) принимали участие 569 пациентов с симптоматическим интракраниальным стенозом, которые соответственно были рандомизированы в группы приема аспирина и варфарина [192]. Это исследование было остановлено по соображениям безопасности пациентов, оно показало отсутствие достоверных различий между группами в отношении первичных конечных точек (ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние и неинсультная сосудистая смерть). Результаты исследования ретроспективно показали, что у пациентов с симптоматическим интракраниальным стенозом, прекративших антитромбоцитарную терапию, была большая вероятность развития повторного инсульта [193].

Интракраниальная ангиопластика и/или стентирование обеспечивают возможность быстрого улучшения мозгового кровотока. В одноцентровом исследовании показано, что эта процедура может быть выполнена с высокой степенью технической успешности [194-198]. Подобные исследования выполняли у пациентов, имеющих гемодинамически значимые интракраниальные стенозы и симптоматику, несмотря на медикаментозную терапию. Длительность наблюдения еще недостаточна, но доступные сегодня данные говорят о вероятности того, что ангиопластика может более улучшить естественное течение заболевания, чем медикаментозная терапия [194].

Неясно, отдавать ли предпочтение стентированию или ангиопластике, учитывая долгосрочные клинические или ангиографические исходы. В проспективном исследовании SSYLVIA (Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries), в котором оценивалось стентирование в смешанной группе пациентов с интракраниальным и/или экстракраниальным поражением, получены такие результаты. В этом корпоративно спонсируемом, мультицентровом нерандомизированном проспективном исследовании оценивали 1 стент для лечения стеноза позвоночной или интракраниальной части сонной артерии [199], 43 интракраниальные артерии (70,5%) и 18 экстракраниальных позвоночные артерий (29,5%) были пролечены таким образом. Успешная постановка стента осуществлена в 58 из 61 случая (95%); 30-дневная частота инсульта составила 6,6% при отсутствии смертности; 4 из 55 пациентов (7,3%) имели инсульт позднее 30 дней, 1 из которых был у пациента, которому стентирование не проводили. Повторный стеноз > 50% в течение 6 месяцев развился в 12 из 37 интракраниальных артерий (32,4%) и в 6 из 14 экстракраниальных позвоночных артерий (42,9%); 7 повторных стенозов дали симптоматику (39%). Несмотря на то, что несколько различных типов стентов разрешены к использованию FDA (Food and Drug Administration) у пациентов с артериальными стенозами, необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы определить, имеют ли эти процедуры краткосрочную и долгосрочную эффективность.

### *Рекомендации*

*У пациентов с гемодинамически значимым интракраниальным стенозом, у которых имеется симптоматика, несмотря на медикаментозную терапию (антитромбоцитарные препараты, статины и иную терапию, направленную на факторы риска), полезность эндоваскулярной терапии (ангиопластика и/или установка стентов) не определена и предполагается как исследовательская (класс IIb, уровень доказательности С) (табл. 4).*

## III. Медикаментозное лечение пациентов с кардиогенной эмболией

Кардиогенная церебральная эмболия является следствием разнообразных заболеваний сердца, она ответственна приблизительно за 20% ишемических инсультов. Примерно в половине случаев в анамнезе имеются неклапанная фибрилляция предсердий, клапанные поражения сердца – в 25%, сведения о пристеночных тромбах левого желудочка – почти в трети случаев; 60% эмболов, происходящих из левого желудочка, ассоциируются с острым инфарктом миокарда [200]. Внутриполостное тромбообразование наблюдается почти у трети пациентов в первые 2 недели после переднего инфаркта миокарда и у еще большей части больных с обширным инфарктом, захватывающим верхушку левого желудочка [201]. Вентрикулярные тромбы также характерны для пациентов с хронической желудочковой дисфункцией в результате коронарного поражения, гипертензии или других форм дилатационной кардиомиопатии. Более 4 млн американцев страдают хронической недостаточностью кровообращения, которая увеличивает риск инсульта в 2-3 раза, отвечая приблизительно за 10% событий [202].

В целом, пациенты с заболеваниями сердца и наличием инсульта обладают повышенным риском повторного церебрального события. Поскольку довольно часто трудно определить точные механизмы этого, выбор ингибиторов тромбоцитов или антикоагулянтов затруднителен.

**Таблица 4. Рекомендации по интервенционным подходам у пациентов с инсультом, вызванным атеросклеротическим поражением крупных сосудов**

| Фактор риска | Рекомендация | Класс/уровень доказательности* |
|---|---|---|
| Заболевание экстракраниальных артерий | Пациентам с недавней ТИА или ишемическим инсультом в течение 6 месяцев и ипсилатеральным тяжелым (от 70 до 99%) стенозом сонной артерии рекомендуется выполнение процедуры хирургом с показателями периоперационных осложнений (смертность и другие осложнения) < 6% | Класс I, уровень А |
| | Пациентам с недавней ТИА или ишемическим инсультом в течение 6 месяцев и ипсилатеральным умеренным (от 50 до 69%) стенозом сонной артерии рекомендуется каротидная эндартерэктомия с учетом специфических для пациента факторов, таких как возраст, пол, сопутствующие заболевания и тяжесть исходных симптомов | Класс I, уровень А |
| | При степени стеноза < 50% операция не показана | Класс III, уровень А |
| | При показаниях к каротидной эндартерэктомии хирургическое вмешательство предпочтительнее проводить в течение 2 недель | Класс IIa, уровень В |
| | У пациентов с симптоматическим тяжелым стенозом (>70%) при затрудненном хирургическом доступе, наличии повышенного хирургического риска или при других обстоятельствах (вызванных облучением стенозе или рестенозе после эндартерэктомии) стентирование не менее эффективно и может рассматриваться в качестве варианта лечения | Класс IIb, уровень В |
| | Стентирование обосновано, если оно выполняется оператором с установленным уровнем перипроцедурных осложнений от 4 до 6%, подобно тому, как это наблюдалось во время исследований эффективности эндартерэктомии и стентирования | Класс IIa, уровень В |
| | Для пациентов с симптоматической окклюзией сонных артерий шунтирование – анастомоз внутренней и наружной сонных артерий в рутинной практике не рекомендован | Класс III, уровень А |
| Заболевания экстракраниального отдела вертебробазиллярной системы | Эндоваскулярное лечение пациентов с симптоматическим экстракраниальным вертебральным стенозом может рассматриваться в случае, когда сохраняются симптомы, несмотря на медикаментозную терапию (антитромботическими препаратами, статинами) и иную терапию, направленную на факторы риска | Класс IIb, уровень С |
| Интракраниальное поражение артерий | Полезность эндоваскулярной терапии (ангиопластики и/или стентирования) не установлена для пациентов с гемодинамически достоверным интракраниальным стенозом, у которых сохраняется симптоматика, несмотря на медикаментозную терапию (антитромбоцитарными препаратами, статинами) и другую терапию, направленную на факторы риска; предполагается дальнейшее изучение вопроса | Класс IIb, уровень С |

Примечание: * объяснения классов и уровней доказательности см. в таблице №1.

Пациенты с ишемическим инсультом и имеющие источники кардиогенного эмболизма высокого риска для предотвращения повторного инсульта должны получать антикоагулянты.

При планировании лечения пациента с ишемическим инсультом или ТИА, имеющего сопутствующие кардиологические заболевания, можно обратиться к другим рекомендациям АНА по ведению больных с заболеваниями сердца [203-208].

*А. Фибрилляция предсердий (ФП)*

И персистирующая, и пароксизмальная ФП – потенциальный предиктор первичного или повторного инсульта. Более чем 75 тыс. случаев инсульта ежегодно обусловлено ФП, которой страдают сегодня более 2 млн американцев, частота ее увеличивается с возрастом и является ведущей формой сердечной аритмии у лиц пожилого возраста. Результаты клинических испытаний показывают, что возраст, недавно возникшая сердечная недостаточность, гипертензия, сахарный диабет и предшествующая тромбоэмболия определяют высокий риск в отношении артериальной тромбоэмболии среди пациентов с ФП. Дисфункция левого желудочка, размер левого предсердия, кальцификация митрального кольца, спонтанное эхоконтрастирование и тромбоз левого предсердия, определяемые при эхокардиографии, также считаются предикторами повышенного риска тромбоэмболии. В целом, пациенты с предшествующим инсультом или ТИА имеют высокий риск инсульта (ОР 2,5).

В многочисленных клинических испытаниях продемонстрирован превосходный терапевтический эффект варфарина в сравнении с плацебо в профилактике тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной ФП. Данные пяти испытаний по первичной профилактике с использованием варфарина уже опубликованы [209]. Эффективность варфарина достоверно продемонстрирована во всех исследованиях при общем снижении относительного риска на 68% (95% ДИ, 50-79) и абсолютным снижении ежегодной частоты инсульта с 4,5% в группе контроля до 1,4% у пациентов, которые получали варфарин. Это абсолютное снижение показывает, что 31 случай ишемического инсульта предотвращается каждый год из 1000 леченных пациентов. Использование варфарина продемонстрировало относительную безопасность и ежегодную частоту больших кровотечений – 1,3% в сравнении с 1% при приеме плацебо или аспирина.

Оптимальная интенсивность пероральной антикоагуляции для профилактики инсульта у пациентов с ФП – от 2,0 до 3,0. Результаты большого исследования случай-контроль [210] и двух рандомизированных контролированных испытаний [211, 212] предполагают, что эффективность оральной антикоагуляции достоверно снижается, если международное нормализованное отношение (МНО) менее 2,0. К сожалению, достаточно значительный процент пациентов с ФП имеют субтерапевтические уровни антикоагуляции и поэтому неадекватно защищены от инсульта.

Доказательства в поддержку эффективности аспирина, очевидно, слабее, чем в пользу варфарина. Анализ данных трех испытаний показал оценочное снижение относительного риска на 21% в сравнении с плацебо (95% ДИ, 0-38). В настоящий момент данные разбросаны в отношении эффективности альтернативных антитромбоцитарных препаратов для профилактики инсульта у пациентов с ФП, имеющих аллергию на аспирин [213]. В продолжающемся исследовании ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) оцениваются безопасность и эффективность комбинации клопидогреля и аспирина у пациентов с ФП.

Превосходящая аспирин эффективность антикоагуляции для профилактики инсульта у пациентов с ФП и недавним ТИА или малым инсультом продемонстрирована в Европейском исследовании фибрилляции предсердий [214]. Несмотря на существование очевидных противопоказаний, для пациентов с ФП и недавним ТИА или инсультом, длительная антикоагулянтная терапия предпочтительней, чем антитромбоцитарная. Не существует доказательств, что комбинация антикоагулянтных и антитромбоцитарных агентов уменьшает риск инсульта эффективнее, чем только антикоагулянтная терапия.

Узкие терапевтические границы варфарина в сочетании с многочисленными его взаимодействиями с пищевыми продуктами и лекарствами требуют тщательного контроля (МНО) и корректировки дозы. Существует необходимость в альтернативной терапии, которая удобнее в использовании.

Ксимелагатран – прямой ингибитор тромбина для перорального применения, имеющий стабильную фармакокинетику, независимую от системы цитохрома Р450, а также низкий потенциал взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарствами. В двух больших исследованиях – SPORTIF-III и -V (Stroke Prevention Using the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients With Atrial Fibrillation) [215] – сравнивали ксимелагатран с дозорегулируемым варфарином (МНО 2-3) у пациентов высокого риска с ФП. В исследование были включены 7 329 пациентов, ксимелагатран применяли в фиксированной дозе 36 мг дважды в день без мониторинга коагуляции. SPORTIF-III – открытое исследование, в нем приняли участие 3 407 пациентов из 23 стран Европы, Азии и Австралии. SPORTIF-V – двойное слепое исследование, во всем остальном его дизайн подобен дизайну предыдущего исследования. В нем участвовали 3 922 пациента из Северной Америки. Около 25% пациентов в этих испытаниях имели в анамнезе инсульт или ТИА. В обоих исследованиях ксимелагатран не уступал варфарину по эффективности, его применение сопровождалось меньшей частотой кровотечений. Частота первичных событий в этих исследованиях (ишемических, геморрагических инсультов и системных эмболических событий) составляла 1,62% в год при приеме ксимелагатрана и 1,65% – варфарина (разница, -0,03; 95% ДИ, – 0,50-0,44; P = 0,94) в расчете на 11 346 пациенто-лет (среднее – 18,5 месяцев). Частота первичных исходов у пациентов с предшествовавшим инсультом составила 2,83% в год при использовании ксимелагатрана (n = 786) и 3,27% в год – варфарина (n = 753; P = 0,63). Достоверной разницы в частоте геморрагических инсультов, фатальных кровотечений или других больших кровотечений не продемонстрировано, но комбинированная частота больших и малых кровотечений была достоверно ниже при применении ксимелагатрана (31,7% против 38,7% в год; P < 0,0001). Транзиторное повышение сывороточной аланинаминотрансферазы (обычно в течение первых 6 месяцев) более чем в 3 раза отмечено у примерно 6% пациентов, принимавших ксимелагатран.

Результаты исследований SPORTIF-III и -V предоставили доказательства того, что ксимелагатран в дозе 36 мг дважды в день практически эквивалентен варфарину в адекватно подобранной и контролируемой дозе, обеспечивающей уровень МНО от 2,0 до 3,0. Поскольку препарат не нуждается в мониторировании антикоагуляции или регулировании дозы, он был разработан как более удобный в применении, чем варфарин, хотя необходимость в мониторировании печеночных ферментов может уменьшить эти преимущества. В период создания данного руководства FDA и соответствующие европейские регуляторные органы еще не одобрили применения ксимелагатрана, тем не менее, он не был исключен из рекомендаций.

Доступные сегодня данные не показывают преимущественной эффективности ургентного применения антикоагулянтов по сравнению с антитромбоцитарными агентами в ситуации кардиоэмболического инсульта [18]. Необходимо проведение исследований для того, чтобы прояснить вопрос, имеются ли группы пациентов, обладающие повышенным риском повторной эмболии, которые могли бы получить эффект от ургентной антикоагуляции.

Доступных данных сегодня нет и относительно вопроса о том, когда начинать антикоагуляцию у пациентов с ФП после инсульта или ТИА. В Европейском испытании EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) [214] пероральные антикоагулянты назначали в течение 14 дней от начала симптомов примерно половине пациентов. Больные с ФП в этом исследовании перенесли малый инсульт или ТИА. Мы рекомендуем начинать пероральную антикоагулянтную терапию в течение 2 недель после инсульта или ТИА, однако для пациентов с большим инфарктом или неконтролируемой гипертензией дальнейшая отсрочка может быть целесообразной.

Для пациентов с ФП и ишемическим инсультом или ТИА, несмотря на наличие терапевтической антикоагуляции, нет данных, показывающих, что либо увеличение интенсивности антикоагуляции, либо добавление антитромбоцитарных препаратов обеспечивает дополнительную защиту от последующих ишемических событий. Более того, обе стратегии связаны с увеличением риска кровотечений.

Приблизительно у трети пациентов с ФП и ишемическим инсультом обнаруживаются и другие причины инсульта, например, каротидные стенозы. Для этих пациентов терапевтические решения должны основываться на предположении о более вероятной природе инсульта. Во многих случаях целесообразно начинать прием антикоагулянтов в связи с наличием ФП, а также назначать дополнительную терапию (например, каротидную эндартерэктомию).

#### *Рекомендации*

*1. Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и персистирующей или пароксизмальной (интермиттирующей) фибрилляцией предсердий рекомендуется антикоагулянтная терапия с подобранными дозами варфарина (целевое МНО 2,5; колебания в пределах от 2,0 до 3,0) (класс I, уровень доказательности А) (табл. 5).*

*2. Для пациентов, которые не могут принимать пероральные антикоагулянты, рекомендуется аспирин в дозе 325 мг в день (класс I, уровень доказательности А).*

### *B. Острый инфаркт миокарда и тромбы левого желудочка*

Инсульт или системный эмболизм нечасто наблюдаются при неосложненном инфаркте миокарда (ИМ), но встречается у 12% пациентов с острым ИМ, осложненным тромбозом левого желудочка. Частота выше при переднем инфаркте, чем при нижнем, и может достигать 20% при обширном передне-верхушечном инфаркте [216]. Вероятность эмболии более высока в течение периода активного образования тромба в первые 1-3 месяца, хотя ее риск остается значительным даже вне острой фазы у пациентов с продолжающейся миокардиальной дисфункцией, сердечной недостаточностью или фибрилляцией предсердий. Тромбы остаются эхокардиографически очевидными спустя год после ИМ у трети пациентов, у которых он был диагностирован, первоначально признаки тромба персистируют в течение 2 лет примерно у четверти больных; относительно немногие из этих персистирующих тромбов связаны с поздними эмболическими событиями. Параллельное использование аспирина и пероральных антикоагулянтов основано на рекомендациях ACC/AHA для пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST [206].

#### *Рекомендации*

*1. Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, вызванным острым инфарктом миокарда, при котором пристеночный тромб левого желудочка идентифицирован методом эхокардиографии или другими визуализационными методами, целесообразна пероральная антикоагуляция (целевой уровень МНО – от 2,0 до 3,0) продолжительностью, по крайней мере, от 3 месяцев до года (класс IIа, уровень доказательности В).*

*2. При ишемическом заболевании коронарных артерий аспирин должен применяться одновременно с пероральной антикоагулянтной терапией в дозах до 162 мг в день (класс IIа, уровень доказательности А).*

### *C. Кардиомиопатия*

Когда систолическая функция левого желудочка нарушена, сниженный ударный объем создает условия относительного стаза в полости левого желудочка. Это может активировать коагуляционный процесс и повышать риск тромбоэмболических событий. Причиной кардиомиопатии могут быть как ишемия или инфаркт вследствие поражения коронарных артерий, так и неишемические процессы как результат генетических или приобретенных дефектов структуры клеток миокарда или его метаболизма. Хотя не установлено связи частоты инсульта со степенью тяжести сердечной недостаточности, однако в двух больших исследованиях обнаружено, что частота инсульта находится в обратной зависимости от величины фракции выброса [217, 218]. В исследовании SAVE (Survival and Ventricular Enlargement study) [217, 218] у пациентов с фракцией выброса от 29 до 35% (среднее – 32%) частота инсульта составляла 0,8% в год; при фракции выброса 28% (среднее – 23%) – 1,7% в год. Отмечено увеличение риска инсульта на 18% в соответствии с каждым 5% падением фракции выброса. Эти данные применимы, главным образом, у мужчин, которые составляли более 80% участников исследования. Ретроспективный анализ данных исследования SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [51], которое исключало пациентов с фибрилляцией предсердий, показал повышение риска тромбоэмболических событий на 58% в соответствии со снижением фракции выброса на каждые 10% среди женщин ($P = 0,01$). Достоверного увеличения риска инсульта у мужчин не обнаружено.

У пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией частота появления инсульта такая же, как и при кардиомиопатии, вызванной ишемической болезнью сердца. Согласно оценкам экспертов, 72 тыс. первичных случаев инсульта в год связаны с систолической дисфункцией левого желудочка, 5-летняя частота повторного инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью превышает 45% [118]. Варфарин иногда назначают для предотвращения кардиоэмболических событий у пациентов с кардиомиопатией, но пока нет рандомизированных клинических испытаний, которые бы продемонстрировали эффективность антикоагулянтной терапии в подобных ситуациях, поэтому относительно применения варфарина у пациентов с сердечной недостаточностью или сниженной фракции выброса левого желудочка существуют противоречивые мнения [219, 220]. В этом направлении начато несколько исследований [221-223]. Первоначальные показатели исследования WASH (Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure) продемонстрировали возможность достижения цели и дизайна большого исследования с конечными точками [217]. Исследование показало отсутствие достоверных различий в исходах (смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт) в группах, в которые были рандомизированы 26, 32 и 26% пациентов соответственно, при терапии без антитромботических препаратов, аспирина и варфарина. Исследование WATCH (Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure Trial) было разработано с целью, чтобы показать эффективность антитромботических стратегий у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью и синусовым ритмом, имеющих фракцию выброса 35% [218]. Пациенты были рандомизированы в группу открытой терапии варфарином (целевой МНО 2,5-3,0) и в группу с двойным слепым назначением либо аспирина (162 мг), либо клопидогреля (75 мг). Исследование приостановлено досрочно в результате недобора пациентов (рекрутировано 1 587 больных из 4 500 запланированных), поэтому результаты его не достигли нужной статистической силы.

В двух исследованиях [224, 225], в которых принимали участие 4 618 пациентов с инфарктом миокарда, обнаружено, что варфарин (МНО 2,8-4,8) уменьшал риск инсульта в сравнении с плацебо на 55% [224] и 40% [225] в

**Таблица 5. Рекомендации для пациентов с кардиоэмболическим типом инсульта**

| Фактор риска | Рекомендация | Класс/уровень доказательности* |
|---|---|---|
| Фибрилляция предсердий | Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и персистирующей или пароксизмальной (интермиттирующей) фибрилляцией предсердий рекомендуется антикоагулянтная терапия подобранными дозами варфарина (целевое МНО 2,5; колебания в пределах от 2,0 до 3,0) | Класс I, уровень А |
| | Для пациентов, которые не могут применять пероральные антикоагулянты, рекомендуется аспирин в суточной дозе 325 мг | Класс I, уровень А |
| Острый инфаркт миокарда или тромб левого желудочка | Для пациентов с ишемическим инсультом, вызванным острым инфарктом миокарда, у которых обнаружен муральный тромб в левом желудочке при эхокардиографии или при ином визуализационном исследовании сердца, целесообразна пероральная антикоагулянтная терапия с целевым уровнем МНО от 2,0 до 3,0, по крайней мере, от 3 месяцев до года | Класс IIa, уровень В |
| | Аспирин должен использоваться у пациентов с ишемией и стенозирующим поражением сонных артерий на фоне антикоагулянтной терапии в дозе до 162 мг в день, предпочтительно в кишечно-растворимой форме | Класс IIa, уровень А |
| Кардиомиопатия | Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА, у которых имеется дилатационная кардиомиопатия, можно рекомендовать либо терапию варфарином (МНО 2,0-3,0), либо антитромбоцитарными препаратами для предотвращения повторных событий | Класс IIb, уровень С |
| **Клапанные заболевания сердца**<br>Ревматическое поражение митрального клапана | Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, у которых выявлено ревматическое поражение митрального клапана с наличием ФП или без нее целесообразна длительная терапия варфарином с целевым уровнем МНО около 2,5 (диапазон 2,0-3,0) | Класс IIa, уровень С |
| | Антитромбоцитарные препараты не должны добавляться к варфарину в избежание дополнительного риска кровоточивости | Класс III, уровень С |
| | Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА и ревматическим поражением митрального клапана, с наличием ФП или без нее, имеющим повторную эмболию, несмотря на терапию варфарином, предполагается добавление аспирина в дозе 81 мг в день | Класс IIa, уровень С |
| Пролапс митрального клапана | У пациентов с пролапсом митрального клапана, у которых развился ишемический инсульт или ТИА, целесообразна длительная антитромбоцитарная терапия | Класс IIa, уровень С |
| Кальцификация клапанного кольца | Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА с неподтвержденной кальцификацией клапанного кольца рекомендуется антитромбоцитарная терапия | Класс IIb, уровень С |
| | Пациентам с митральной регургитацией вследствие кальцификации клапанного кольца и без ФП можно рекомендовать терапию либо антиагрегантами, либо варфарином | Класс IIb, уровень С |
| Поражение аортальных клапанов | Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА и поражением аортальных клапанов без ФП рекомендуется терапия антиагрегантными препаратами | Класс IIa, уровень С |
| Искусственные клапаны сердца | Пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, которым поставлены современные механические искусственные клапаны сердца, рекомендуются пероральные антикоагулянты с целевым уровнем МНО 3,0 (диапазон 2,5-3,5) | Класс I, уровень В |
| | Пациентам с искусственными клапанами сердца, у которых развивается ишемический инсульт или системная эмболия, несмотря на адекватную терапию пероральными антикоагулянтами, целесообразно добавление аспирина от 75 до 100 мг в день с поддержанием целевого МНО на уровне 3,0 (диапазон 2,5-3,5) | Класс IIa, уровень В |
| | У пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, у которых установлены биоискусственные клапаны сердца, не имеющих других источников эмболии, можно рассматривать применение антикоагулянтной терапии варфарином (МНО 2,0-3,0) | Класс IIb, уровень С |

Примечание: * объяснения классов и уровней доказательности см. в таблице №1.

течение 37 месяцев наблюдения. В исследовании SAVE и варфарин, и аспирин (принимаемые отдельно) ассоциировались с более низким риском инсульта, чем при отсутствии антитромботической терапии [218]. Варфарин дает подобный эффект и в отношении снижения частоты инсульта у пациентов с неишемической кардиомиопатией и у больных с ишемической болезнью сердца [226]. Аспирин уменьшает частоту инсульта на 20% [227]. Антитромбоцитарная терапия для предотвращения инсульта включает аспирин (50-325 мг в день), комбинацию аспирина (25 мг дважды в день) и дипиридамола с медленным высвобождением (200 мг дважды в день) и клопидогрель (75 мг в день).

В продолжающемся исследовании WARCEF (Warfarin Versus Aspirin for Reduced Cardiac Ejection Fraction) изучаются первичные конечные точки инсульт и смерть, включены пациенты как с предшествующим инсультом, так и без него. Это исследование не имеет достаточной статистической мощности для определения, оказывает ли варфарин воздействие на снижение риска инсульта, тем не менее, объединение результатов с подобными результатами других исследований может дать возможность прояснить этот вопрос. Несмотря на риск геморрагий, сопровождающий длительную антикоагулянтную терапию, ретроспективный анализ данных предполагает, что варфарин может снижать смертность и частоту как первичного, так и повторного ишемического инсульта у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка.

### Рекомендации

*У пациентов с ишемическим инсультом, страдающих дилатационной кардиомиопатией, с целью профилактики повторных событий можно рассматривать либо терапию варфарином (МНО 2,0-3,0), либо антитромбоцитарными препаратами (класс IIb, уровень доказательности С) (табл. 5).*

### D. Клапанные поражения сердца

Антитромботическая терапия может уменьшить, но не исключает вероятности развития инсульта или системного эмболизма у пациентов с клапанным поражением сердца. Как во всех случаях, когда применяется антитромботическая терапия, риск тромбоэмболии при различных формах врожденных клапанных поражений сердца и у пациентов с механическими или биологическими протезами клапанов должен быть уравновешен риском кровотечения. Поскольку частота и постоянные последствия тромбоэмболических событий обычно больше, чем исходы геморрагических осложнений, рекомендуется антикоагулянтная терапия, особенно, когда эти состояния связаны с фибрилляцией предсердий [228].

*1. Ревматические поражения митрального клапана.* Повторный эмболизм встречается у 30-65% пациентов с ревматическим поражением митрального клапана, имеющих в анамнезе предшествующее эмболическое событие [229-232], от 60 до 65% этих событий развиваются в течение первого года [229, 230], большинство – в течение 6 месяцев. Представляется, что пластика митрального клапана не устраняет риска тромбоэмболизма [233, 234], поэтому успешная процедура не отменяет необходимости в антикоагулянтной терапии у пациентов, нуждающихся в длительном приеме этих препаратов перед операцией. Хотя это и не исследовано в рандомизированных испытаниях, но многочисленные наблюдательные исследования показывают, что длительная антикоагулянтная терапия эффективно снижает риск системного эмболизма у пациентов с ревматическим поражением митрального клапана [235-238], а у пациентов, имеющих предсердный тромб, идентифицированный посредством трансэзофагеальной эхокардиографии, показала результативность в отношении исчезновения тромбов левого предсердия [239]. Меньший размер тромба и более низкий функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – независимые предикторы рассасывания тромба [239]. Рекомендации ACC/AHA сегодня доступны для ведения пациентов с поражением сердечных клапанов [240].

### Рекомендации

*1. Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, у которых имеется ревматическое поражение клапанов сердца, с наличием фибрилляции предсердий или без нее, целесообразна длительная терапия варфарином с целевым МНО около 2,5 (диапазон 2,0-3,0) (класс IIa, уровень доказательности С). Антитромбоцитарные препараты обычно не должны добавляться к варфарину для избежания дополнительного риска кровотечений (класс III, уровень доказательности С).*

**Таблица 6. Рекомендации по антитромботической терапии для некардиоэмболических инсультов или ТИА (пероральные антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты)**

| Рекомендации | Класс/уровень доказательности* |
|---|---|
| Для пациентов с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА антитромбоцитарные препараты, скорее чем пероральные антикоагулянты, рекомендуются для снижения риска повторного инсульта и других кардиоваскулярных событий | Класс I, уровень А |
| Аспирин (50-325 мг в день), комбинация аспирина с дипиридамолом медленного высвобождения и клопидогрель являются приемлимыми вариантами для начальной терапии | Класс IIa, уровень А |
| В сравнении с монотерапией аспирином, и комбинация аспирина с дипиридамолом медленного высвобождения, и клопидогрель безопасны. Комбинация аспирина и дипиридамола медленного высвабождения, предполагается, более эффективна, чем один аспирин | Класс IIa, уровень А |
| Клопидогрель можно рассматривать как более сильный по сравнению с аспирином препарат, что основано на прямых сравнительных испытаниях<br>Недостаточно доступных данных для того, чтобы дать доказательные рекомендации по выбору антитромбоцитарных препаратов, иных, чем аспирин<br>Выбор антитромбоцитарного агента должен основываться на индивидуальном подходе, с учетом профиля факторов риска, переносимости и других клинических характеристик | Класс IIb, уровень В |
| Добавление аспирина к клопидогрелю повышает риск кровотечений и не рекомендуется пациентам с инсультом или ТИА | Класс III, уровень А |
| Пациентам с аллергией на аспирин целесообразно назначать клопидогрель | Класс IIa, уровень В |
| Для пациентов, у которых возникли ишемические цереброваскулярные события, несмотря на прием аспирина, не существует доказательств, что увеличение дозы аспирина обеспечивает дополнительный эффект<br>Альтернативные антитромбоцитарные препараты предлагают часто для некардиоэмболических пациентов, однако нет какого-либо одного или комбинации препаратов, которые хорошо изучены для пациентов с сосудистыми событиями на фоне приема аспирина | |

Примечание: * объяснения классов и уровней доказательности см. в таблице №1.

*2. Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и ревматическим поражением митрального клапана, с наличием ФП или без нее, которые имеют повторный эмболизм, несмотря на прием варфарина, добавляется аспирин (81 мг в день) (класс IIa, уровень доказательности С) (табл. 5).*

*2. Пролапс митрального клапана.* Пролапс митрального клапана – наиболее частая патология клапанов у взрослых [241]. В целом, он не опасен, но иногда может быть симптоматическим, и тогда происходят серьезные осложнения. В литературе есть сведения о тромбоэмболических феноменах у пациентов с пролапсом митрального клапана, у которых иного источника не было обнаружено [242-246]. Рандомизированных исследований эффективности селективной антитромботической терапии в этой специфической подгруппе больных с инсультом или ТИА не проводилось. Доказательства относительно эффективности антитромбоцитарных препаратов в общей группе больных с инсультом или ТИА были использованы для получения этих рекомендаций.

**Рекомендации**

*У пациентов с пролапсом митрального клапана, имеющих ишемический инсульт или ТИА, целесообразно применять антитромбоцитарную терапию (класс IIa, уровень доказательности С) (табл. 5).*

*3. Кальцификация митрального кольца.* Кальцификация митрального кольца (КМК) преобладает у женщин, иногда эта патология ассоциируется со значительной митральной регургитацией, но редко выступает причиной митрального стеноза [247]. Пациенты с КМК предрасположены к эндокардиту, расстройствам проводимости, аритмиям, эмболическим феноменам и кальцифицирующему аортальному стенозу [247-253]. Хотя распространенность системного и церебрального эмболизма неясна [249-251, 254-256], тромбы обнаруживают при аутопсии на кальцинированной ткани кольца у пациентов, у которых имели место церебральные ишемические события, а также идентифицируется эхогенная плотность в исходящем тракте левого желудочка [250, 254]. Кроме риска тромбоэмболии, может возникать эмболия спикулами или фиброкальцинированным материалом кольца [249, 251, 255]. Относительная частота таких событий неизвестна [249, 256]. Поскольку очень мало оснований считать, что антикоагулянтная терапия может оказывать эффективную профилактику эмболии кальцифицированными тканями, показания для антитромботической терапии при КМК относятся, главным образом, к большей вероятности тромбоэмболии.

Исходя из этих наблюдений и при отсутствии рандомизированных исследований, рекомендуется применять антикоагулянтную терапию у пациентов с КМК и тромбоэмболией в анамнезе. Тем не менее, если митральное поражение умеренное или эмболическое событие очевидно идентифицировано как кальцификатное, скорее, тромбоэмболическое, риск антикоагуляции может превысить успех терапии варфарином у пациентов без фибрилляции предсердий. У большинства пациентов без осложнений с КМК и инсультом или ТИА антитромбоцитарная терапия приносит пользу. В случае повторных эмболических событий, несмотря на антитромбоцитарную или варфариновую терапию, или при идентифицировании множественных кальцификатных эмболов ставится на рассмотрение вопрос о хирургической замене клапанов.

**Рекомендации**

*1. У пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и недокументированной кальцификацией клапанного кольца возможно проведение антитромбоцитарной терапии (класс IIb, уровень доказательности С).*

*2. Пациентам с митральной регургитацией, вызванной кальцификацией клапанного кольца, не имеющих фибрилляции предсердий, показана антитромбоцитарная или варфариновая терапия (класс IIb, уровень доказательности С) (табл. 5).*

*4. Поражение аортальных клапанов.* Клинически определяемый системный эмболизм при изолированном поражении аортальных клапанов находит все большее признание благодаря микротромбам или кальцинированным эмболам [257]. При изучении аутопсий у 165 пациентов с кальцинированным аортальным стенозом, системный эмболизм был обнаружен у 31 больного (19%); сердце и почки поражались наиболее часто, но большинство эмболических эпизодов не ассоциировалось с клинически определенными событиями [258]. Поэтому считается, что кальцифицированные микроэмболы, происходящие с грубо кальцифицированых, стенозированных клапанов аорты из-за своих малых размеров не могут быть успешно детектированы до тех пор, пока не появятся и могут быть визуализированы в артериях сетчатки. При отсутствии сопутствующего поражения митрального клапана или фибрилляции предсердий, системный эмболизм у больных с поражением аортальных клапанов – явление редкое. Рандомизированных исследований у больных с инсультом и поражением аортального клапана не проводилось, поэтому рекомендации базируются на данных, полученных в больших исследованиях, в котором использовались антитромбоцитарные препараты у пациентов с инсультом или ТИА.

**Рекомендации**

*У пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и поражением аортального клапана, не имеющих ФП, предполагается проведение антитромбоцитарной терапии (класс IIb, уровень доказательности С) (табл. 5).*

*5. Искусственные клапаны сердца.* Значительное разнообразие искусственных механических протезов клапанов сердца доступно для клинического использования, и все они требуют антитромботической профилактики. Детальная информация о старых типах протезов выходит за рамки данного обзора. Наиболее убедительные доказательства эффективности пероральных антикоагулянтов у пациентов с искусственными клапанами сердца получены у пациентов, рандомизированных для лечения в течение 6 месяцев либо варфарином неопределенной интенсивности или в группу с одним или двумя аспиринсодержащими антитромбоцитарными препаратами [259]. Тромбоэмболические осложнения встречаются чаще в группе с антитромбоцитарной терапией (ОР 60-79%), но частота кровотечений выше в группе варфарина. В исследованиях получены различные результаты в зависимости от типа и локализации протеза, интенсивности антикоагуляции и дополнительной антитромбоцитарной терапии, которые не относились специфически к вторичной профилактике инсульта.

В двух рандомизированных исследованиях конкурентное лечение дипиридамолом и варфарином снижало риск системного эмболизма [260, 261], а комбинация дипиридамола (450 мг в день) и аспирина (3 г в день) – частоту тромбоэмболизма у пациентов с искусственными клапанами сердца [260, 262]. В рандомизированном исследовании при изучении комбинации аспирина (1 г в день) плюс варфарин и монотерапии варфарином у 148 пациентов с искусственными клапанами сердца обнаружено достоверное снижение эмболизма в группе аспирина [213]. В другом исследовании показано, что добавление аспирина в дозе 100 мг в день к варфарину (МНО 3,0-4,5) повышало эффективность по сравнению только с варфарином [263]. Комбинация аспирина в низкой дозе с терапией варфарином высокой интенсивности ассоциировалась со снижением смертности от всех причин, кардиоваскулярной смертности и инсульта с одновременным увеличением частоты малых кровотечений, с различиями в больших кровотечениях, включая церебральные геморрагии, что не достигало статистической значимости.

Рекомендации Европейского общества кардиологов посвящены интенсивности антикоагуляции по отношению к тромбоэмболическому риску, связанному со специфическими типами искусственных клапанов сердца [264]. Для первого поколения клапанов рекомендовалось поддерживать МНО от 3,0 до 4,5; для второго поколения – с митральным расположением клапанов – от 3,0 до 3,5; в аортальной позиции – от 2,5 до 3,0. Руководство ACCP (2004) рекомендует поддерживать МНО от 2,5 до 3,5 у пациентов с механическими клапанными протезами; от 2,0 до 3,0 – у тех, кому поставлены биопротезы, а также для пациентов с низким риском и двухлистовыми клапанами в аортальной позиции (устройства St Jude Medical device) [265]. Подобные принципы совместно провозгласили ACC и AHA [204, 240].

### *Рекомендации*

*1. Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА, у которых установлены современные механические искусственные клапаны сердца, рекомендуются пероральные антикоагулянты с целевым уровнем МНО 3,0 (диапазон 2,5-3,5) (класс I, уровень доказательности B).*

*2. Для пациентов с искусственными механическими клапанами сердца, у которых наблюдаются ишемические инсульты или системный эмболизм, несмотря на адекватную терапию пероральными антикоагулянтами, целесообразны добавление аспирина в дозе от 75 до 100 мг в сутки к антикоагулянтной терапии и поддержание МНО, равного 3,0 (диапазон 2,5-3,5) (класс IIa, уровень доказательности B).*

*3. Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, имеющим искусственные биоклапаны, при отсутствии других источников тромбоэмболизма, можно предусмотреть лечение варфарином (МНО 2,0-3,0) (класс IIb, уровень доказательности C).*

*Stroke. 2006; 37: 577-617;*
*Полный текст Рекомендации смотрите в электронной версии: http://stroke.ahajournals.org*
*http://my.americanheart.org*

**Читайте продолжение в следующем номере.**

**Наиболее изученный, высокоэффективный и часто применяемый антикоагулянт непрямого действия, «золотой стандарт» длительной противотромботической терапии**

ORION PHARMA

**Варфарин Орион**

- **Лечение и профилактика тромбозов вен нижних конечностей и мозговых сосудов, ТЭЛА**
- **Профилактика тромбообразования во время предсердной фибрилляции, после инфаркта миокарда, протезирования сердечных клапанов**
- **Профилактика и лечение некоторых форм преходящих приступов ИБС и инсультов**

**Варфарин**
**Таблетки 3 мг № 30, 100**

Р.П. № P.11.01/03888

**Дозировка Варфарина**

**Начальная (насыщающая) доза**. В плановых (несрочных) случаях – **6** мг/сут. В процессе подбора дозы показатель свертывания крови (напр., Международный нормализованный индекс, МНИ) определяется ежедневно, пока не менее чем два дня подряд будут получены стабильные результаты в рамках целевого диапазона, соответствующие клинической ситуации.

**Терапевтическая доза** достигается за 5-6 дней. Первый месяц от начала приема Варфарина МНИ (или ПВ) проверяется каждую неделю, позже – ежемесячно.

**В срочных случаях –** однократно **9** мг/сут. МНИ (или ПВ) определяется ежедневно, пока не менее чем два дня подряд будут получены стабильные результаты в рамках целевого диапазона.

**Поддерживающая доза – 3-9** мг в зависимости от чувствительности больного к Варфарину , других влияющих на лечение условий. МНИ (или ПВ) проверяется каждые 4-6 недель.

| Показания к применению Варфарина | Рекомендуемые значения МНИ |
|---|---|
| Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными сердечными клапанами | 2,5-3,5 |
| Другие показания | 2,0-3,0 |

Орион Корпорейшн ОРИОН ФАРМА
02101 Эспоо, Финляндия
Тел./факс: +358 10 429 3815
www.orionpharma.com

Представительство в Киеве:
04116, Киев, ул. Шолуденко 3, офис 309.
Тел.: + 380 44 230 4721
Факс: + 380 44 230 4722
e-mail: root@opi.kiev.ua
www.orionpharma.com.ua

ORION PHARMA
финское качество

*Л.В. Кулик, І.С. Процик, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львівський центр серцевої хірургії*

# Тромбоемболія легеневих артерій: де ми знаходимося на початку XXI століття?

Тромбоемболія легеневих артерій (ТЕЛА) належить до тих особливих і розповсюджених захворювань, яке, навіть не будучи самостійною патологією, а ускладненням флеботромбозу, виникає в практиці будь-якого лікаря: від хірурга до акушера, від офтальмолога до інфекціоніста. ТЕЛА – одна з основних причин раптової смерті, шпитальної летальності і становить третю найпоширенішу причину смерті після захворювань серця та раку. Ця хвороба дедалі частіше виникає у пацієнтів старшого віку, які складають щоразу найчисельнішу групу серед хворих хірургічних стаціонарів; на ТЕЛА припадає істотний відсоток серед причин материнської смертності. Зростає кількість випадків захворювання після виписки зі стаціонару.

Рідко яка з патологій може дорівняти ТЕЛА в динамічному використанні нових досягнень медицини та медичної техніки. Природа хвороби була відкрита Virchow у середині XIX ст., а вже в 1907 р. ще до початку ери операцій на серці і до впровадження інтубаційного наркозу Trendelenburg спробував хірургічно видалити тромби з легеневих артерій. З відкриттям гепарину в 1916 р. і його клінічного впровадження в 1939 р. цей препарат одразу став основним засобом лікування ТЕЛА аж до появи фракціонованих гепаринів. Саме ТЕЛА, а вже потім інфаркт міокарда, стала полігоном для випробовування тромболітичних препаратів, а пізніше і тканинних активаторів плазміногену. Такі методи, як ангіографія, ЕхоКГ, сканування легень, спіральна комп'ютерна томографія, ядерно-магнітний резонанс значною мірою пройшли апробацію на хворих з ТЕЛА. Нарешті сама ідея створення апарату штучного кровообігу народилася у Gibbon під час спостереження за раптовою смертю у хворої з ТЕЛА.

Значно збагатилося наше теперішнє розуміння причин та чинників ризику ТЕЛА, зокрема завдяки впровадженню поняття про тромбофілію і відкриттю низки вроджених та набутих факторів, які впливають на гемокоагуляцію. До них відносяться антитромбін III, протеїни С та S, антифосфоліпідні антитіла, вовчаковий антикоагулянт, гіпергомоцистеїнемія, мутація фактора V Leiden та ін. Лише один їх перелік показує, як мало підстав для встановлення загрози виникнення ТЕЛА дає звичайна клінічна коагулограма. Насправді ж виявлення саме цих факторів вказує на необхідність особливо інтенсивного лікування антикоагулянтами у частини хворих, а з іншого боку пояснює рецидив емболії після їх відміни.

**Л.В. Кулик та І.С. Процик в операційній**

Вражаюче змінилася сьогоднішня озброєність лікаря супроти цієї патології. Для діагностики стало звичним використання ЕхоКГ та ангіопульмонографії, в арсеналі лікувальних заходів широко застосовують антикоагулянти та тромболітики, видалити тромби можна шляхом ендоваскулярної катетерної емболектомії або безпосередньої операції зі штучним кровообігом. Для профілактики рецидиву захворювання дедалі частіше імплантують все досконаліші моделі кава-фільтрів. Однак, незважаючи на незаперечні досягнення в діагностиці, лікуванні та профілактиці, кількість випадків ТЕЛА не зменшилась, а летальність при цій патології не має тенденції до зниження.

По-перше, причини невдач – у самій природі захворювання, при якому приблизно 75-90% всіх смертельних випадків припадає на перші години ТЕЛА. Доводиться визнати, що фактор часу і надалі буде лімітувати наші зусилля, і врятувати саме цю категорію пацієнтів можна, лише запобігаючи виникненню хвороби. Згідно даних автопсій, попередити виникнення ТЕЛА можна було б у 28-62% випадків.

По-друге, труднощі організації адекватної лікувальної допомоги полягають у розкиданості хворих у стаціонарах, які дуже відрізняються за своїми технічними можливостями і поглядами лікарів на лікування даної патології.

По-третє, стрімкий, часто несприятливий клінічний перебіг, труднощі діагностики, різноманітні клінічні маски породили і закріпили у свідомості лікарів щодо ТЕЛА велику кількість наукових міфів та спекуляцій на зразок:

• пацієнт із ТЕЛА зазвичай помирає;
• ТЕЛА переважно має миттєвий або надгострий клінічний перебіг;
• реанімація при ТЕЛА неефективна;
• хронічна тромботична обструкція легеневих артерій – наслідок первинного тромбозу легеневих судин.

Незважаючи на певний песимізм зазначених тенденцій, у сучасному розумінні ТЕЛА є, напевно, усталені положення, які недостатньо використовуються у практичній медицині і становлять резерв для зміни загальної ситуації.

## Діагностика

Добре відомо, що клінічна діагностика ТЕЛА досить складна, ненадійна і помилкова у 70% випадків. Діагноз не було запідозрено у 43% смертельних випадків ТЕЛА (R.Walden, 1985), у понад 70% – великої ТЕЛА (метааналіз 12 секційних досліджень (1971-1995), Mandelli V., 1997), на 21 529 секцій (1960-1984) смертельна ТЕЛА запідозрена лише у 18%, псевдопозитивний діагноз захворювання виявлено у 67% випадків у дослідженні PIOPED (1990). Як бачимо, гіпердіагностика і гіподіагностика захворювання зустрічаються однаково часто. Проте летальність серед пацієнтів зі встановленою ТЕЛА складає лише 8%, при недіагностованих і нелікованих випадках – 33%.

Хоча клінічна діагностика справедливо вважається ненадійною для всієї когорти хворих, аналіз досвіду кардіохірургів доводить, що при масивній загрозливій для життя ТЕЛА лише клінічне розпізнавання майже завжди точне, а помилки діагнозу – швидше виняток. Серед 32 легеневих емболектомій, виконаних у Львівському центрі кардіохірургії без ангіографічної верифікації, помилку було допущено лише у двох випадках, а серед 45 хворих зі швидкоплинною масивною ТЕЛА, оперованих Borst без доопераційної ангіографії, – жодного разу.

«Золотим» стандартом діагностики ТЕЛА продовжує залишатися ангіопульмонографія, однак функцію скринінг-методу дедалі частіше перебирає ЕхоКГ. Зауважимо, що цілком недавно методом скринінгу рекомендували вважати перфузійне сканування легень. Хоча ЕхоКГ не є дослідженням, яке візуалізує тромби, його використання стало загальновизнаним у практичній медицині завдяки неінвазивності, швидкості виконання та оснащеності цією апаратурою більшості великих стаціонарів. Виявлення дилатації правого шлуночка, парадоксального руху міжшлуночкової перетинки, зменшення часу прискорення в легеневій артерії свідчить про гостре легеневе серце. Поява флотуючого тромба у правих відділах робить еходіагноз ТЕЛА остаточно переконливим, за яким повинна слідувати негайна консультація кардіохірурга.

Для уникнення діагностичних помилок клініцисту важливо пам'ятати про численні стани, які імітують гостру ТЕЛА, шукаючи підтвердження чи заперечення своїх підозр вже протягом ЕхоКГ дослідження. До них належать: інфаркт міокарда, розшаровуюча аневризма аорти, внутрішня кровотеча (післяопераційна), гострий панкреонекроз, респіраторний дистрес-синдром, гістоз вагітних, пневмоторакс, мікроемболія легень, післяопераційна аспірація, рак легені. Особливо важко заперечити чи підтвердити діагноз ТЕЛА у хворого, що знаходиться на ШВЛ.

Сьогодні ми володіємо достовірними методами, які дозволяють цілком точно встановити діагноз ТЕЛА, локалізацію, величину та кількість перекритих легеневих артерій, і тим самим сформулювати прогноз захворювання. Обсяг необхідних діагностичних методів визначається переважно клінічною формою хвороби конкретного пацієнта. Відповідь на питання, кому застосовувати той чи інший метод діагностики, дає в основному класифікація ТЕЛА. Зауважимо лише, що існуючі алгоритми діагностики і лікування ТЕЛА не можуть охопити всю різноманітність захворювання і залишають за лікарем право індивідуального підходу. На практиці це означає виправданість ангіопульмонографії при клінічно немасивній ТЕЛА у разі підозри на великий обсяг ураження легеневих артерій.

## Класифікація

Згідно з Task Force (рекомендації діагностики та лікування ТЕЛА Європейського товариства кардіологів), всі форми гострої ТЕЛА поділяють на масивну та немасивну. Доцільність такого поділу виходить, насамперед, із клінічних потреб. Термін «масивна ТЕЛА» охоплює когорту хворих, у яких захворювання спричинило шок або колапс. Анатомічно масивною називають емболію з перекриттям понад 50% легеневого русла, що можна встановити лише за допомогою ангіографії. Клінічно масивна і анатомічно масивна ТЕЛА не є тотожними поняттями. Клініцисту варто пам'ятати, що масивна ТЕЛА навіть у разі стабілізованої системної гемодинаміки завжди приховує загрозу для життя пацієнта.

Немасивна ТЕЛА включає в себе решту випадків, які доволі різняться за обсягом ураження і характером гемодинамічної відповіді на емболію. Як визнання даного факту експерти в рамках цієї групи окремо розглядають так звану субмасивну ТЕЛА, яка відрізняється від немасивної зниженою функцією правого шлуночка та відповідно гіршим прогнозом.

Ми уникаємо вживання терміну «ТЕЛА дрібних гілок», яким доволі часто користуються на практиці та в науковій літературі, через його невизначеність, а також з огляду на те, що він апріорі закріпляє за хворим певну гарантію життя і не враховує можливого погіршення стану. Використання цього терміну неузаконене ще й тому, що у більшості пацієнтів, яких приписують до цієї групи, жодним чином не проводить кількісну оцінку обсягу ураження легеневих артерій.

## Лікування

Лікувальна тактика визначається обсягом перекриття легеневих артерій, тобто масивністю ураження.

Відбір хворих для конкретного лікування на практиці у переважній більшості відбувається на основі клінічної симптоматики і попереднього розподілу на групи з немасивною чи масивною ТЕЛА. Для хворих з немасивною ТЕЛА, які становлять основну масу пацієнтів, основним методом є лікування антикоагулянтами.

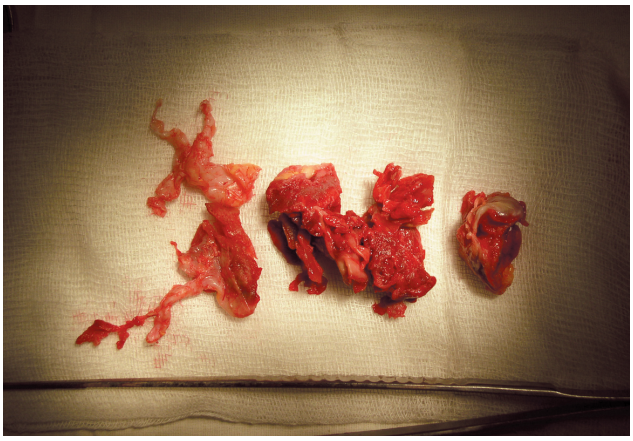
Для цієї групи з однаковим успіхом застосовуються стандартний або низькомолекулярні гепарини. Зауважимо, що гепарин не розчиняє тромбів, а лише запобігає наростанню продовженого тромбозу. Ми починаємо застосовувати непрямі антикоагулянти вже з 2-3-го дня лікування паралельно з гепарином. Зважаючи на можливі ризики антикоагулянтної терапії, слід усвідомлювати, що у частини хворих цієї групи власна фібринолітична система спроможна самостійно розчинити тромбоемболи без лікарського втручання.

Хворим з масивною ТЕЛА показана тромболітична терапія. Вже протягом перших 2-х годин від початку застосування тромболітики викликають зниження середнього тиску в легеневій артерії на 30% і збільшують серцевий індекс на 15%. Водночас тромболітична терапія пов'язана з небезпекою великих геморагічних ускладнень, що вимагає дбайливої оцінки стану шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи, стану ЦНС.

У найбільш тяжкої категорії хворих з масивною ТЕЛА в стані кардіогенного шоку, а також при неможливості застосування тромболітиків через наявність протипоказань чи їх неефективність, показана емболектомія з легеневих артерій. Необхідні умови успішної операції – точний доопераційний діагноз, що на думку більшості експертів вимагає ангіопульмонографії, використання штучного кровообігу, виконання операції до зупинки серця досвідченим хірургом. У разі нестабільної гемодинаміки рішення про операцію доводиться приймати лише за даними ЕхоКГ, не витрачаючи часу на виконання ангіопульмонографії. Хоча гіпотетична потреба у виконанні цієї операції визначається принаймні обсягом групи пацієнтів зі швидкоплинним і найбільш несприятливим перебігом, реальний вклад емболектомії в лікування хворих з масивною ТЕЛА не перевищує 2-6% (European Consensus Statement, 1992).

Ми спостерігаємо певну зміну в поглядах на лікування хворих з масивною ТЕЛА. На тлі триваючого визнання ефективності тромболітичної терапії зростає кількість голосів на користь ширшого використання легеневої емболектомії, зокрема у пацієнтів з масивною ТЕЛА і відносно стабільною системною гемодинамікою. Показово, що аргументи, якими доводять таку позицію прихильники операції, майже не змінилися протягом останніх двох десятиріч. Легенева емболектомія

**Тромби, видалені під час емболектомії**



**Тромботичний матеріал, забраний протягом тромбендартеректомії**

завжди розглядалася як метод, що здатний вирішувати ширші завдання, ніж ті, які випливають із можливостей тромболітичної терапії. Мета операції – не лише безпосередня ліквідація загрози смерті, але й повне відновлення прохідності легеневих артерій та запобігання виникненню постемболічної легеневої гіпертензії у віддаленому майбутньому. Вочевидь, до останнього аргументу почали прислухатися на тлі зростання кількості хворих з постемболічною легеневою гіпертензією, зокрема і з числа тих, кому в гострий період емболії була застосована тромболітична терапія. Ще одним заохочуючим моментом до хірургічного лікування стала можливість більш точної доопераційної оцінки функції правого шлуночка, яка виявилася в результаті ТЕЛА більш пригніченою, ніж вважалося раніше. Але найбільш переконливим аргументом на користь операції стало порівняння ризику емболектомії у пацієнтів, яких оперували до виникнення зупинки серця з летальністю близько 10%, та оперованих на фоні зупинки серця та триваючої реанімації з летальністю від 40 до 92%.

## Профілактика

Варто пам'ятати, що сучасна профілактика не дає повної гарантії від рецидиву ТЕЛА, але у багато разів зменшує загрозу її виникнення. Медикаментозна профілактика полягає у застосуванні непрямих антикоагулянтів та низькомолекулярних гепаринів. Змін, яких протягом останніх 2-3-х років зазнала превентивна терапія ТЕЛА, за словами Green, стосуються, насамперед, тривалості застосування засобів профілактики. Зараз вважають, що прийом кумадінових антикоагулянтів повинен тривати від 3-х до 6 місяців, у разі рецидивної ТЕЛА чи підтвердженої тромбофілії необхідні прямі антикоагулянти у повній клінічній дозі з дбайливим амбулаторним контролем. Ця рекомендація повністю узгоджується зі зростанням кількості ТЕЛА, зокрема смертельних, у пацієнтів після виписки зі стаціонару.

## Хронічна постемболічна легенева гіпертензія

Хронічна постемболічна легенева гіпертензія (ХПЕЛГ) – один із закономірних наслідків гострої однократної чи рецидивної ТЕЛА і супроводжується несприятливим прогнозом. Причина її виникнення

залишається невиясненою, установленим фактом є лише частіше виявлення серед цих хворих дефекту зсідання у вигляді антикардіоліпідного синдрому. Морфологічно ХПЕЛГ характеризує стенозування чи повне перекриття легеневих артерій старими організованими тромбами, які інтимно зрощені зі стінкою легеневих артерій. Реальна кількість хворих із цією формою захворювання залишається невідомою, хоча з огляду на зростання числа прооперованих пацієнтів дійсна частота хвороби значно вища, ніж припускали раніше.

Зовсім недавно ХПЕЛГ була маловідомою широкому загалу лікарів. Практичне значення виявлення захворювання, насамперед, полягає в тому, що на відміну від інших форм хронічного легеневого серця постемболічна легенева гіпертензія є потенційно курабельним станом.

Діагностика даної хвороби складна. В поле зору клініцистів пацієнти зазвичай потрапляють на стадії вираженої легеневої гіпертензії з ознаками правошлуночкової та тристулкової недостатності, нерідко після тривалого лікування з хибними діагнозами хронічного обструктивного бронхіту, кардіосклерозу тощо. Для верифікації діагнозу обов'язкові ангіопульмонографія, комп'ютерна томографія з ангіографією, ядерно-магнітний резонанс. На відміну від гострої ТЕЛА інтерпретація результатів, зокрема ангіографії, непроста. У частини хворих розмежувати ХПЕЛГ та ідіопатичну (первинну) легеневу гіпертензію вдається лише за допомогою ангіоскопії.

Основний метод лікування ХПЕЛГ – тромбендартеректомія з легеневих артерій. На сьогодні у світі зроблено близько 3 тис. операцій. Ця операція показана переважно у тяжких хворих, її виконання потребує застосування глибокої гіпотермії (до 18-20 °С) та повної зупинки кровообігу. Післяопераційне лікування особливо у пацієнтів із системною та супрасистемною легеневою гіпертензією вимагає адекватної вентиляційної терапії, дбайливої корекції гемодинамічних порушень та своєчасного лікування синдрому реперфузії легень. З огляду на перелічені технічні труднощі хірургічні втручання такої складності виконуються лише в небагатьох клініках світу з летальністю 10-20%, що значно вище, ніж при більшості рутинних операцій на «відкритому» серці. Попри існуючий ризик ефективність цих втручань висока, більшість пацієнтів, які до операції перебували в 3-му і 4-му функціональному класі за NYHA, після втручання повертаються до 1-го або 2-го класу. В Україні такі операції з успіхом здійснюють у Львові та Києві.

Для хворих, яким виконання тромбендартеректомії неможливе через периферичність ураження легеневих артерій або у зв'язку з розвитком розповсюдженої артеріопатії, залишається паліативна атріальна септостомія або пересадка легень. Атріальна септостомія, яка віддавна відома як паліативний засіб лікування легеневої гіпертензії, зокрема при вроджених вадах серця, при ХПЕЛГ використовується порівняно недавно. При цьому покладають надії, що створення право-лівого шунта, хоч і погіршує артеріальну сатурацію, водночас збільшує серцевий викид, зменшує навантаження правого шлуночка і покращує його функцію. Пересадка легень при цій патології навіть у розвинутих країнах не набула розповсюдження і лімітована кількістю донорів.

За останні роки суттєво розширився арсенал медикаментозних засобів лікування легеневої гіпертензії. Новими препаратами стали епопростенол, трептостініл, ілопрост, бозентан, сілденафіл. Якщо епопростенол застосовується як селективний короткодіючий легеневий вазодилататор та інгібітор агрегації тромбоцитів з 1990 р., то досвід застосування решти перелічених препаратів обмежується кількома роками. Трептостініл – стабільний аналог простацикліну, що призначається підшкірно. Ще один аналог простацикліну у вигляді аерозолю, що зручно при операції, – ілопрост. Нещодавно почалося клінічне застосування оральної форми бозентану, який є антагоністом ендотелін-1 рецепторів. Для нас найбільш доступним виявився сілденафіл, відомий як засіб для лікування еректильної дисфункції. В основі механізму його дії лежить значне пригнічення фосфодіестерази-5, вміст якої особливо високий у гладких м'язах стінок легеневих судин, що призводить до дилатації легеневих судин на зразок того, як це відбувається при інгаляції NO. Застосування сілденафілу, до того ж у зручній для хворого таблетованій формі, в дозі 50 мг двічі на день виявилося корисним для доопераційної підготовки пацієнтів з крайнім ступенем легеневої гіпертензії. Вже проведені дослідження його застосування при легеневій гіпертензії різного генезу вказують, за оцінками деяких експертів, на вражаючий позитивний вплив на середній тиск у легеневій артерії, індекс периферичного легеневого опору, серцевий індекс, центральний венозний тиск та тест 6 хвилин ходи.

## Висновки

Ми пропонуємо використовувати наступний декалог, вироблений нами протягом 25 років діагностики і лікування різних клінічних варіантів ТЕЛА.

1. Правильний та своєчасний діагноз може запобігти фатальному наслідку.
2. Уточнений діагноз підказує вибір адекватної терапії.
3. Смерть при ТЕЛА залежить від обсягу ураження (перекриття легеневого русла > 50% – масивне) та резервів серцево-легеневого комплексу.
4. Класифікація передбачає виділення масивної, немасивної та субмасивної ТЕЛА.
5. Не слід довіряти клінічному діагнозу ТЕЛА, зокрема у хворого із супутньою кардіореспіраторною патологією.
6. Важливо верифікувати клінічний діагноз об'єктивними дослідженнями. Метод скринінгу при ТЕЛА – ЕхоКГ.
7. Підставою для виконання ангіопульмонографії є об'єктивні дані, інколи – лише клінічна підозра лікаря.
8. Тактичний алгоритм існує, але діє неефективно. Найголовніше – запідозрити ТЕЛА, при стабільній гемодинаміці доцільніше підтвердити діагноз, аніж одразу лікувати.
9. Не існує превентивного заходу, який би гарантовано попереджав виникнення ТЕЛА.
10. Сучасні протиемболічні заходи багаторазово зменшують ризик виникнення ТЕЛА.

# РЕАЛЬНИЙ ШАНС

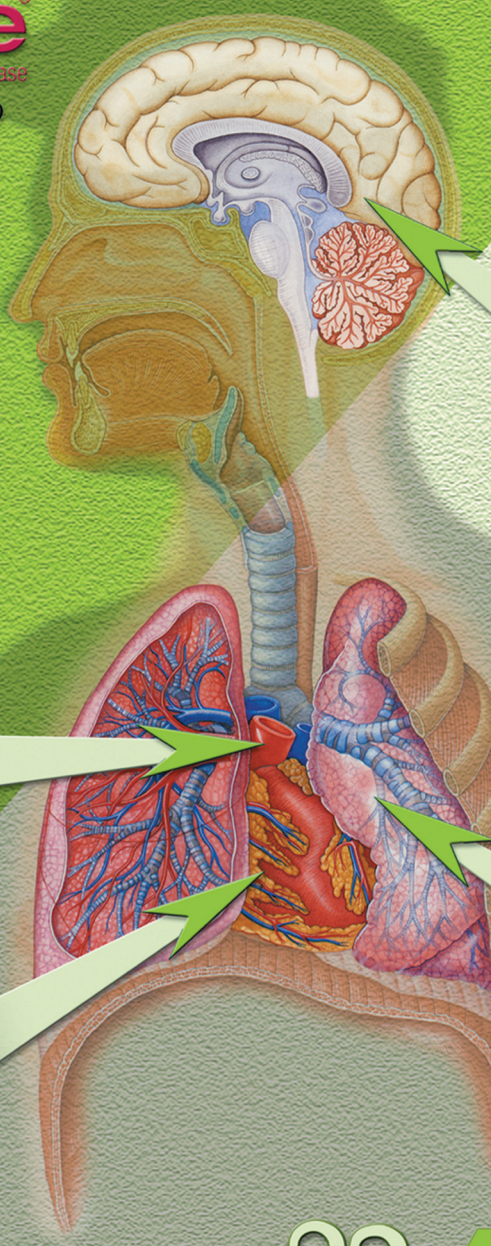
# ТРОМБОЛІЗИС – НА ЖИТТЯ!

## НОВА МОЖЛИВІСТЬ

**Догоспітальний тромболізис!**

**metalyse®**
tenecteplase
*(TNK-tPA tenecteplase)*

- Одномоментний в/в болюс (5 -10 сек)
- Дозування в залежності від маси тіла пацієнта
- Максимальна ефективність
- Максимальна безпечність



**ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ**
**(ЧАС – МОЗОК)**

**ІНФАРКТ МІОКАРДА**

**ІНФАРКТ МІОКАРДА**
**(ЧАС – МІОКАРД)**

**ТЕЛА**
**(ЧАС – ЖИТТЯ)**

**Actilyse®**
*(tPA-alteplase)*

**Золотий стандарт тромболітичної терапії**

Boehringer Ingelheim

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

Реєстраційні посвідчення:
Металізе® – Р.09.03/07438 від 30.09.2003
Актилізе® – UA/2944/01/01 від 07.04.2005

*Т.С. Мищенко, д.м.н., профессор, Е.В. Дмитриева, к.м.н.,*
*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков*

# Роль артериальной гипертензии в развитии сосудистой деменции

Деменция является актуальной медико-социальной проблемой в настоящее время, распространенность ее, к сожалению, во всем мире прогрессивно возрастает, что связано в первую очередь с постарением населения планеты. Риск развития деменции у лиц старше 65 лет удваивается каждые десять лет. На основании прогнозов экспертов ВОЗ, количество пациентов с деменцией может увеличиться в 1,7 раза (по сравнению с 2000 г.) и составить в 2025 г. около 35 млн человек. Наиболее распространенные виды деменции – болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция (СД). Под деменцией сосудистого генеза понимают снижение когнитивных функций в результате ишемического или геморрагического повреждения мозга вследствие первичной патологии церебральных сосудов или болезней сердечно-сосудистой системы [1]. Показатель распространенности СД, по данным различных исследований, составляет от 1,2 до 1,4% среди лиц старше 65 лет и увеличивается с возрастом. В последние годы во всем мире отмечается рост количества больных с сосудистой деменцией, что обусловлено как постарением населения, так и значительным распространением в популяции таких факторов риска СД, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз, фибрилляция предсердий и др.

В Украине ежегодно происходит около 100-110 тыс. новых случаев инсульта, общее количество пациентов с цереброваскулярной патологией превышает 3 млн человек. Принимая во внимание тот факт, что только в течение года после мозговой катастрофы почти у 25% пациентов развивается деменция, можно представить, сколько больных с этой патологией в нашей стране. А если к их числу прибавить пациентов, у которых деменция возникает на фоне хронической прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения, то количество больных с этой патологией составит десятки тысяч.

## Артериальная гипертензия как фактор риска сосудистой деменции

Артериальная гипертензия (АГ) – основной фактор риска развития и прогрессирования СД и независимый фактор риска когнитивной дисфункции во всех возрастных группах [2]. Это связано как с высокой распространенностью АГ среди лиц преклонного возраста, так и с характером специфического поражения сосудов головного мозга при АГ, поэтому АГ и СД получили название «мозгового континуума», который может осуществляться напрямую, без развития инсульта, или посредством инсульта. Даже в подростковом возрасте, как показано в исследованиях последних лет, высокий уровень артериального давления (АД) сопровождается нарушением ряда когнитивных функций, в частности математических и творческих способностей. Безусловно, возраст остается одной из наиболее значимых детерминант возникновения когнитивных расстройств, при этом АГ выступает как катализатор развития инсульта и других изменений в сосудах мозга, способствуя снижению возрастного порога деменции. До 1996 г. специалисты предполагали, что гипотония предрасполагает к БА, однако в последующем было доказано, что максимальная частота БА наблюдается у больных, у которых за 9-15 лет до начала заболевания имелась АГ [2]. Существует прямая связь между уровнем АД в 50 лет и состоянием мышления в 70 лет: чем ниже АД, тем лучше когнитивная функция. Таким образом, АГ сегодня рассматривается как фактор риска деменции любой этиологии.

В результате долговременных эпидемиологических исследований установлена связь АГ с когнитивными нарушениями, а также то, что терапия по снижению АД может уменьшить риск деменции. Мнение о том, что повышение АД является предрасполагающим фактором развития деменции и расстройства когнитивных функций, впервые высказано Skoog et al. по итогам 15-летнего наблюдения пациентов старше 70 лет [2]. В этом исследовании выявлено, что у больных с исходно высоким уровнем АД (178/101 мм рт. ст.) после 79 лет деменция возникала чаще, чем у лиц с более низким АД (164/92 мм рт. ст.). Классическое представление о патогенезе сосудистой деменции, развивающейся вследствие атеросклеротического поражения сосудов головного мозга (атеросклеротическое слабоумие) и множественных мозговых инфарктов (мультиинфарктная деменция) было дополнено данными о роли ишемического диффузного повреждения белого подкоркового вещества (субкортикальная лейкоэнцефалопатия). Основным фактором, вызывающим поражение сосудов микроциркуляторного русла головного мозга, теперь рассматривается повышенное АД [3].

Взаимосвязь между высоким АД, сосудистой деменцией и расстройствами когнитивных функций у пожилых пациентов установлена в крупных эпидемиологических исследованиях: Framingham [4], EVA [5], Gothenburg [6], Honolulu-Asia Aging Study [7].

Так, в исследовании Honolulu-Asia Aging Study, в котором приняли участие 3 735 человек в возрасте от 45 до 50 лет, показана связь между уровнем АД в среднем возрасте и когнитивной функцией в течение последующих трех десятилетий. Высокое систолическое давление в середине жизни прямо коррелировало с риском когнитивного снижения в преклонном возрасте. Повышение систолического давления на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск умеренных когнитивных нарушений на 7%, тяжелых – на 9%. При дальнейшем анализе выявлено, что риск деменции был более высоким у больных, которые не лечились.

При АГ неуклонно прогрессирует поражение вещества головного мозга, связанное с плохо контролируемым повышением АД, обусловливающим дефицит кровообращения в мозговых сосудах; и формируется гипертензивная хроническая энцефалопатия. Патоморфологические изменения в сосудах головного мозга при АГ в виде плазматического и геморрагического пропитываний, а также некроз стенки сосудов с ее последующим истончением, адаптивное утолщение стенок экстрацеребральных сосудов определяют термином «гипертоническая ангиоэнцефалопатия» [8]. Раннее поражение преимущественно белого вещества головного мозга при АГ и представляющее собой деструкцию миелина центральных проводников, мелкие полости, расширенные из-за наличия отека периваскулярные пространства (креблюры), спонгиоз обусловлены поражением корково-медуллярных артерий и имеют типичную картину при КТ (снижение интенсивности сигнала) и МРТ (повышение интенсивности сигнала). Этот феномен, выявляемый обычно в зонах так называемого терминального кровоснабжения, особо чувствительных к колебаниям АД, т. е. в околовентрикулярных участках головного мозга, получил название «гипертонической лейкоэнцефалопатии», или «лейкореоза». Ведущую роль в формировании деменции при гипертонической энцефалопатии играет поражение белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных отделов и подкорковых структур (феномен корково-подкоркового разобщения).

Диффузные изменения вещества головного мозга при этом обычно сочетаются с очаговыми поражениями в виде лакунарных инфарктов – небольших полостей размером от 0,1 до 1,0 см, образующихся в очагах ишемии мозга. Возможно либо бессимптомное развитие лакунарного инфаркта, либо формирование транзиторной ишемической атаки, инсульта, что определяется локализацией и объемом очага ишемии. Образование множественного мелкоочагового поражения головного мозга – лакунарного состояния – значительно ухудшает течение гипертензивной энцефалопатии и, в конечном итоге, приводит к формированию СД.

Также важное значение имеют большие одиночные инфаркты мозга, развившиеся на фоне АГ, и даже небольшие, но в «стратегических» участках. Среди подобных стратегических зон следует отметить таламус, гиппокамп, угловую извилину и хвостатое ядро.

## Принципы диагностики сосудистой деменции

Для постановки диагноза деменции при АГ необходимо проведение психодиагностических исследований, которые включают тестирование по шкалам Mini-mental State Examination (MMSE), Хачинского и др. Диагноз СД включает наличие трех критериев:

- деменции (психодиагностическое тестирование);
- цереброваскулярного заболевания, обусловленного АГ, которое подтверждено клиническими, биохимическими данными, допплерографией церебральных сосудов, компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографией головного мозга;
- связь первого и второго критериев.

Выделяют такие подтипы СД:

- деменция с острым началом, мультиинфарктная;
- субкортикальная;
- смешанная кортикальная и субкортикальная;
- неопределенные формы сосудистой деменции.

Для деменции с острым началом характерно возникновение когнитивных нарушений на протяжении месяца после первого или повторных инсультов (но не более трех месяцев). Мультиинфарктная сосудистая деменция, преимущественно корковая, развивается постепенно (3-6 месяцев) после серии малых ишемических эпизодов. При мультиинфарктной деменции происходит аккумуляция инфарктов в паренхиме головного мозга. Для субкортикальной формы СД характерно наличие признаков (клинических, инструментальных) поражения глубинных отделов белого вещества полушарий головного мозга. Субкортикальная деменция часто напоминает деменцию при БА, именно эта форма деменции чаще встречается при гипертензивной энцефалопатии. Само по себе разграничение деменции на кортикальную и субкортикальную представляется крайне условным, поскольку патологические изменения затрагивают, в той или иной степени, как подкорковые отделы, так и корковые структуры.

В последнее время акцентируют внимание на вариантах сосудистой деменции, не связанных с церебральными инфарктами. Концепция неинфарктной сосудистой деменции имеет важное клиническое значение, поскольку у большей части таких больных ошибочно диагностируют БА, эти пациенты не получают своевременного и адекватного лечения, а сосудистое поражение головного мозга прогрессирует. Основанием для включения больных в группу неинфарктной СД является наличие продолжительного (более пяти лет) сосудистого анамнеза, отсутствие клинических и КТ-признаков церебрального инфаркта [9].

Одна из форм СД – болезнь Бинсвангера (субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия). Впервые она описана Бинсвангером в 1894 году и характеризуется прогрессирующей деменцией и эпизодами острого развития очаговой симптоматики или нарастающими неврологическими расстройствами, связанными с поражением белого вещества полушарий головного мозга. Раньше это заболевание относили к раритетным и диагностировали почти исключительно посмертно, но с внедрением в клиническую практику методов нейровизуализации оказалось, что энцефалопатия Бинсвангера встречается довольно часто. Большинство неврологов полагают, что это заболевание следует считать одним из вариантов гипертонической ангиоэнцефалопатии, при которой развиваются диффузные и мелкоочаговые

изменения, преимущественно в белом веществе полушарий, клинически это проявляется синдромом прогрессирующей деменции. Некоторые специалисты считают, что болезнь Бинсвангера – самостоятельная нозологическая единица, так как АГ имеется у подавляющего большинства, но не у всех больных, кроме того, не всегда удается провести параллель между величинами систолического и диастолического АД и прогрессированием заболевания.

На основании суточного мониторинга АД выявлены особенности течения АГ у данной категории больных. Установлено, что у пациентов с сосудистой деменцией бинсвангеровского типа отмечаются более высокие показатели среднего и максимального систолического АД и выраженные его колебания на протяжении суток, кроме того, отсутствуют физиологическое снижение АД в ночное время и значительный подъем АД в утреннее.

У больных с СД характерные прижизненные изменения головного мозга определяют с помощью современных методов нейровизуализации. При мультиинфарктной деменции инфаркты на томограммах выявляют как в сером, так и в белом веществах полушарий головного мозга, при субкортикальной – преимущественно в белом веществе, как правило, в сочетании с диффузными изменениями белого вещества (лейкоареоз) и расширением боковых желудочков и борозд. Степень выраженности лейкоареоза и расширение желудочковой системы коррелируют с тяжестью клинических нарушений, но полное соотношение между нейровизуализационной картиной и клиникой наблюдается не всегда. МРТ, особенно проведенная в Т2-режиме, – более чувствительный метод выявления этих изменений головного мозга, чем КТ. Лейкоареоз определяют по данным МРТ практически у всех больных с СД, степень его выраженности (умеренная или тяжелая), распространенность может достигать более 1/4 площади белого вещества.

## Профилактика деменции и церебропротективный эффект антигипертензивной терапии

Проведенные эпидемиологические исследования показали не только связь АГ с когнитивными нарушениями, но и то, что терапия по снижению АД может уменьшить риск деменции. Первые позитивные результаты о влиянии антигипертензивной терапии на снижение риска развития деменции и когнитивных расстройств получили после завершения исследования Systolic Hypertension in Europe trial в 1998 году [10]. Большему количеству пациентов (2 418) без деменции, в возрасте около 60 лет, с изолированной систолической гипертензией (систолическое АД – 160-219 мм. рт. ст., диастолическое – менее 95 мм рт. ст.) назначали либо антигипертензивный курс на основе нитрендипина (блокатор кальциевых каналов длительного действия), либо плацебо в течение двух лет. Снижение риска деменции на 55% в группе активной терапии (с 7,4 до 3,3 случая на 100 больных в год) стало одним из основных результатов исследования: лечение 1000 пациентов в течение пяти лет позволяет предотвратить 19 случаев деменции.

Важно отметить, что данный эффект касался в равной степени БА и постинсультной деменции. В связи с этим высказано предположение, что антагонисты кальция способны осуществлять церебропротективные функции не только за счет снижения АД, что подтверждалось и в других работах [11]. Однако следует иметь в виду, что полученный вывод основан лишь на 32 случаях развития деменции, и требует осторожности при интерпретации результатов.

Существенный вклад в доказательство того, что снижение АД положительно влияет на развитие деменции внесло исследование у афроамериканцев [12]. Среди 2 212 больных старше 65 лет, за которыми осуществляли 5-летнее наблюдение, терапия АГ уменьшала риск повторного инсульта на 28%, риск деменции – на 38-55%.

Положительный эффект снижения АД на когнитивное здоровье был показан в исследовании PROGRESS, в котором продемонстрирована возможность терапии ингибиторами АПФ и их комбинацией с диуретиками в профилактике повторного инсульта и развития постинсультной деменции [13]. В исследовании впервые показано, что активное лечение (монотерапия периндоприлом или комбинированная терапия с диуретиком) достоверно снижает риск усугубления когнитивных нарушений на 19%, в том числе на фоне повторного инсульта – на 45%, а без инсульта – на 9%. Эта закономерность отмечена и у пациентов, которые ранее имели сохраненную когнитивную функцию, и у больных с исходно сниженной когнитивной функцией. Риск развития деменции, связанной с повторным инсультом, также достоверно снизился на 34% и на 1% у больных без инсульта. Это характерно для лиц, имевших до развития повторного церебрального события нарушения когнитивных функций (рисунок).

Снижение риска развития повторного инсульта у пациентов, получавших комбинированную терапию периндоприлом и индапамидом, было более выражено по

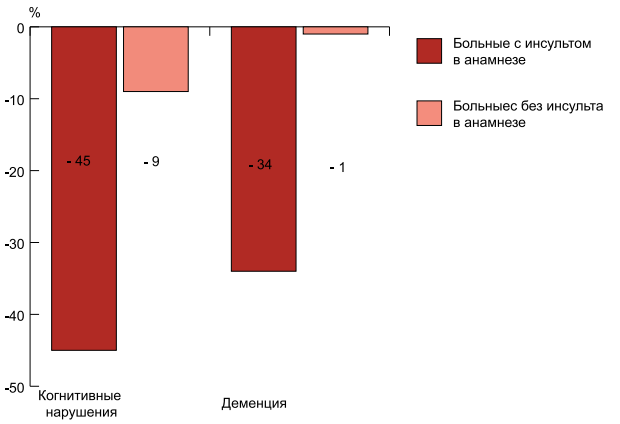



**Рис. Снижение относительного риска когнитивных нарушений и деменции у больных основной группы в исследовании PROGRESS**

сравнению с больными, находившимися на монотерапии периндоприлом (43 и 5% соответственно), эти различия высокодостоверны. Подобной закономерности в отношении риска развития деменции и когнитивного снижения на фоне двух различных режимов терапии не выявлено, хотя незначительная тенденция подобного рода, особенно в отношении деменции, имеет место.

В последние годы исследования в области профилактики деменции сосредоточены на относительно новом классе антигипертензивных препаратов – антагонистах

рецепторов ангиотензина (АТ) II. Это связано с рядом обстоятельств. Во-первых, стало известно, что уровень АТ II в ЦНС напрямую связан с объемом ишемии мозговой ткани, и чем выше АТ II, тем меньше объем поражения при экспериментальном инсульте. Согласно гипотезе Фурнье, данный эффект обусловлен стимуляцией 2-го типа рецепторов АТ [14]. Во-вторых, существуют клинические данные в пользу того, что препараты, увеличивающие уровень АТ II и стимуляцию 2-го типа рецепторов, имеют преимущество в плане профилактики инсульта и его последствий [15]. Наконец, в ряде исследований, выполненных в последние годы, продемонстрирована непревзойденная эффективность данного класса препаратов в профилактике не только инсульта, но и деменции.

В исследовании LIFE сравнивали эффекты лозартана и кардиоселективного β-адреноблокатора атенолола на течение гипертонической болезни у 9 222 больных. Под влиянием лозартана достоверно снизился риск развития инсульта (в среднем на 25%). Установлено также, что лозартан способен улучшать познавательные функции головного мозга у больных пожилого и старческого возраста с АГ. Крупным исследованием, специально спланированным для оценки когнитивных функций, стало SCOPE – международное многоцентровое контролируемое плацебо изучение эффектов кандесартана на основные сердечно-сосудистые события и когнитивную функцию у пожилых больных с мягкой и умеренной АГ [16]. В исследование были включены 4 964 пациента в возрасте 70-89 лет с уровнем АД 160-179/90-99 мм рт. ст. и индексом деменции по шкале MMSE 24 и менее, длительность наблюдения составила 2,5 года. Больные были рандомизированы на две группы, первая получала кандесартан в дозе 8-16 мг, вторая – плацебо, при этом сопутствующая АГ терапия не регламентировалась. Исследование показало снижение риска инсульта на 23,6% ($p = 0,056$) и нефатального инсульта на 27,8% в группе кандесартана, а также сопоставимое число всех сердечно-сосудистых осложнений. Отсутствие достоверных различий по изменению теста MMSE (индекс когнитивной функции) объясняли как включением больных с высокими показателями MMSE, когда этот тест малоинформативен, так и недостаточным сроком наблюдения и широким использованием эффективной сопутствующей терапии. Тем не менее, в исследовании не выявлено преимуществ кандесартана в профилактике и коррекции нарушений мышления. Однако ряд показателей, характеризующих данную сферу, а именно уровень внимания и эпизодическую память, достоверно улучшились.

Наиболее существенные результаты в отношении церебропротекции и терапии АГ в последние годы предоставило исследование MOSES, которое длилось четыре года, в нем принимали участие 1 500 больных с АГ, перенесших мозговой инсульт [17].

В неконтролируемом плацебо исследовании MOSES сравнивали препараты эпросартан (600 мг/сут) и современный антагонист кальция нитрендипин (10 мг/сут), показавший прекрасный результат в исследовании SystEur, который в первичной профилактике занимает сегодня первые позиции. Первичными конечными точками стали сердечно-сосудистая смертность и число цереброваскулярных эпизодов, оценка когнитивных нарушений – основной вторичной точкой исследования.

Обе группы пациентов были сопоставимы по полу, средний возраст – 68 лет, средний уровень систолического АД – 152 мм рт. ст., диастолического АД – менее 90 мм рт. ст. В обеих группах в ходе исследования наблюдали одинаковое снижение АД, что позволило дать адекватную оценку эффективности обоих препаратов. После трех месяцев терапии целевой уровень систолического АД достигнут у 77% больных в группе эпросартана и у 79% – нитрендипина. В конце исследования результаты были такими же, то есть феномен ускользания антигипертензивного эффекта практически не наблюдался. Треть больных каждой группы находилась на монотерапии, некоторым из них понадобилось применение трех и более препаратов, в группе эпросартана таких пациентов оказалось меньше, чем в группе нитрендипина.

Несмотря на одинаковое снижение АД в обеих группах, эпросартан был эффективнее в плане жесткой конечной точки (общая смертность, все сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения) на 21%. Преимущество эпросартана отмечено в снижении на 20% общей смертности, всех сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, на 25% повторных инсультов и ассоциированных расстройств (транзиторные ишемические атаки – ТИА) и на 30% первичных сердечно-сосудистых осложнений, а также в сопоставимой частоте деменции в обеих группах (таблица).

Учитывая столь обнадеживающие экспериментальные и клинические данные в отношении применения антагонистов рецепторов к АТ II (эпросартан) в качестве профилактики когнитивных расстройств, исследования

**Таблица. Анализ когнитивной функции (баллы)**

| | Эпросартан | Нитрендипин |
|---|---|---|
| MMSE | 25,6 | 25,5 |
| Шкала Ранкина | 1,4 | 1,5 |
| Индекс Бартеля | 88,8 | 88,1 |

в этом направлении активно продолжаются. Примером этого может служить начавшееся недавно широкомасштабное исследование VI фазы OSCAR, основная цель которого – оценка эффектов терапии эпросартаном на когнитивные функции у большой когорты обследуемых (50 тыс. больных).

## Заключение

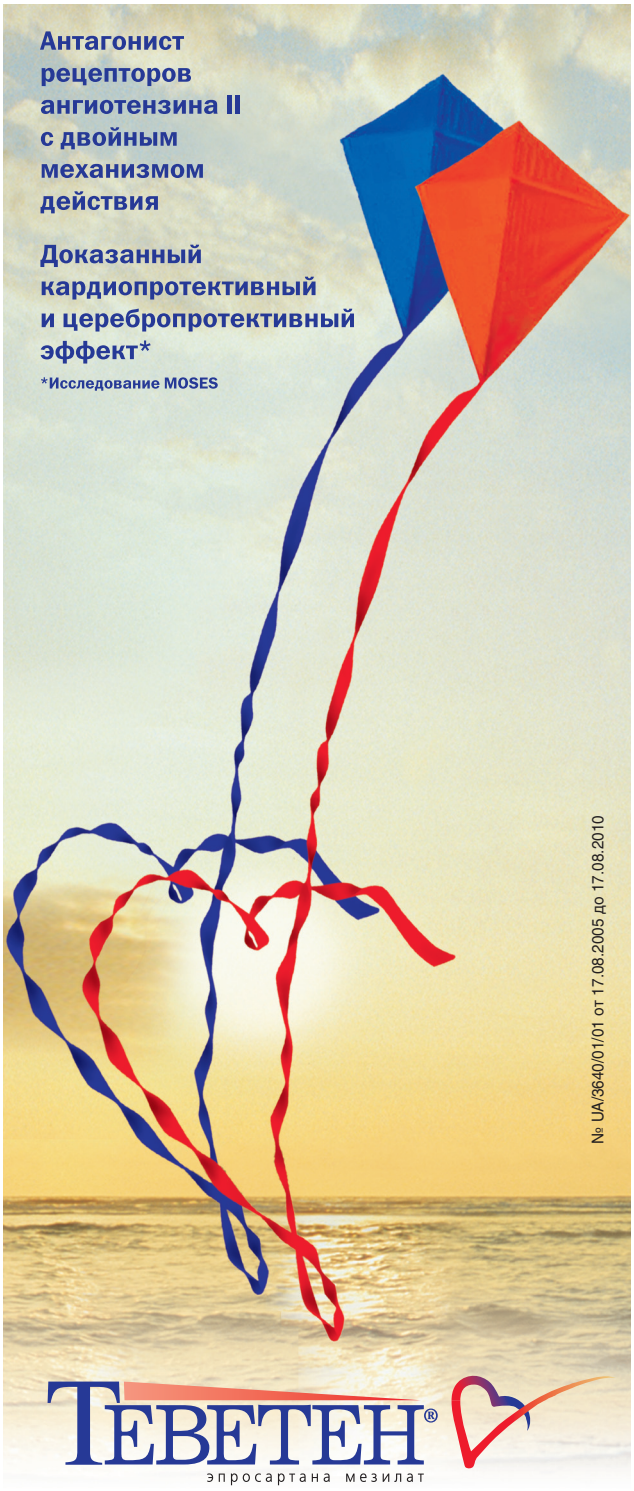
Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали роль АГ, как основного устраняемого фактора риска развития СД, и показали, что повышение АД является фактором риска формирования в дальнейшем деменции. Исходя из данных доказательной медицины, Американской ассоциацией неврологов и Европейской инициативой по инсульту разработаны рекомендации по определению оптимального уровня АД и выбору антигипертензивных препаратов при вторичной профилактике мозгового инсульта. Таким уровнем признано АД в пределах 120/80 мм рт. ст., однако в каждом конкретном случае оптимальный уровень АД индивидуален для каждого пациента в зависимости от сопутствующей патологии (стеноз каротидных артерий, сахарный диабет, почечная недостаточность и др.). В качестве гипотензивной терапии предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ,

диуретикам и их комбинациям. Данные исследований (SCOPE, MOSES) свидетельствуют о том, что антагонисты рецепторов к АТ II, помимо снижения АД, также способны замедлять прогрессирование нарушений когнитивной деятельности и деменции.

*Литература*


1. Roman G. Vascular dementia: Distinguishing characteristics, treatment, and prevention. JAGS 2003; 51: S296-304.
2. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347(9009): 11301.
3. Медведев А.В. Сосудистая деменция // Российский медицинский журнал. – 1998. – № 1(4): http://www.rmj.ru/sovpsih/t1/n4/4.htm.
4. Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino et al. Untreated blood pressure level is inversely reated to cognitive functioning: the Framingham Study. Am J Epidemiol 1993; 138(6):353-64.
5. Tzourio C., Dufouil C., Ducimetiere P. et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging. Neurology 1999; 53 (9): 1948-52.
6. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A. et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. Dement Geriatr Cogn Disord 2001; 12 (1) 33-9.
7. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H. et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA 1995; 274 (23): 1846-51.
8. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. – М: Медицина, 1977. – 228 с.
9. Emery V.O.B., Gillie E.X., Smith J.A. Reclassification of the vascular dementias: Comparisons of infarct and noninfarct vascular dementias // Internat Psychogeriatr. – 1996. – Vol. 8. N.1. – P. 33-61.
10. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (SystEur) study. Arch Intern Med 2002; 162 (18): 204652.
11. Morich F.J., Bieber F., Lewis J.M. et al. Nimodipine in the treatment of probable Alzhemier's disease: results from two randomized trials. Clin Drug Invest 1996; 11: 185-95.
12. Murray M.D., Lane K.A., Gao S. et al. Preservation of cognitive function with antihypertensive medication: a longitudinal analysis of community-based sample of African Americans. Arch Intern Med 2002; 162: 2090-6.
13. Randomised trial of a perindoprilbased bloodpressurelowering regimen among 6105 inviduals with previous stroke or transient ischaemic attack. PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001; 358: 103341.
14. Fournier A., Messerly F., Archad J. et al. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent clinical trials. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1343-7.
15. Lindholm L.H., Ibsen T., Dahlof B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE). Lancet 2002; 359: 1004-10.
16. Lithel H., Hansson L., Skoog I. et al. The study of cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). J Hypertension 2003; 21: 875-86.
17. Schrander J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosaran compared with netrendipine for seondary prevention (MOSES study). Stroke 2005; 36: 1218-26.






SOLVAY PHARMA

**Представительство компании**
**Солвей Фармацеутикалз ГмбХ в Украине:**
01133, г. Киев, ул. Щорса, 31, 3 этаж,
тел.: (044) 252-87-90, 230-20-98, 230-29-84
www.solvay-pharma.com.ua www.cardiopractic.com.ua

**Консигнационный склад:**
ООО "ЮЛГ". 04070, г. Киев, ул. Сковороды, 2,
тел.: (044) 238 6567 www.yulg.kiev.ua

*А.В. Фонякин, д.м.н., Научно-исследовательский институт неврологии РАМН, г. Москва*

# Современная концепция кардионеврологии

Ведение больных с инсультом представляет собой сложную полидисциплинарную задачу, требующую привлечения специалистов различного профиля. Расширившиеся и углубившиеся представления о тесной взаимосвязи между кардиальной и церебральной патологией легли в основу целой системы взглядов на взаимоотношения сердца и мозга, которая выделилась в отдельную дисциплину – кардионеврологию. Это – новое интегративное направление в медицине, основной целью которого является исследование сердца при различных формах сосудистых поражений головного мозга или исследование мозга при определенных заболеваниях сердца и нарушениях центральной гемодинамики.

В рамках кардионеврологии в настоящее время решается ряд актуальных клинических задач, к которым относятся:

- проблема кардиоэмболического и гемодинамического инсульта;
- исследование влияния кардиальной патологии на течение постинсультного периода и прогрессирование хронической цереброваскулярной патологии;
- предотвращение фатальных кардиальных событий в ближайшем и отдаленном постинсультном периодах;
- изучение цереброваскулярных эффектов антигипертензивной терапии и предупреждение связанных с ней гипоперфузионных церебральных осложнений;
- предупреждение церебральных осложнений во время и после операций на открытом сердце (аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов).

## Кардиоэмболический инсульт

Сегодня кардиоэмболический инсульт по праву можно признать одним из наиболее частых подтипов ишемических нарушений мозгового кровообращения. По данным современных мировых исследований, кардиогенная эмболия становится причиной развития 30% всех ишемических инсультов, и число их может увеличиваться по мере широкого внедрения в клиническую ангионеврологическую практику кардиологических методов диагностики. На сегодняшний день описано более 20 кардиальных нарушений, сопряженных с эмболическими осложнениями. Это, прежде всего, неревматическая фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, тромбоз левого желудочка, митральный стеноз, эндокардиты. Однако не все нарушения хорошо известны и легко детектируемы при физикальном и инструментальном обследованиях. Латентные пароксизмы неревматической фибрилляции предсердий, пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок, аневризма межпредсердной перегородки, атерома дуги аорты, миксома левого предсердия, открытое овальное окно, нитеобразные волокна митрального клапана и т. д. не обладают специфическими идентификационными симптомами. Обнаружить перечисленные нарушения бывает нелегко даже при целенаправленном исследовании. Поэтому мы предполагаем, что кардиоэмболический инсульт развивается чаще, чем мы думаем, и именно данная «скрытость» отличает кардиогенную эмболию от других подтипов инсульта.

Второе отличие, характеризующее кардиоэмболический инсульт, заключается в том, что кардиоцеребральная эмболия представляет собой континуум, а не завершенное событие. Транскраниальное допплеровское мониторирование средних мозговых артерий позволило выявить микроэмболические сигналы более чем у половины больных, перенесших инсульт по механизму кардиогенной эмболии. Более того, у 40% пациентов микроэмболические сигналы лоцировались спустя отдаленное время (месяцы и годы) после инсульта, что ассоциируется с реальной опасностью повторных мозговых событий (инфарктом мозга, транзиторной ишемической атакой).

Третье отличие кардиоэмболического инсульта заключается в гетерогенности эмболического субстрата. В качестве эмболов могут выступать фибриново-эритроцитарные тромбы, тромбоцитарные агрегаты, частицы опухолей, миксоматозные элементы, кальцификаты и атероматозные частицы, отрывки клапанных вегетаций. Морфологическое многообразие субстрата объясняет частичную неэффективность антитромботической терапии в профилактике эмболических событий.

И, наконец, четвертое отличие состоит во многообразии подходов к профилактике инсульта, включающих как консервативные, так и оперативные методы. Консервативная профилактика – это не только назначение антикоагулянтов и антиагрегантов, но и антибактериальная терапия (эндокардиты), гиполипидемическая

(кальцинозы, атерома аорты) и антиаритмическое лечение (пароксизмальная мерцательная аритмия). Оперативное лечение считается первейшим при обнаружении опухоли сердца и открытого овального окна. В настоящее время в ряде исследований показана эффективность транскатетерной окклюзии ушка левого предсердия, как основной зоны тромбообразования при мерцательной аритмии.

### Гемодинамический инсульт

Гемодинамический инсульт составляет, по мнению различных авторов, от 8 до 53% всех ишемических инсультов. Механизм сосудистой мозговой недостаточности, находящийся в основе гемодинамического инсульта, в самой общей форме может быть определен как диспропорция между потребностью и возможностью обеспечения полноценного кровоснабжения головного мозга. Развитие клинических симптомов вследствие сосудистой мозговой недостаточности происходит, как правило, на фоне постоянной, длительно существующей неполноценности кровоснабжения мозга, обусловленной изменениями в его сосудистой системе, и дополнительного уменьшения притока крови к мозгу при снижении системного артериального давления (АД).

Полученные нами данные свидетельствуют о приоритетной роли кардиальных нарушений при гемодинамическом инсульте. В результате кардиологического обследования у 70% пациентов с гемодинамическим инсультом диагностирована разнообразная кардиальная патология. Стратификация кардиогенных причин гемодинамического инсульта продемонстрировала, что наиболее частыми причинами являются безболевая ишемия миокарда и постоянная фибрилляция предсердий. Далее по частоте встречаемости следуют синдром слабости синусового узла, пароксизмальная фибрилляция предсердий и острый инфаркт миокарда. Реже к гемодинамическим церебральным нарушениям приводят частая желудочковая экстрасистолия, преходящая атриовентрикулярная блокада 2-3-й степени с паузами 2 сек и более, фибрилляция желудочков и отказ электрокардиостимулятора. Все перечисленные сердечные нарушения способны самостоятельно оказывать влияние на АД, реализующееся через периодическое выраженное уменьшение минутного объема сердца. Особо следует подчеркнуть, что за церебральное гемодинамическое поражение в большинстве случаев ответственны транзиторные асимптомные кардиальные нарушения, выявляющиеся исключительно благодаря активному проведению холтеровского мониторирования.

Таким образом, на сегодняшний день очевидно, что полноценное исследование кардиального статуса пациента, перенесшего инсульт, является настоятельной необходимостью и диктуется часто наблюдающимся скрытым течением кардиальной патологии, ответственной за развитие ишемического поражения мозга. По нашим наблюдениям, приблизительно половина больных с кардиоэмболическим и треть пациентов с гемодинамическим инсультом не имеют анамнестических указаний на предшествующую кардиальную патологию.

### Влияние кардиальной патологии на течение постинсультного периода и прогрессирование хронической цереброваскулярной патологии

Роль сердечной патологии у больных с ишемическим инсультом не следует ограничивать только патогенетическими аспектами, влияние ее распространяется и на последующий постинсультный период. Декомпенсация кардиальных нарушений, включая ангинозные приступы, сердечную недостаточность и нарушения ритма сердца, возникающие как в острой стадии инсульта, так и в более поздний период, могут отягощать и замедлять процесс реабилитации. Поэтому следующей задачей кардионеврологии является оптимизация сердечной деятельности в условиях активной постинсультной адаптации пациента.

Исследования, выполненные в НИИ неврологии РАМН, показали, что различные сердечные изменения при тщательном обследовании обнаруживают у 70-75% больных, перенесших ишемические нарушения мозгового кровообращения. Наиболее часто при ишемическом инсульте диагностируют различные формы ИБС, включая острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, нестабильную и стабильную стенокардию, нарушения ритма сердца и хроническую сердечную недостаточность. Поражение сердца вследствие ревматизма и эндокардитов, наличие протезированных клапанов – также не редкость у данной категории пациентов.

У больных с постинфарктными изменениями и постоянной формой фибрилляции предсердий ишемическое поражение мозга обширнее, неврологический дефицит более выражен, чем у пациентов, не имеющих таких нарушений. При этом регистрировались относительно низкие показатели сократимости левого желудочка и чаще фиксировались эпизоды безболевой ишемии миокарда. Это потенциально могло ухудшать церебральную гемодинамику, что при наличии изменений в системе регуляции мозгового кровотока предрасполагает к расширению зоны ишемического поражения мозга. Восстановительный постинсультный период на фоне хронической сердечной патологии ассоциировался со скрытыми гемодинамическими расстройствами, что могло быть причиной сердечной декомпенсации на пике активной реабилитации. В нашем исследовании выявлено клиническое значение наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии в раннем постинсультном периоде, заключающееся в негативном влиянии на темпы реабилитации, поэтому для успешного восстановления больных с кардиологической патологией необходимы выработка индивидуальных подходов и разработка реабилитационных мероприятий с тщательным контролем основных кардиологических показателей и своевременной коррекцией сердечных нарушений.

### Предотвращение фатальных кардиальных событий в ближайшем и отдаленном постинсультном периодах

Изучению последствий ишемического инсульта посвящены многочисленные проспективные исследования, проведенные в различных клинических центрах.

Установлено, что смертность у постинсультных больных на протяжении 5-летнего проспективного наблюдения существенно превышает ожидаемую смертность в общей популяции лиц того же возраста и пола. При этом, начиная со второго года наблюдения, в качестве одной из основных причин летальности выступала сердечная патология: острая и хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и остановка сердца. Однако не всегда имеющаяся сердечная патология проявляет себя клинической симптоматикой. Длительное время коронарная болезнь сердца может протекать скрыто, не обнаруживая себя ангинозными приступами и дебютируя серьезными осложнениями: нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. К этой же категории нарушений можно отнести и желудочковые аритмии, потенциально опасные в плане риска развития внезапной сердечной смерти. В связи с этим задача ранней диагностики асимптомной коронарной патологии и желудочковых аритмий у больных, перенесших инсульт, представляется чрезвычайно актуальной.

Активное проведение холтеровского мониторирования в различные сроки постинсультного периода позволило зарегистрировать у 22% больных жизнеугрожающие желудочковые аритмии, включая пароксизмы желудочковой тахикардии, у 16% – безболевую ишемию миокарда. При этом выяснилось, что основными кардиальными нарушениями, ассоциирующимися с безболевой ишемией миокарда и желудочковыми аритмиями, были постинфарктные изменения, инфекционный эндокардит, постоянная форма мерцательной аритмии и гипертрофия левого желудочка. У пациентов, у которых обнаруживаются какие-либо перечисленные негативные факторы, наблюдается повышенный риск серьезных сердечных осложнений, включая внезапную сердечную смерть, даже при отсутствии на момент осмотра субъективных или объективных кардиологических расстройств.

Еще одним фактором, ассоциирующимся с повышенной инцидентностью внезапной сердечной смерти, является нарушение автономной регуляции сердца, обусловленное очаговым поражением мозга. Продемонстрировано, что поражение островковой доли сопряжено с увеличением летальности в отдаленном постинсультном периоде. Наши собственные данные свидетельствуют, что вегетативная регуляция сердца страдает также и при множественном очаговом поражении, наличии лейкоареоза и коронарной патологии сердца. Диагностическая настороженность и превентивная медикаментозная терапия в группах повышенного риска должны способствовать увеличению продолжительности жизни больного, перенесшего инсульт.

## Цереброваскулярные эффекты антигипертензивной терапии и предупреждение связанных с ней гипоперфузионных церебральных осложнений

В настоящее время не вызывает сомнений, что адекватная антигипертензивная терапия способна предотвратить развитие сосудистых мозговых осложнений, в том числе повторных нарушений мозгового кровообращения. Вместе с тем у больных с сосудистой патологией мозга существует повышенный риск неврологических осложнений гипотензивной терапии, обусловленный значительным снижением АД, когда его уровень опускается ниже нижней границы ауторегуляции мозгового кровообращения. Имеется ряд факторов, определяющих безопасную тактику антигипертензивной терапии в постинсультном периоде при хронических формах цереброваскулярной патологии.

Так, выявлено, что в острейшем периоде инсульта повышение АД имеет компенсаторный характер и направлено на поддержание адекватного перфузионного давления в периинфарктной зоне, поэтому оптимальным в острой фазе ишемического инсульта считают уровень систолического АД 160-180 мм рт. ст. и диастолического АД 95-105 мм рт. ст., что ассоциируется с наименьшей частотой ранних и отсроченных сердечно-сосудистых и неврологических осложнений и менее выраженным остаточным неврологическим дефицитом. В первую неделю после геморрагического инсульта оптимальный уровень АД может быть на 10-15 мм рт. ст. ниже, через 7-10 дней возможности ауторегуляции мозгового кровотока, как правило, улучшаются, вследствие чего уменьшается риск церебральной гипоперфузии из-за избыточной редукции АД. В этом периоде следует начинать гипотензивную терапию, определив целевой уровень снижения АД, который обусловливается несколькими факторами: типом инсульта, выраженностью атеросклеротического поражения магистральных артерий головы и степенью АГ.

У больных, перенесших геморрагический инсульт, риск повторных кровоизлияний находится в прямой зависимости от уровня АД: минимальный риск обнаруживается при 120/70 мм рт. ст., более низкие значения в исследованиях не достигнуты. Напротив, после ишемического инсульта уровень АД необходимо поддерживать несколько выше, и оптимальные значения АД находятся в U-образной зависимости от патологии сонных артерий. При наличии окклюзирующего атеросклеротического поражения магистральных артерий головы при одностороннем стенозе сонной артерии наименьшая частота мозгового события регистрируется при систолическом АД 130-140 мм рт. ст., при более высоком или низком уровне АД риск начинает возрастать. В случаях двустороннего стеноза сонных артерий, превышающего 70% просвета сосудов, наблюдается обратная зависимость между уровнем систолического АД и риском развития инсульта – наименьший риск отмечен при систолическом АД 160-170 мм рт. ст.

У больных с длительной и высокой АГ гипоперфузия головного мозга может возникать при относительно нормальном уровне АД, поэтому очень важно запланировать безопасный диапазон его редукции в процессе длительной базисной антигипертензивной терапии. В исследованиях НИИ неврологии РАМН показано, что при относительной сохранности цереброваскулярного адаптационного резерва и отсутствии выраженного поражения магистральных артерий головы допустимо снижать систолическое АД на 20% и диастолическое на 15% от исходного безмедикаментозного уровня. При этом нижняя граница оптимального уровня систолического АД

при АГ 3-й степени будет находиться на отметке 160 мм рт. ст., при АГ 2-й степени допустима безопасная редукция систолического АД до 135-140 мм рт. ст., при АГ 1-й степени и высоком нормальном АД нижний оптимальный предел систолического АД составляет 120 мм рт. ст.

Выбор оптимального препарата должен основываться на данных доказательной медицины. На сегодняшний день известно, что достоверное уменьшение риска инсульта происходит при использовании в составе антигипертензивной терапии диуретика индапамида (PATS), сочетания периндоприла с индапамидом (PROGRESS), эпросартана и нитрендипина (MOSES). Эти данные не означают, что при гипотензивном лечении нужно использовать только перечисленные препараты. Большинство участников упомянутых крупномасштабных проспективных исследований получали комбинированное лечение двумя и более препаратами. Наиболее оптимальным представляется использование рациональной комбинации антигипертензивных средств, обязательно включающей препараты, эффективные с позиций доказательной медицины, позволяющей достигать целевые значения АД.

### Церебральные осложнения во время и после операций на открытом сердце (аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца)

Одной из наиболее актуальных задач кардионеврологии является профилактика неврологических осложнений при операциях на открытом сердце, что обусловлено неуклонным ростом хирургических вмешательств подобного рода.

Церебральные осложнения кардиохирургических вмешательств можно разделить на два типа. К осложнениям первого типа относят смерть вследствие инсульта и гипертонической энцефалопатии, нелетальный инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения. Осложнения второго типа включают ухудшение интеллектуальных функций, спутанность сознания, нарушение памяти, судорожные припадки.

Распространенность инсульта в послеоперационный период составляет около 2%, при сахарном диабете и атеросклерозе сонных артерий риск инсульта достигает 8%. Факторами риска осложнений первого типа являются атеросклероз аорты, недавно перенесенные сосудистые мозговые события, применение внутриаортальной баллонной контрпульсации, сахарный диабет, послеоперационная фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, пожилой возраст, тромбоз левого желудочка, периоперационная гипотензия. Непосредственные причины интра- и постоперационного церебрального поражения – эмболия, снижение мозгового кровотока, контактная активация клеток крови в процессе искусственного кровообращения и метаболические нарушения. Наиболее часто эмболизируют атероматозные массы из восходящей аорты во время введения канюль для аппарата искусственного кровообращения (АИК), накладывания зажимов на аорту, создания анастомозов с шунтами. Существенным моментом является также снижение перфузии головного мозга, вызванное, с одной стороны, атеросклерозом церебральных артерий, с другой, относительно низким средним АД и непульсирующим кровотоком в некоторых разновидностях АИК.

Профилактика неврологических осложнений операций на открытом сердце выстраивается на точном знании их причин. Поскольку атеросклероз аорты – один из основных предикторов неврологических осложнений, необходимо точно оценить состояние восходящей части дуги аорты. Выявление выступающих в просвет аорты и подвижных атеросклеротических бляшек – показание к применению альтернативных хирургических подходов (протезирование пораженного участка дуги аорты в условиях гипотермической остановки кровообращения). Впервые возникшая фибрилляция предсердий в раннем послеоперационном периоде требует неотложной терапии антикоагулянтами и восстановления синусового ритма. У больных с недавно перенесенным инфарктом миокарда необходимо с помощью трансэзофагеальной эхокардиографии нацелить внимание на идентификацию пристеночного тромбоза, наличие которого приводит к отсрочке операции и проведению длительной антикоагулянтной терапии. Отсрочка операции на сердце у больных с недавно перенесенными цереброваскулярными событиями (инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения) также снижает риск периоперационных мозговых осложнений. И, наконец, с учетом того, что больные с сочетанным поражением магистральных артерий головы и коронарных артерий входят в группу повышенного риска периоперационных церебральных осложнений, возникла необходимость в выработке тактики ведения таких пациентов. На сегодняшний день в большинстве крупных сосудистых центров проводят реконструкцию магистральных артерий головы до реваскуляризации миокарда, исключение составляют случаи выполнения аортокоронарного шунтирования по экстренным показаниям.

Таким образом, ключевые задачи кардионеврологии сфокусированы на актуальных вопросах, возникающих при лечении больных с острой и хронической сосудистой мозговой патологией. Сложно определить приоритетность нарушения деятельности мозга или сердца при решении первоочередности устранения накопившихся проблем. Не вызывает сомнений, что единственно правильный выбор возможен только при условии объединения усилий специалистов различных областей, в первую очередь невролога и кардиолога.

# Липидоснижающая терапия при сахарном диабете 2 типа: данные метаанализа рандомизированных испытаний

В 2004 г. Американский колледж врачей выступил в поддержку липидного контроля при сахарном диабете (СД) 2 типа, рекомендовав липидоснижающую терапию для вторичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с установленной коронарной болезнью сердца (КБС) и использование статинов для первичной профилактики макроангиопатий у больных с другими сердечно-сосудистыми факторами риска. Тем не менее, крупных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) липидоснижающих вмешательств, посвященных специально пациентам с СД, пока проведено недостаточно.

Португальские ученые выполнили метаанализ опубликованных РКИ с целью определения эффективности гиполипидемической терапии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа *(J. Costa, M. Borges, C. David, A. Vaz Carneiro. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. May 13, 2006; 332; 1115-1124)*.

В метаанализ включены 12 РКИ, опубликованные на английском языке до апреля 2004 г. и соответствовавшие следующим критериям: включавшие ветви плацебо и холестеринснижающего препарата с количеством не менее 500 пациентов в каждой; двойной слепой дизайн с оценкой клинических исходов; наличие участников с СД и без него в каждой ветви испытания; продолжительность наблюдения не менее 3 лет; «твердые» конечные точки сердечно-сосудистых событий; возможность расчета результатов отдельно для участников с СД и без него.

Первичным объектом метаанализа была комбинация основных коронарных событий (смертность от коронарной болезни сердца [КБС], нефатальный инфаркт миокарда [ИМ], процедуры реваскуляризации миокарда). Вторичным объектом служили: смертность от КБС + ИМ, смерть от КБС, ИМ, процедуры реваскуляризации, инсульт, изменения липидов крови (общего холестерина [ОХ], липопротеидов низкой плотности [ЛПНП], липопротеидов высокой плотности [ЛПВП] и триглицеридов [ТГ]).

Как и ожидалось, пациенты с СД продемонстрировали значительно более высокий риск больших коронарных событий, чем участники без диабета. Для исследований по первичной профилактике отношение рисков (ОР) коронарных событий в группе контроля у диабетиков в сравнении с лицами без СД составило 1,18 ($p = 0,0006$), в группе терапии – 1,17 ($p = 0,006$); для исследований по вторичной профилактике – 1,53 ($p < 0,00001$) и 1,59 ($p < 0,00001$) соответственно.

Гиполипидемическая терапия была одинаково эффективна как у пациентов с СД, так и без него. В первичной профилактике редукция риска первичной точки составила 21% ($p < 0,0001$) у лиц с СД и 23% – без него ($p = 0,0003$) при терапии статинами или гемфиброзилом. При вторичной профилактике статинами или гемфиброзилом среднее снижение риска коронарных событий было точно таким же: 21% ($p = 0,0005$) у больных с СД и 23% ($p < 0,00001$) у участников без него. Тем не менее, абсолютное снижение риска развития первичной точки оказалось в 3 раза больше в группах вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Кроме того, при анализе РКИ по вторичной профилактике отмечены важные различия между диабетиками и лицами без СД. При гиполипидемической терапии редукция риска составила: для точки «КБС + ИМ» – 22% при СД ($p = 0,001$) и 26% у лиц без СД ($p < 0,00001$); для точки «смерть от КБС» – 30% ($p = 0,01$) и 21% ($p = 0,01$); для точки «нефатальный ИМ» – 39% ($p = 0,03$) и 29% ($p < 0,00001$); для реваскуляризаций миокарда – 30% ($p < 0,0001$) и 23% ($p < 0,00001$); для инсульта – 36% ($p = 0,0008$) и 22% ($p < 0,00001$) соответственно.

После внесения поправок на исходные факторы риска эффективность липидоснижающих вмешательств у больных СД оказалась выше, чем у пациентов без диабета, во вторичной профилактике смерти от КБС, нефатального ИМ, реваскуляризаций миокарда и инсульта. Различия в эффективности первичной профилактики коронарных событий между подгруппами участников с СД и без него не достигли статистической значимости.

Степень изменения липидов крови от исходных уровней в группе вмешательства была сходной у больных с СД и без него. Уровни ОХ снизились на 15-20%, ЛПНП – на 10-35%, ТГ – на 10-30%, ЛПВП увеличились на 5-7,5%.

В данном метаанализе РКИ продемонстрирована эффективность гиполипидемической терапии в снижении сердечно-сосудистого риска как у больных с СД, так и без него. Более того, польза вмешательства оказалась выше у пациентов с СД, особенно при вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий.

Будущие исследования должны определить пороговые значения липидов крови, при которых необходимо начинать лечение больных СД, и целевые уровни холестерина, особенно при первичной профилактике КБС. До тех пор, заключают авторы, гиполипидемические средства (в частности, статины) должны использоваться не только для вторичной, но и для первичной профилактики у больных СД.

*http:// www.medmir.com; http://bmj.bmjjournals.com*

# Методические рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии

Рабочей группой Европейского общества кардиологов (ЕОК) под руководством Kim Fox созданы новые методические рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии, которые были опубликованы в июньском номере журнала *European Heart Journal (Eur. Heart J., June 2006; 27: 1341-381).* Данные рекомендации являются переработанной и дополненной версией с учетом всех последних данных доказательной медицины предыдущего руководства ЕОК по стабильной стенокардии, изданного в 1997 году.

В настоящем документе подробно освещены следующие вопросы:

• дефиниции синдрома стенокардии, в том числе исторические аспекты формирования современной терминологии;

• диагностика (инструментальная и лабораторная), используемая в настоящее время в кардиологии с детальным рассмотрением стресс-тестов (электро- и эхокардиографических), ангиографических и новых возможностей, предоставляемых внутрисосудистым ультразвуковым исследованием, которые позволяют регистрировать внутристеночное атероматозное поражение в «интактных» сосудах, по данным коронарографии;

• новые подходы к стратификации степени риска больных со стенокардией, согласно приведенной формуле, а также с использованием данных клинического, лабораторного и инструментального обследования;

• алгоритмы диагностики, медикаментозного и хирургического лечения больных с различными клинико-патогенетическими вариантами стенокардии – типичной стабильной, вазоспастической и стенокардии у больных с синдромом Х (рис.1);

• особенности диагностических и лечебных подходов у различных групп пациентов (женщин, больных с сахарным диабетом, пожилых больных, пациентов с хронической рефрактерной стенокардией).

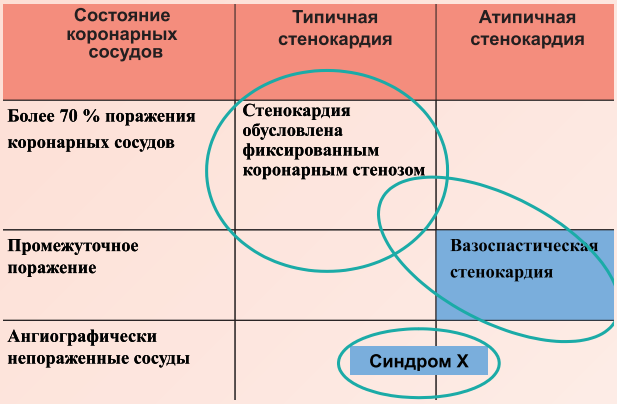



**Рис. 1. Схема клинико-патогенетических вариантов стабильной стенокардии (ESC, 2006)**

Принципиальные отличия от предыдущих методических рекомендаций (1997) заключаются не только в повышении информативности благодаря данным, полученных с помощью новых современных методов исследования (к примеру, внутрисосудистого ультразвукового исследования) и новых классов препаратов (модуляторы К-каналов и ингибиторы If-каналов), но и в объективном представлении трех основных этапов в лечении стенокардии (рис. 2). Первым из них является немедленная краткосрочная помощь с безальтернативным использованием сублигвального нитроглицерина; вторым – назначение препаратов, способных влиять на прогноз заболевания, – аспирин, статины, ингибиторы АПФ и β-блокаторы у больных после перенесенного инфаркта миокарда; третьим – применение препаратов, направленных на устранение симптомов стенокардии, к ним отнесены β-блокаторы (у больных без предшествующего инфаркта миокарда), антагонисты Са-каналов, пролонгированные нитраты, модуляторы К-каналов и ингибиторы If-каналов. Возможна взаимная замена классов препаратов с целью достижения максимального клинического эффекта. Если с помощью медикаментозного воздействия симптоматика стенокардии не устраняется, то надлежит переходить к инвазивным технологиям реваскуляризации миокарда.

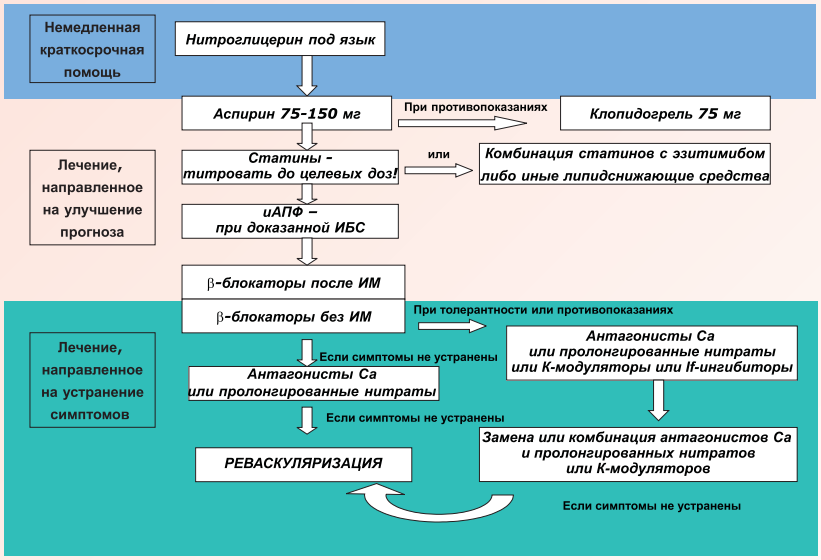



**Рис. 2. Алгоритм лечения стенокардии (ESC, 2006)**

Данные методические рекомендации в сокращенной и полной версиях представлены на сайте *www.escardio.org.*

*Подготовила профессор Е.И. Митченко*

*С.П. Московко, д.м.н., Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова*

# Нейрозащитные и нейротрофические факторы в лечении неврологических заболеваний

Современная неврология переживает очередной этап кардинальных, революционных изменений; предыдущий период длился почти полвека – с 50-х годов и почти до конца XX столетия – и был ознаменован не только новыми открытиями в понимании интимных процессов при мозговой патологии, связанных в первую очередь с медиаторными механизмами, но и с переходом от чисто описательной, диагностической деятельности неврологов к активной терапевтической стратегии. Эпоха «терапевтического нигилизма» безвозвратно ушла в прошлое не только по отношению к инсульту, но и к большинству нейродегенеративных заболеваний, хронических прогрессирующих поражений мозга. Одновременно были заложены основы доказательной медицины, и современные лечебные подходы приобретают характер не пробных, поисковых, по правилу «подобного случая», а обоснованных, принимающих черты стратегий.

Развитие этиотропной (антибиотики, противовирусные препараты при воспалительных заболеваниях), патогенетической (гормонотерапия, иммуноглобулины при аутоиммунных поражениях) и заместительной терапии при болезнях Паркинсона, Вильсона позволило сделать значительный шаг вперед и изменить, прежде всего, прогноз при этих тяжелых патологиях, существенно улучшить качество жизни больных. Однако открытия последнего десятилетия в области молекулярной биологии, рецепторных механизмов функционирования нейронов и генетического регулирования процессов жизнедеятельности нервной ткани ставят на повестку дня иные вопросы, обосновывают и возрождают, казалось бы, несбыточные надежды – возможность восстанавливать элементы нервной системы, вмешиваться в базовые и представлявшиеся необратимыми процессы некроза и апоптоза клеток и, следовательно, вплотную приблизиться к целевому понятию «репарации мозга» как в морфологическом, так и в функциональном смысле. Вполне естественно, что для достижения этих целей исследователи обратились к нейротрофическим факторам, в нормальных и патологических условиях поддерживающих жизнедеятельность нервной ткани. По сути, это не только патогенетический подход, а скорее, саногенетический – качественно новый путь воздействия с терапевтической целью.

Исследовательская активность в отношении нейротрофических факторов значительно возросла в последнее время. Свидетельство тому – большое число научных форумов по данной проблеме. Появились специализированные издания, например – международный журнал по нейропротекции и нейрорегенерации (Int J Neuroprotection & Neuroregeneration, www.ijnn.org), в котором публикуются наиболее перспективные результаты исследований в этой области.

На 12-й Международной медицинской конференции в Зальцбурге (Австрия) привлек внимание ряд сообщений на эту тему. В них подчеркивалось, что нейротрофины играют важную роль не только в развитии нервной системы (в период органогенеза) и поддержании нейрональной пластичности у взрослых, но и в развитии неврологической и психической патологии. Результаты многих исследований наводят на мысль, что лечение нейротрофическими факторами или воздействие на связанные с ними рецепторы может положительно влиять на динамику нейродегенеративных заболеваний, депрессии, шизофрении и ишемических явлений, а также улучшать клинические симптомы перечисленных заболеваний. В данном контексте профессор университета Свенси (Уэльс, Великобритания) Йоганс Том подчеркнул защитный потенциал нейротрофинов, в частности НФР (нейротрофического фактора роста), НФМ (нейротрофического фактора головного мозга) и НТ3 (нейротрофина-3), по отношению к холинергическим нейронам. Например, у пациентов с депрессией наблюдается утрата активности нейротрофинов коры головного мозга. В исследованиях доказано, что антидепрессанты повышают уровень НФМ головного мозга. Данную связь подтвердил и профессор Петер Кёниг из Ранквайльского регионального госпиталя (Австрия).

Исследования нейропротекторных веществ, оказывающих благоприятное терапевтическое влияние на зону мозгового инфаркта, проводятся с начала 1990-х годов. Несмотря на хорошие результаты, полученные у животных, клинические выводы оказались неутешительными. Профессор Тель-Авивского университета (Израиль) доктор Натан Борнштейн считает, что ишемизированные участки мозга не являются гомогенными, вокруг центрального участка некротической ткани формируется ишемическая полутень, так называемая пенумбра. В ней происходят сложные метаболические процессы, тип которых зависит от продолжительности и степени нарушения перфузии. Нейроны в этой зоне изначально сохранены, однако становятся все более деполяризированными. Кроме того, глутамат и ионы кальция проникают из соседних зон некроза, вызывая эксайтотоксическое

разрушение нервных клеток. Данная реакция ускоряется высвобождением медиаторов воспаления, вызывающих воспалительный отек и, следовательно, повышение внутричерепного давления, что в дальнейшем приводит к прогрессирующему снижению кровообращения в мозговой ткани. При потенциальной возможности блокирования указанных процессов многие нейроны удалось бы сохранить, что и было показано в экспериментах на животных. Профессор Борнштейн описал терапевтическое окно, как 3-6 часов от начала ишемии: «Целями оптимальной терапии являются не только сохранение нейронов в зоне ишемической полутени вследствие ранней реперфузии, но и дальнейшая продолжительная нейропротекция».

В поиске перспективных подходов исследуются не только новые пути, но и средства, которые были изучены, повторно оцениваются для выявления дополнительных возможностей. Широко известен препарат, обладающий нейротрофическим механизмом действия, аналогичным действию естественных факторов роста нейронов, – Церебролизин®. Механизм, лежащий в основе его нейротрофического действия, – предмет большого числа клинических исследований. В частности, предпосылкой для изучения влияния Церебролизина® на нервную ткань *in vivo* послужили результаты *in vitro* исследований, в которых показаны активация нейронов в культуре ткани и возникновение процессов спраутинга при добавлении этого препарата, т. е. формирование новых связей между клетками, объединение их в функциональные системы с обменом информацией, повышением ростовых факторов и, в целом, выживаемости нейронов. Подобные факты, а также демонстрация универсальности действия, дозозависимости и безопасности препарата, позволяют говорить о перспективах его широкого применения в клинике. Действительно, спектр клинических направлений, обсуждаемых в рамках механизмов нейропротекции и нейрорегенерации, достаточно велик.

По мнению профессора Гарвардской медицинской школы (США) доктора Сета П. Финклештейна, нейропротекция при использовании Церебролизина® при ишемическом инсульте является результатом влияния последнего на ишемический каскад. Например, данный препарат избирательно блокирует активность калпаина и каспазы-3, таким образом, предотвращая вторичное ишемическое поражение типа цитотоксической гипоксии, эксайтотоксичности или быстрой перегрузки кальцием. Он также препятствует распаду протеина, ассоциированного с микротубулами (MAP-2) и, соответственно, улучшает клинический исход. В данном контексте Финклештейн ссылался на данные, полученные на животных моделях, в которых нейротрофические факторы роста обеспечивали улучшение двигательных функций даже при достаточно позднем назначении. В доклинических исследованиях группа исследователей под руководством Финклештейна изучала возможности Церебролизина® улучшать последствия инсульта. Оказалось, что наилучшие результаты дает его раннее применение.

Помимо оценки эффективности препарата при остром инсульте, профессор Калифорнийского университета (США) доктор Элизир Маслиа пояснил некоторые моменты терапевтических подходов к использованию нейротрофинов при болезни Альцгеймера. На моделях трансгенных мышей Церебролизин® снижал концентрацию β-амилоида в мозге, улучшал синаптические репаративные процессы и стимулировал нейрогенез.

В последующих клинических исследованиях подтвердилась способность препарата улучшать повседневную активность, минимизировать нарушения в поведенческой сфере и признаки когнитивного дефицита.

Доктор Динг Динг из университета Фудан (Шанхай, Китай) представила результаты рандомизированного многоцентрового исследования «Клиническая эффективность Церебролизина® в лечении острого ишемического инсульта у китайских больных» (Гонг Жен и соавт.), в котором эффективность и безопасность препарата изучали у 287 больных с острым инсультом в бассейне сонной артерии. Пациенты с ишемическим инсультом (количество баллов по шкале NIHSS от 8 до 22) были включены в исследование в первые 48 часов после его развития, 147 больных получали на протяжении десяти дней 50 мл Церебролизина®, в то время как пациенты контрольной группы (n = 140) – стандартную терапию. Неврологический прогноз в обеих группах оценивали по шкале NIHSS в начале исследования, на 11, 21 и 28-й день терапии; повседневную активность – по Шкале общего жизненного статуса (TLS). Доктор Динг считает, что результаты исследования подтвердили эффективность Церебролизина®: улучшение по шкале NIHSS в группе Церебролизина® было более выражено по сравнению со стандартной терапией на 3-й (11,5 против 8,9%), 11-й (30,7 против 20,6%), 21-й (45,3 против 36,2%) и, наконец, 28-й день (54,1 против 44,6%) (рис.).

В отношении вторичных конечных точек, повседневной активности следует отметить, что препарат более благоприятно влиял на показатели шкалы TLS (таблица). Каких-либо серьезных побочных эффектов в обеих группах лечения не наблюдалось.

Как видно из приведенного обзора, защите мозга при остром сосудистом его повреждении уделяется большое

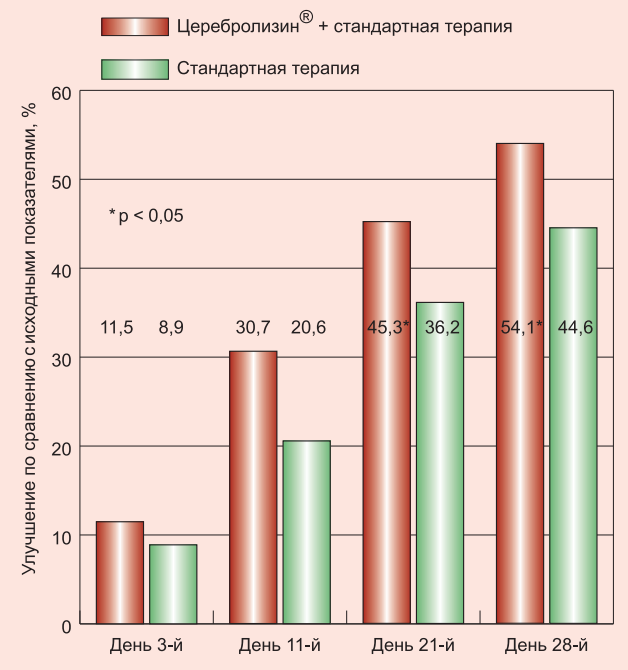



**Рис. Неврологический прогноз по шкале инсульта NIHSS на фоне приема Церебролизина®**

внимание. Результаты китайских и российских мультицентровых исследований применения Церебролизина® в острейшем периоде инсульта (в дозе 20-50 мл ежедневно в течение 10-20 суток) подтверждают наличие у препарата выраженного нейропротекторного эффекта. В этой связи, следует подчеркнуть, что конечными точками для оценки результатов указанных исследований служили непосредственные исходы инсульта: выживаемость больных, степень остаточного неврологического дефицита и уровень сохраненной способности к самообслуживанию (в течение первого месяца). Однако процесс на этом не завершается, наиболее важны для выживших после инсульта больных темп последующих восстановительных процессов и профилактика развития негативных для реабилитации синдромов – эмоциональных и когнитивных расстройств, высокую частоту которых в настоящее время признают большинство авторов и влияние которых, равно как и социально-экономические их последствия, достаточно масштабны. В этом смысле нейропротективный акцент терапии в остром периоде должен рационально смениться нейротрофическим в период реабилитации. Представляется, что стратегия лечения должна включать долгосрочные цели, и это соответствует самому характеру терапии: нейротрофические факторы должны присутствовать в организме как можно более продолжительный период. В данном аспекте планирование терапии должно обрести черты долгосрочной стратегии, с определением отдаленных целей (и формулировкой таких целей, что пока несколько непривычно для повседневной практики неврологии), а также с формированием тактики применения препаратов – во временном, дозовом отношении, в повторности воздействия и т. п.

**Таблица. Влияние Церебролизина® на повседневную активность**

| Улучшение общего жизненного статуса, баллы | | | |
|---|---|---|---|
| Показатели | Группа А (n = 141) | Группа В (n = 138) | P |
| Улучшение на 28-й день/начало исследования Средний показатель | 1,7 ± 1,1 | 1,5 ± 1,1 | 0,029* |
| Степень улучшения на 28-й день/начало исследования Средний показатель (%) | 40,4 ± 26,2 | 32,7 ± 27,9 | 0,019* |

Примечание: * проверка по критерию Стьюдента.

Появление новых данных об участии нейротрофинов (точнее – об их недостаточной функции) при целом ряде заболеваний и расстройств мозга (депрессия, шизофрения, разнообразные нейродегенеративные заболевания и др.) открывает перспективы для их применения в иных, чем до сих пор, аспектах. Так, в этом смысле очень многообещающими кажутся результаты испытания Церебролизина® при синдроме гиперактивности у детей (Н.Н. Заваденко, 2004). Это состояние характеризуется не только поведенческими отклонениями, но и снижением способности к обучению, концентрации внимания, а в перспективе – значительной социальной и личностной дезадаптацией. У некоторых больных детей и подростков наблюдается терапевтическая резистентность по отношению к принятым нейромедиаторным воздействиям и применению ноотропных препаратов, поэтому улучшение показателей на фоне приема Церебролизина® (5-10 мл ежедневно в течение месяца) демонстрирует не только появление нового перспективного подхода к коррекции комплекса расстройств, но и подтверждает вероятность участия нейротрофических механизмов в патогенезе так называемой патологии развития. В конечном итоге, именно недостаточность нейрональной пластичности, вызванная разными причинами, но связанная с дефицитом нейротрофических факторов, приводит к формированию стойких синдромов (ДЦП) или дезадаптирующим расстройствам в период обучения и формирования личности (синдром гиперактивности с дефицитом внимания). Нейротрофическая терапия представляется в таком случае обоснованной с патогенетической точки зрения.

На повестку дня в последнее время выходит широкий спектр нейродегенеративных заболеваний: экстрапирамидные, мозжечковые дегенерации, болезнь Альцгеймера и родственные синдромы, а также фенотипически близкие расстройства функции нервной системы возрастного характера, например, синдром мягкой когнитивной недостаточности, привлекающий все большее внимание исследователей и клиницистов. Как обоснованно считают специалисты, в основе патогенеза перечисленных расстройств, помимо специфических этиотропных факторов, лежит дефицит нейротрофических воздействий, не позволяющий клетке активно сопротивляться патологии и направляющий ее по пути апоптоза. Поэтому сегодня вполне рациональной выглядит попытка концептуального обоснования применения нейротрофической терапии как базового элемента в ведении больных с нейродегенеративными заболеваниями, а также при первых проявлениях возрастного когнитивного дефицита. Эти исследования только начинаются и ведутся с соблюдением принципов доказательной медицины. Их результаты могут быть получены в течение ближайших 5-10 лет, но уже сегодня можно утверждать, что нейротрофическая терапия не только не противоречит современным представлениям о патогенезе и механизмах повреждения мозга, но и вполне заслуживает определения обоснованного компонента нейрозащитной и восстановительной терапии заболеваний нервной системы.

### *Литература*


1. Виленский Б.С., Семенова Г.М., Широков Е.А. Применение Церебролизина при ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. – Т. 99. – № 4. – С. 65-69.
2. Гомазков О.А. Нейропептиды и ростовые факторы мозга. Информационно-справочное издание. – М., 2002.
3. Громова О.А., Авдеенко Т.В., Бурцев Е.М. и соавт. Влияние Церебролизина на оксидантный гомеостаз, содержание микроэлементов и электролитов у детей с минимальной мозговой дисфункцией // Журнал неврологии и психиатрии. – 1998. – Т. 98. – № 1. – С. 27-30.
4. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Гаптов В.Б., Тихопой Е.В. Реабилитация в неврологии / Учебн. пособие. М., 2000. – 52 с.
5. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Гехт А.Б. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование влияния Церебролизина на функциональное состояние головного мозга в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта / В сб.: Использование Церебролизина в неврологической и психиатрической практике. – 1998. – С. 20-28.
6. Дамулин И.В., Захаров В.В., Левин О.С., Елкин М.Н. Использование Церебролизина в нейрогериатрической практике / В сб.: Достижения в нейрогериатрии. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. – М.: ММА, 1995. – Ч.1. – С. 100-116.

7. Заваденко Н.Н., Кемалов А.И., Петрухин А.С. и соавт. Лечение последствий закрытой черепно-мозговой травмы у детей: оценка эффективности Церебролизина // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6. – № 3. – С. 38-42.

8. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс – общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии. – 1996. – Т. 96. – № 2. – С. 111-114.

9. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение // Российский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 10.

10. Изнак А.Ф., Колыхалов И.В., Чаянов Н.В. и соавт. Влияние Церебролизина на характеристики ЭЭГ при болезни Альцгеймера / В сб.: Болезнь Альцгеймера: достижения в нейробиологии, диагностике и терапии. – М., 1996. – С. 46.

11. Рощина И.Ф., Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д. и соавт. Влияние Церебролизина на эффективность последующей терапии амиридином у больных с болезнью Альцгеймера (нейропсихологическое исследование) // Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. – Т. 99. – № 12. – С. 43-46.

12. Рощина И.Ф., Гаврилова С.И., Жариков Г.А., Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д. Нейропсихологическая оценка длительной терапии болезни Альцгеймера с использованием разных доз Церебролизина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – № 1. – С. 52-55.

13. Скворцова В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6. – № 3. – С. 4-9.

14. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В., Шамалов Н.А., Тихонова И.В., Смычков А.С. Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности Церебролизина при лечении острого ишемического инсульта // Инсульт, прил. к Журналу неврологии и психиатрии. – 2004. – № 11. – С. 104.

15. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. и соавт. Опыт применения высоких доз Церебролизина при сосудистой деменции // Терапевтический архив. – 1996. – Т. 68. – № 10. – С. 65-69.

16. Bae C.-Y., Cho C.-Y., Cho K. et al. A doudle-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin in Alzheimer's disease // J Am Geriatr Soc. – 2000. – Vol. 48. – P. 1566-1571.

17. Barolin G.S., Koppi S., Kapeller E. Old and new aspects of stroke treatment with emphasis on metabolically active medication and rehabilitative outcome // EuroRehab. – 1996. – № 3. – P. 135-143.

18. Boado R.J. Brain-derived peptides increase the expression of a blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter reporter gene // Neurosci Lett. – 1996. – Vol. 220. – P. 53-56.

19. Boado R.J., Wu D., Pardridge W.M., Windisch M. In vivo administration of brain-derived peptides increases the transport of glucose from blood to brain / In: XVI World Congress of Neurology. Buenos Aires, 1997. Abstracts. № 2. – P. 07-06.

20. Boado R.J. In vivo upregulation of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter by brain-derived peptides // Europ J Neurol. – 1999. – Vol. 6. – Suppl. 3. – P. 37.

21. Funke M., Fiehler J., Mewes I. et al. Dose-dependent effects of Cerebrolysin on EEG and short term memory of healthy volunteers during control and hyperventilation induced cerebral ischemia // J Neural Transm. – 1998. – Vol. 53 (Suppl.). – P. 385-398.

22. Gauthier S. Results of a 6-month randomized placebo-controlled study with Cerebrolysin in Alzheimer's disease // Europ J Neurol. – 1999. – Vol. 6. – Suppl. 3. – P. 28.

23. Gonzalez M.E., Francis L., Castellano O. Antioxidant systemic effect of short-term Cerebrolysin administration // J Neural Transm. – 1998. – Vol. 53 (Suppl.). – P. 333-341.

24. Gschanes A., Windisch M. The influence of Cerebrolysin and E021 on spatial navigation of 24-month-old rats // J Neural Transm. – 1998. – Vol. 53 (Suppl.). – P. 313-321.

25. Hartbauer M., Hutter-Paier B., Skofitsch G., Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons // J Neural Transm. – 2001. – Vol. 108. – P. 459-473.

26. Hutter-Paier B., Eggenreich U., Windisch M. Effects of two protein-free peptide derivates on passive avoidance behaviour of 24-month-old rats // Arzneimittelforschung/Drug res. – 1996. – Vol. 46. – P. 237-241.

27. Hutter-Paier B., Steiner E., Windisch M. Cerebrolysin protects isolated cortical neurons from neurodegeneration after brief histotoxic hypoxia // J Neural Transm. – 1998. – Vol. 53 (Suppl.). – P. 351-361.

28. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. and Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective reatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial // J Neural Transmis 2005; 112:3:415-428.

29. Lombardi V., Ccabelos R., Perez P. et al. Cerebrolysin improves memory performance and the brain bioelectrical activity pattern in elderly humans // Neurobiol Aging. – 2000. – Vol. 21. – № 1S. – P. S167.

30. Masliah E., Armasolo F., Veinbergs I. et al. Cerebrolysin ameliorates performance deficits, and neuronal damage in apolipoprotein E-deficient mice // Pharmacol Biochem Behav. – 1999. – Vol. 62. – P. 239-245.

31. Panisset M., Gauthier S., Moessler H., Windisch M. Treatment of Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent // Neurobiol Aging. – 2000. – Vol. 21. – № 1S. – P. S28.

32. Rockenstein E., Mallory M., Mante M. et al. Effects of Cerebrolysin in human APP transgenic animal models of Alzheimer's disease // Neurobiol Aging. – 2000. – Vol. 2 1. – № 1S. – P. S168.

33. Ruther E., Moessler H., Windisch M. The MAD-B Study: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a Cerebrolysin in Alzheimer's disease // Neurobiol Aging. – 2000. – Vol. 21. – № 1S. – P. S28.

34. Ruther E., Ritter R., Apecechea M. et al. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6 months after termination of Cerebrolysin therapy // J Neural Transm. – 2000. – Vol. 107. – P. 815-829.

35. Satou T., Imano M., Akai F. et al. Morphological observation of effects of Cerebrolysin on cultured neural cells // Adv. Biosci. – 1993. – Vol. 87. – P. 195-196.

36. Schwab M., Schaller R., Bauer R., Zweiner U. Morphological effects of moderate forebrain ischemia combined with short-term hypoxia in rats – protective effects of Cerebrolysin // Exp Toxicol Pathol. – 1997. – Vol. 49. – P. 29-37.

37. Sugita Y., Kondo T., Kanazawa A. et al. Protective effect of FPF 1070 (Cerebrolysin) on delayed neuronal death in the gerbil – detection of hydroxyl radicals with salicylic acid // No To Shinkei. – 1993. – Vol. 45. – P. 325-331.

38. Tatebayashi Y., Lee M.H., Iqbal K., Grundke-Iqbal I. The peptidergic antidementia drug Cerebrolysin increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial learning and memory // Neurobiol Aging. – 2000. – Vol. 21 – № 1S. – P. S42.

39. Valouskova V., Francis-Turner L. Can Cerebrolysin influence chronic deterioration of spatial learning and memory? // J Neural Transm. – 1998. – Vol. 53 (Suppl.). – P. 343-349.

40. Volc D., Adler J., Goldsteiner H. et al. Therapeutic effects of Cerebrolysin in stroke patients during rehabilitation // EuroRehab. – 1998. – № 3-4. – P. 21-28.

41. Windisch M., Fruhwirth M., Grygar E., Hutter-Paier B. Cerebrolysin normalizes MAP2 homeostasis after glutamate induced neuronal cell death /In: XVI World Congress of Neurology. Buenos Aires, 1997. Abstracts. – № 3. – P. 43-08.

42. Windisch M., Reinprecht I., Windholz E., Gschanes A. Increased synaptic density in the hippocampus of 24 months old rats after 20 days of treatment with peptidergic preparation – an explanation for improved spatial memory? // Neurobiol Aging. – 2000. – Vol. 21. – № 1S. – P. S85.

лечение
инсульта
деменции
черепно-мозговой травмы

# Церебролизин®

Уникальное
НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ
& НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЕ действие

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

БЕЗОПАСНОСТЬ

РС № UA/0761/01/01 от 17.03.04.,
UA/0799/01/01 от 05.04.04.

ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ
Представительство в Украине:
01030, Киев, ул. Б.Хмельницкого, 29/2, офис 12
Тел./факс: +38 044 537-06-40

Ebewe PHARMA

*А.И. Фролов, к.м.н., Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев*

# Пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии: диагностика и лечение

Пароксизмальные нарушения сердечного ритма – одна из наиболее острых проблем современной кардиологии. По данным Американской ассоциации кардиологов, эти нарушения ежегодно становятся причиной смерти 300-600 тыс. человек – то есть одной смерти каждую минуту, и что самое печальное, большинство этих больных – лица трудоспособного возраста. В последние десятилетия произошли значительные изменения в понимании клиницистами того факта, что аритмия может служить предвестником внезапной сердечной смерти (ВСС). В то же время симптомы аритмии, не являясь жизнеугрожающими, отрицательно влияют на качество жизни пациента, а в ряде случаев аритмия может оказывать влияние на ближайший и отдаленный прогнозы. Как правило, к фатальному исходу в виде остановки кровообращения приводят желудочковая фибрилляция (75% случаев), асистолия (20%) и электромеханическая диссоциация (5%), причем процент выживших пациентов, перенесших хотя бы один эпизод вышеперечисленных ситуаций, составляет 19%. С другой стороны, относительно благоприятное течение пароксизмальных нарушений сердечного ритма может осложнять множество заболеваний. Электрофизиологические механизмы тахиаритмий являются результатом сложных взаимоотношений аритмогенного субстрата и динамических модулирующих или пусковых факторов, таких как изменения гуморальной регуляции, электролитные нарушения, колебания объема циркулирующей крови, ишемия, механическое растяжение миокарда, лекарственные воздействия. Как аритмогенный субстрат, так и пусковой фактор находятся под непосредственным влиянием вегетативной нервной регуляции. Для понимания механизмов возникновения и поддержания тахиаритмии необходимо учитывать взаимодействие всех указанных трех факторов. Существует мнение о более благоприятном клиническом течении и исходах наджелудочковых тахикардий по сравнению с желудочковыми. Суправентрикулярные тахикардии (СВТ) реже ассоциируются с органическими заболеваниями сердца и дисфункцией левого желудочка, однако высокая симптоматичность, приводящая к инвалидности пациента, наличие таких опасных клинических проявлений, как пресинкопе и синкопе, внезапная аритмическая смерть (2-5%) позволяют рассматривать СВТ, как потенциально жизнеугрожающие.

Пароксизмальные СВТ имеют следующие электрофизиологические характеристики:

- внезапные начало и окончание приступа;
- обычно регулярный ритм с небольшими колебаниями частоты;
- частота сокращений сердца от 100 до 250 уд/мин (обычно 140-220 уд/мин);
- частота сокращений желудочков соответствует частоте сокращений предсердий или меньше при наличии АВ-блокады;
- комплексы QRS, как правило, узкие, но при абберантном проведении могут расширяться.

## Механизмы развития пароксизмальных аритмий и критерии диагностики

Основные механизмы развития пароксизмальных аритмий включают ри-ентри (re-entry), эктопический автоматизм и триггерную активность.

*Ри-ентри,* или «повторный вход» волны возбуждения – наиболее частый механизм возникновения пароксизмальных нарушений сердечного ритма, который обусловлен круговым движением волны возбуждения в миокарде и волокнах проводящей системы сердца. Для развития ри-ентри необходимы четыре условия: наличие, как минимум, двух путей проведения, односторонней блокады в одном из них, замедление проведения по другому пути и ретроградный возврат возбуждения по ранее блокированному пути к точке деполяризации. Круг ри-ентри может возникать как при наличии анатомической основы (дополнительные пути проведения, АВ-диссоциация – макрори-ентри), так и функциональной гетерогенности миокарда (микрори-ентри).

*Эктопический автоматизм* – это нормальное свойство клеток специализированной проводящей системы сердца. Такой способностью осуществлять во время диастолы спонтанную деполяризацию обладают клетки синусового узла (СУ), что определяет максимальную частоту генерируемых им импульсов, вследствие чего этот узел выполняет роль доминирующего водителя ритма сердца. Пароксизмальные наджелудочковые аритмии могут быть обусловлены усилением диастолической деполяризации в эктопических фокусах, расположенных в сократительном миокарде предсердий или в волокнах его проводящей системы, а также в пределах АВ-соединения. Эктопическая фокусная тахикардия становится нередко причиной непароксизмальной наджелудочковой тахикардии, один из признаков которой состоит в том, что ее начало не зависит от задержки проведения, и она может начаться в любой момент предсердного диастолического цикла, а морфология зубца Р меняется в зависимости от места нахождения очага возбуждения в предсердиях.

При определенных патологических состояниях, вызывающих уменьшение потенциала покоя, клетки проводящей системы сердца и миокарда также приобретают способность к автоматической активности, обусловленной иным механизмом – так называемыми следовыми потенциалами, которые приводят к однократному или повторяющемуся возбуждению клетки в ответ на предшествующую деполяризацию. Такой вид активности называют *триггерной*. Она может проявляться в различных отделах проводящей системы сердца и служить механизмом возникновения пароксизмальных наджелудочковых аритмий. Триггерная активность отличается от эктопического автоматизма тем, что спонтанная фаза деполяризации отсутствует, и очаг автоматизма начинает функционировать только после преждевременного сокращения. Предполагается, что некоторые виды аритмий, возникающие при передозировке гликозидов, – результат именно триггерной активности. Постпотенциалы могут быть усилены после введения катехоламинов или частой стимуляции миокарда. Соли калия, уменьшая амплитуду следовых потенциалов, оказывают терапевтическое воздействие.

В кардиологической практике наиболее часто встречаются следующие клинические формы пароксизмальных суправентрикулярных тахиаритмий:

- синоатриальная тахикардия;
- предсердная тахикардия;
- атриовентрикулярная узловая тахикардия;
- атриовентрикулярная реципрокная тахикардия с участием дополнительных путей проведения (при синдроме преждевременного возбуждения желудочка).

В перечисленные формы не включена синусовая тахикардия, поскольку она, являясь и физиологичной, и во многих случаях проявлением патологий (тиреотоксикоз, анемия, сердечная недостаточность и др.), никогда не носит характера пароксизмальной.

*Синоатриальная (СА) тахикардия* развивается по механизму ри-ентри с циркуляцией волны возбуждения в синоатриальной зоне (синусовый узел, миокард правого предсердия).

Критериями СА тахикардии являются:

- внезапное начало и прекращение;
- правильный ритм с ЧСС 100-200 уд/мин;
- зубец Р на ЭКГ практически не отличается от синусового Р.

*Предсердная тахикардия* – это нарушение ритма, возникающее по механизму эктопического автоматизма. К ЭКГ-критериям относят:

- правильный ритм с частотой сокращения предсердий 150-250 уд/мин;
- зубцы Р по конфигурации отличаются от синусовых;
- начало тахикардии характеризуется в ряде случаев постепенным учащением ритма, наибольшее клиническое значение имеют АВ-узловые реципрокные тахикардии.

Электрофизиологической основой *пароксизмальной АВ-узловой* тахикардии является наличие внутри узла двух путей проведения, обладающих различными функциональными свойствами. Один из этих путей (быстрый) проводит импульсы от предсердий к желудочкам с большей скоростью и имеет большую продолжительность эффективного рефрактерного периода. Другой путь (медленный) проводит импульс с меньшей скоростью и имеет меньшую продолжительность эффективного рефрактерного периода. Эти два пути замыкают кольцо циркуляции волны возбуждения. При нормальном синусовом ритме импульс обычно проводится через быстрый путь, поэтому функционирование медленного пути АВ-узла на ЭКГ не проявляется. При возникновении пароксизмальной АВ-узловой тахикардии импульс проводится по медленному пути к желудочкам и возвращается к предсердиям по быстрому пути. В связи с тем, что возбуждение желудочков и предсердий во время пароксизма тахикардии наступает почти одновременно, на ЭКГ редко удается зарегистрировать зубцы Р. Они, как правило, сливаются с желудочковыми комплексами. Если зубцы Р все же удается определить, то они отрицательны во II, III и aVF отведениях, что указывает на ретроградное возбуждение предсердий.

*Пароксизмальная АВ-реципрокная тахикардия с участием дополнительных путей проведения (ДПП)* возникает на фоне синдромов преэкситации и рассматривается в аритмологии как классическая естественная модель тахикардии, протекающей по электрофизиологическому механизму ри-ентри. Синдром преэкситации заключается в том, что во время одного сердечного цикла желудочки возбуждаются как импульсом, проведенным из предсердий по дополнительному (аномальному) пути, так и по нормально функционирующей проводящей системе, причем при проведении импульса по ДПП часть миокарда или весь желудочек возбуждается раньше, то есть преждевременно. ЭКГ-проявления синдрома преэкситации на фоне синусового ритма широко варьируют, что зависит от степени преэкситации и постоянства проведения по ДПП. Возможны следующие варианты:

- на ЭКГ постоянно имеются признаки преэкситации (манифестный синдром преэкситации);
- на ЭКГ признаки преэкситации имеют преходящий характер (интермиттирующий или преходящий синдромы преэкситации);
- ЭКГ в обычных условиях нормальная, признаки преэкситации появляются только в период пароксизма или при провокационных пробах – нагрузке, вагусных или медикаментозных пробах, электрофизиологическом исследовании (скрытый синдром преэкситации).

ЭКГ-регистрация пароксизма тахикардии является одним из важнейших условий верификации синдрома преэкситации и правильного выбора лечения. В то же время кардиологам нередко приходится сталкиваться с клиническими случаями заболевания, когда ЭКГ-регистрация пароксизма тахикардии затруднена по тем или иным причинам. В такой ситуации объективную информацию можно получить с помощью электрофизиологического исследования (ЭФИ) как неинвазивного (чреспищеводная электрокардиостимуляция – ЧПЭКС), так и инвазивного (эндокавитарное ЭФИ).

Особенно часто встречается вариант АВ-реципрокной тахикардии, при которой волна возбуждения распространяется антероградно через АВ-узел в систему Гиса-Пуркинье, ретроградно – через ДПП к предсердию. Такую тахикардию называют ортодромной. Значительно реже наблюдается вариант АВ-реципрокной тахикардии, при котором волна возбуждения совершает круговое движение по той же петле: антероградно через

ДПП, ретроградно через систему Гиса-Пуркинье и АВ-узел к предсердию. Эта тахикардия получила название антидромной.

Пароксизм *ортодромной СВТ* характеризуется частыми (140-250 уд/мин), лишенными признаков преэкситации нормальными (узкими) комплексами QRS. В ряде случаев после комплекса QRS наблюдаются инвертированные зубцы Р, что указывает на ретроградную активацию предсердий.

*Антидромная СВТ* проявляется на ЭКГ частым регулярным ритмом (150-200 уд/мин), желудочковыми комплексами по типу максимально выраженной преэкситации (QRS > 0,1 с), после которых иногда выявляются инвертированные зубцы Р.

Для уточнения диагноза пароксизмальной АВ-узловой тахикардии, как правило, требуется клиническое электрофизиологическое исследование. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия при скрытом синдроме WPW имеет определенное сходство с АВ-узловой тахикардией, но отличается структурой цепи ри-ентри, поэтому дифференциальная диагностика между ними строится на признаках, выявляющих участие различных структур в цепи ри-ентри.

Наиболее полезная информация при дифференциации АВ-узловой и реципрокной тахикардии с участием ДПП может быть получена на чреспищеводной электрограмме при пароксизме тахикардии. Величина интервала VA, по данным пищеводного отведения менее 100 мс, в 90% случаев указывает на АВ-узловую тахикардию. При этом зубец Р на наружной ЭКГ не виден, так как он накладывается на комплекс QRS или начало сегмента ST.

Сегодня существует Европейский стандарт для диагностики и лечения аритмий. При подозрении на аритмию врач должен установить факт нарушений ритма, определить аритмию, ее причину, функциональный или патологический характер и решить вопрос о применении антиаритмической терапии. Для этих целей используют физикальные исследования, ЭКГ, суточный ЭКГ-мониторинг (по Холтеру), пищеводную электрокардиографию.

Учитывая сложности диагностики пароксизмальных нарушений ритма согласно международным рекомендациям все тахиаритмии разделяются на два типа.

- Тахикардия с узким комплексом QRS (антеградное проведение через AV-узел); наиболее часто – это суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия; ее купируют осторожно, внутривенно вводят верапамил, пропранолол или дигоксин.
- Тахикардия с широким комплексом QRS (антеградное проведение через дополнительный путь) часто сочетается с фибрилляцией предсердий и очень высокой (>250 уд/мин) частотой сокращений желудочков; при нестабильных гемодинамических показателях показана немедленная кардиоверсия; медикаментозное лечение проводят лидокаином или прокаинамидом внутривенно.

*Аритмии с узким комплексом QRS:*

- синусовая тахикардия – ЧСС 100-160 (уд/мин) при нормальном зубце Р;
- пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия – при ЧСС 140-250 (уд/мин), зубец Р заострен или инвертирован в отведениях II, III, aVF;
- трепетание предсердий – ЧСС 250-350 (уд/мин), волны трепетания в виде «зуба пилы», с блокадой проведения на желудочки 2:1, 4:1;
- фибрилляция предсердий – ЧСС > 350 (уд/мин), зубец Р неразличим, промежутки QRS нерегулярные;
- многофокусная предсердная тахикардия – при ЧСС 100-220 (уд/мин), более чем три дифференцированные формы зубца Р с различными интервалами Р-Р.

*Аритмии с широким комплексом QRS:*

- желудочковая тахикардия – умеренно выраженная нерегулярность при ЧСС 100-250 (уд/мин);
- желудочковая тахикардия типа «пируэт»;
- фибрилляция желудочков;
- суправентрикулярные тахикардии с аберрантной вентрикулярной проводимостью – широкий комплекс QRS с типичным для суправентрикулярного ритма зубцом Р.

При широких комплексах QRS (более 120 мс) важно дифференцировать наджелудочковые тахикардии от желудочковой тахикардии (ЖТ). Если диагноз НЖТ невозможно подтвердить или установить, то тахиаритмию следует расценивать как ЖТ и соответственно лечить. Тахикардия с широкими комплексами QRS может быть разделена на три группы:

- СВТ с блокадой ножек пучка Гиса;
- СВТ с проведением по дополнительному предсердно-желудочковому соединению (ДПЖС);
- желудочковая тахикардия.

*Суправентрикулярная тахикардия с блокадой ножек пучка Гиса.* Блокада ножек пучка Гиса (БНПГ) может выявляться исходно или возникать только во время тахикардии, когда одна из ветвей пучка Гиса находится в рефрактерном периоде из-за частого ритма. Возникновение большинства БНПГ зависит не только от частоты ритма, но также от последовательности интервалов R-R – «длинный-короткий». Блокада ножек пучка Гиса может возникнуть при любой НЖТ. Если во время ортодромной АВРТ развивается БНПГ, то частота тахикардии может уменьшиться, если блокированная ножка пучка Гиса расположена на той же стороне (ипсилатеральная блокада), что и ДПЖС.

*Суправентрикулярная тахикардия с проведением по ДПЖС.* СПТ с участием ДПЖС возникает во время ПТ, трепетания предсердий, ФП, АВУРТ или антидромной АВРТ. Последняя развивается при антероградном проведении по ДПЖС и ретроградном проведении по атриовентрикулярному узлу или второму ДПЖС. Широкий комплекс QRS с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) наблюдается при антероградном проведении по другим видам дополнительных путей, таким как атриофасцикулярный, нодофасцикулярный или нодовентрикулярный .

*Желудочковая тахикардия.* Существуют ЭКГ-критерии, которые позволяют дифференцировать основной механизм тахикардии с широким комплексом QRS. Тахикардии с широкими комплексами QRS >120 мс у взрослых могут быть вызваны наджелудочковыми аритмиями с постоянным или частотнозависимым аберрантным внутрижелудочковым проведением, наджелудочковыми аритмиями с антеградным предвозбуждением, а также желудочковыми аритмиями. Несмотря на предложенные многими авторами ЭКГ-критерии для дифференцирования наджелудочковой тахикардии с аберрантным

проведением и желудочковой тахикардией, эти различия могут вызывать затруднения, даже если для анализа доступны полные записи ЭКГ. Аритмии с антеградным предвозбуждением вызывают особые трудности при дифференцировке с ЖТ на основании только морфологических критериев комплексов QRS. При некоторых аритмиях, таких как re-entry с вовлечением ветвей пучка Гиса или тахикардии при наличии атриофасцикулярных трактов (АФТ), конфигурация QRS не отличается от более распространенных форм наджелудочковых тахикардий с аберрантным проведением. Наконец, некоторые виды ЖТ могут иметь комплексы QRS продолжительностью 120 мс при аномальной морфологии QRS, у детей продолжительность комплексов QRS при ЖТ составляет нередко менее 120 мс. Электрофизиологическое исследование позволяет точно диагностировать практически все тахикардии с широкими комплексами, а также определить последовательность и взаимоотношения между активацией предсердий и желудочков. При этом можно зарегистрировать электрограммы от структур, не отражающихся на стандартной ЭКГ, (таких как пучок Гиса или дополнительные пути проведения), а также проанализировать ответы на различные пробы со стимуляцией. Поскольку знание механизма аритмии обычно имеет критическое значение для выбора надлежащей терапии, электрофизиологические исследования часто занимают важное место в клинической диагностике у пациентов, имеющих тахикардии с широкими комплексами.

## Лечение аритмий

Лечение аритмий сердца – один из наиболее противоречивых вопросов кардиологии. Известно, что многие расстройства сердечного ритма оказывают серьезное негативное влияние на качество жизни, имеют неблагоприятное прогностическое значение и поэтому требуют лечения. С другой стороны, в ряде рандомизированных многоцентровых исследований (Coplen, CAST-1, CAST-11 и др.) показано, что длительный прием антиаритмических препаратов, относящихся к 1 классу по классификации Vaughan Williams, может неблагоприятно влиять на жизненный прогноз. В связи с этим представляется очевидным, что целью антиаритмической терапии должно быть не только и не столько устранение самой аритмии, сколько улучшение качества жизни больного с гарантией безопасности этого лечения.

### *Определение тактики лечения аритмий*

При обследовании пациента с каким-либо нарушением сердечного ритма или проводимости необходимо в первую очередь разобраться в характере аритмии, определить ее клиническое значение и установить, нуждается ли больной в специальной антиаритмической терапии. При выявлении безопасной аритмии в отсутствие органического заболевания сердца врачу не следует фиксировать внимание пациента на обнаруженных изменениях. Нужно объяснить, что аритмия ничем ему не угрожает и не требует специального лечения. В некоторых случаях больного, который очень обеспокоен наличием у него аритмий, убедить в этом не удается. Тогда приходится назначать симптоматическую терапию (седативные, метаболические, общеукрепляющие препараты).

Определяя тактику лечения аритмий, следует в первую очередь попытаться установить их этиологию, то есть заболевание, лежащее в их основе. Иногда этиологическая терапия сама по себе достаточна для устранения аритмии без использования специальных антиаритмических средств, применение которых без воздействия на основное заболевание нередко малоэффективно. Это касается, в частности, нарушений ритма у больных тиреотоксикозом, ревмокардитом, миокардитами различной этиологии, острыми формами ИБС и некоторыми другими заболеваниями. При хронических заболеваниях сердца этиологическая терапия во многих случаях невозможна или неэффективна. Однако при внимательном обследовании больного можно выявить патогенетические факторы и условия, способствующие развитию аритмии: психоэмоциональные реакции, симпатические или парасимпатические влияния, аритмогенное действие медикаментозных препаратов, нарушения электролитного баланса, метаболический ацидоз и другие. Их устранение и терапевтическое воздействие играют важную роль в успешном лечении больных. После оценки этиологических и патогенетических факторов легче выбирать среди многочисленных средств и методов антиаритмической терапии те, которые показаны данному пациенту.

Выбор антиаритмического препарата в значительной степени зависит от формы аритмий, так как многие антиаритмические средства влияют избирательно или преимущественно на конкретные формы расстройства ритма.

Необходимо также учитывать индивидуальную чувствительность больного к тому или иному препарату. При расспросе пациента следует обратить особое внимание на эффективность ранее применяемых антиаритмических средств и их переносимость, учесть психологическую настроенность больного на прием того или иного средства, веру в его эффективность или, наоборот, негативное к нему отношение. Если больной ранее не получал препарата, который врач предполагает ему назначить, но есть основания опасаться побочных действий, целесообразно начать лечение с небольших пробных доз и, лишь удостоверившись в хорошей переносимости, применять терапевтические дозы.

Назначая медикаментозную антиаритмическую терапию, очень важно правильно подобрать дозу препарата, причем желательно минимальные эффективные дозы. При отсутствии эффекта препарата, назначаемого в средних терапевтических дозах, предпочтительнее не наращивать их до максимальных (это значительно повысит вероятность побочных действий), а подобрать другой препарат или комбинацию препаратов.

Комбинирование антиаритмических препаратов – еще недостаточно изученный аспект проблемы лечения аритмий. Известно, что при сочетании некоторых антиаритмических препаратов происходит взаимопотенцирование терапевтического действия. Целесообразнее сочетать препараты с различными механизмами действия, относящиеся к разным классам, в частности – препараты I и II классов, β-адреноблокаторы с амиодароном или с препаратами дигиталиса.

Особое место занимает соталол – единственный препарат, объединяющий свойства антиаритмических средств II и III классов (сочетает свойства β-адреноблокатора и

блокатора калиевых каналов). Он обладает хорошим фармакологическим профилем (начало действия наступает через 1 час после перорального приема, не меняет фармакодинамики других препаратов при комбинированной терапии, не кумулирует в тканях организма), характеризуется низким уровнем побочных эффектов, а также является препаратом выбора для лечения пациентов с нарушениями сердечного ритма в сочетании с АГ и ИБС. Клинический опыт применения соталола насчитывает более полутора тысяч исследований.

Нецелесообразно комбинировать препараты, взаимоусиливающие нежелательные действия, например препараты дигиталиса с хинидином, амиодароном и верапамилом, так как при этих сочетаниях повышается концентрация дигиталиса в крови. Применение β-адреноблокаторов в сочетании с верапамилом может привести к резкому угнетению синусового автоматизма и нарушению атриовентрикулярной проводимости, а также к снижению сократительности миокарда. Опасно сочетание препаратов классов IA и III из-за риска развития синдрома удлиненного QT, нерационально комбинирование препаратов класса IC из-за опасности нарушения проводимости и аритмогенного действия.

Индивидуальный подбор эффективных антиаритмических препаратов (ААП) следует проводить в острой пробе во время ЭФИ (серийное тестирование ААП). Отмечается высокая корреляция между результатами острого тестирования и эффективностью ААП при их последующем длительном приеме. Выбор оптимального ААП зависит от механизма тахиаритмии, сопутствующих заболеваний, провоцирующих факторов, электрофизиологических свойств проводящей системы сердца и ДПП. Способ купирования пароксизма тахикардии определяется в зависимости от его тяжести, которая связана с частотой сердечных сокращений, состоянием гемодинамики и длительностью приступа.

### *Неотложная терапия тахикардии с узкими комплексами QRS*

Для купирования тахикардии с узкими комплексами QRS следует начинать с вагусных приемов (проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса, погружение лица в холодную воду и т. д.), влияющих на АВ-проводимость. При отсутствии положительного эффекта пациентам со стабильной гемодинамикой начинают внутривенное введение противоаритмических препаратов. Препаратами выбора являются аденозин (АТФ) или антагонисты кальциевых каналов негидропиридинового ряда. Преимущества аденозина, по сравнению с блокаторами кальциевых каналов или β-адреноблокаторами при внутривенном введении, состоит в быстром начале действия и коротком периоде полувыведения, поэтому чаще всего предпочтение отдают внутривенному введению аденозина, за исключением пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Препараты длительного действия (блокаторы кальциевых каналов или β-адреноблокаторы) используют у пациентов с частыми предсердными или желудочковыми экстрасистолами, которые становятся пусковым механизмом непароксизмальных НЖТ. Аденозин или электроимпульсная терапия (кардиоверсия) являются методом выбора у лиц с гемодинамически значимой НЖТ. Аденозин провоцирует фибрилляцию предсердий в 1-15% случаев, которая обычно носит временный характер, но может быть жизнеугрожающей у пациентов с синдромом предвозбуждения желудочков. Необходимо соблюдать крайнюю осторожность при одновременном внутривенном назначении блокаторов кальциевых каналов и β-адреноблокаторов, поскольку существует опасность возникновения гипотензии и/или брадикардии. Во время выполнения вагусных приемов или введения препаратов целесообразна регистрация ЭКГ, поскольку реакция на них может помочь в диагностике, даже если аритмия не прекратилась. Купирование тахикардии с зубцом P, расположенным после комплекса QRS, предполагает диагноз АВРТ или АВУРТ. Предсердная тахикардия часто нечувствительна к аденозину. Трансформация в тахикардию с АВ-блокадой фактически указывает на ПТ или трепетание предсердий (в зависимости от интервала P-P или F-F), исключает АВРТ и делает АВУРТ маловероятной.

### *Лечение тахикардий с широкими комплексами QRS*

Экстренная электроимпульсная терапия показана при гемодинамически значимых тахикардиях. Если тахикардия не приводит к гемодинамическим нарушениям и является наджелудочковой, то лечение ее такое же, что и тахикардии с узкими комплексами QRS. Для купирования тахикардии с широкими QRS комплексами при отсутствии нарушений гемодинамики можно использовать парентеральные формы прокаинамида и/или соталола (рекомендации даны на основании малочисленных рандомизированных исследований). Также может быть использован амиодарон, ему отдают предпочтение, по сравнению с прокаинамидом и соталолом, при лечении пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка или с признаками сердечной недостаточности. В отдельных случаях требуется альтернативная терапия, например, при тахикардии с предвозбуждением желудочков и желудочковой тахикардии при дигиталисной интоксикации. Для купирования неритмичной тахикардии с широким комплексом QRS (фибрилляция предсердий с проведением по ДПЖС) рекомендуется электроимпульсная терапия. Если у пациента нет гемодинамических нарушений, можно прибегнуть к фармакологической кардиоверсии с в/в введением ибутилида или флекаинида.

После успешного купирования тахикардии с широкими комплексами QRS неизвестной этиологии пациентам следует обратиться к аритмологу. Пациентам с гемодинамичесчки незначимой тахикардией с узкими комплексами QRS, сохранной функцией левого желудочка и нормальной ЭКГ во время синусового ритма (отсутствие синдрома предвозбуждения желудочков) специфическая терапия может не потребоваться. Консультация врача-специалиста показана и тем пациентам, которые резистентны к лекарственной терапии или плохо ее переносят, а также лицам, не желающим постоянно принимать антиаритмические препараты. При необходимости лечения должен быть сделан выбор: катетерная абляция или лекарственная терапия. В связи с риском летального исхода всем больным с синдромом WPW (синдром предвозбуждения желудочков в сочетании с аритмией) показано дальнейшее обследование.

**Таблица. Лечение суправентрикулярных тахикардий**

| Форма аритмии | Купирование пароксизма | Противорецидивное лечение |
|---|---|---|
| Синусовая тахикардия | β-блокаторы *per os:*<br>• пропранолол 10-80 мг<br>• метопролол 25-100 мг<br>• атенолол 25-100 мг<br>Антагонисты Са *per os:*<br>• верапамил 40-80 мг | Устранение основной причины (гиповолемия, анемия, лихорадка, тиреотоксикоз и т. д.), седативные средства, соталол (80-160 мг 2 раза в сутки), пропранолол (10-80 мг 3-4 раза в сутки), метопролол (25 100 мг 2-3 раза в сутки), атенолол (25-100 мг 1-2 раза в сутки), верапамил (40-80 мг 3-4 раза в сутки) |
| СА и предсердные тахикардии | β-блокаторы и антагонисты Са в тех же дозах.<br>Препараты первой группы в/в:<br>• дизопирамид 150 мг в/в<br>• пропафенон 1-2 мг/кг в/в<br>• новокаинамид 0,5-1 г в/в | Лечение основного заболевания; β-блокаторы и антагонисты Са в тех же дозах; соталол (80-160 мг 2 раза в сутки), дизопирамид (100-200 мг 3-4 раза в сутки), пропафенон (150-300 мг 2-3 раза в сутки), хинидин-дурулес (кинилентин) 200-250 мг 2-3 раза в сутки, этацизин (50 мг 2-3 раза в сутки) |
| АВ-узловая тахикардия | Вагусные пробы; препараты первой группы и β-блокаторы в тех же дозах:<br>• АТФ 3-12 мг в/в<br>• дигоксин 0,25-0,5 мг в/в на 10-20 мл 10% р-ра глюкозы<br>• верапамил 5-10 мг в/в | Антагонисты Са, β-блокаторы и препараты первой группы (кроме хинидина-дурулеса) в тех же дозах |
| *Гемодинамически нестабильная АВ-узловая* | Катетерная абляция, верапамил, дилтиазем, β-блокаторы, соталол, амиодарон, флекаинид, пропафенон | Антагонисты Са, β-блокаторы и препараты первой группы (кроме хинидина-дурулеса) в тех же дозах |
| *Эктопическая узловая тахикардия* | β-блокаторы, флекаинид, пропафенон, соталол, амиодарон; катетерная абляция | Антагонисты Са, β-блокаторы, соталол и препараты первой группы (кроме хинидина-дурулеса) в тех же дозах |
| Реципрокная тахикардия при синдроме WPW | | |
| *Ортодромная с хорошо переносимыми пароксизмами* | Вагусные пробы, аденозин, антагонисты Са, β-блокаторы, АТФ и препараты первой группы в тех же дозах амиодарон дигоксин флекаинид, пропафенон, соталол; катетерная абляция | β-блокаторы, соталол, препараты первой группы (кроме хинидина-дурулеса) в тех же дозах; амиодарон (курсовой прием по схеме) |
| *Антидромная, синдром WPW с ФП и плохо переносимыми пароксизмами реципрокной тахикардии* | Катетерная абляция флекаинид, пропафенон, соталол, амиодарон, β-блокаторы и препараты первой группы в тех же доза; | β-блокаторы, соталол, препараты первой группы (кроме хинидина-дурулеса) в тех же дозах; амиодарон (курсовой прием по схеме) |
| Тахикардия с широкими комплексами QRS неизвестного происхождения | • прокаинамид<br>• соталол<br>• амиодарон<br>• ЭИТ | β-блокаторы, соталол, препараты первой группы (кроме хинидина-дурулеса) в тех же дозах; амиодарон (курсовой прием по схеме) |
| При нарушении сократительной функции ЛЖ | • амиодарон<br>• лидокаин<br>• ЭИТ | β-блокаторы, препараты первой группы (кроме хинидина-дурулеса) в тех же дозах; амиодарон (курсовой прием по схеме) |

Последовательность введения антиаритмических препаратов при различных видах СВТ изложена в таблице.

Лечение синусовой тахикардии заключается в терапии основного заболевания. При вегетативной дисфункции показаны физические тренировки, особенно упражнения циклического характера: ходьба, легкий бег, плавание, лыжи, велосипед. Из медикаментозных средств обычно используют β-блокаторы, под влиянием которых нередко уменьшаются и сопутствующие вегетативные симптомы (потливость, тремор, слабость и головокружение).

Для оказания неотложной помощи больному с пароксизмом наджелудочковой тахикардии точного определения ее механизма не требуется, прежде всего необходимо успокоить больного. Купирование пароксизма, как правило, начинают с применения вагусных проб. Самостоятельно больные могут использовать пробу Вальсальвы (сильное натуживание в течение 10-15 с после глубокого вдоха), провоцировать рвотный рефлекс путем раздражения корня языка или задней стенки глотки. Врач обычно прибегает к массажу каротидного синуса (ниже уровня угла нижней челюсти и выше щитовидного хряща в течение 5-10 с). Эту процедуру проводят больному, находящемуся в положении лежа. Более эффективен массаж правого каротидного синуса, массировать его с двух сторон одновременно нельзя. Противопоказанием к применению этой процедуры является перенесенное в прошлом нарушение мозгового кровообращения. Иногда приступы купируются при глубоком вдохе, с помощью кашля. Купирующий эффект вагусных воздействий достигает 70-80%. При неэффективности этих мероприятий переходят к медикаментозному лечению (таблица).

Необходимо подчеркнуть, что купирование антидромной тахикардии, фибрилляции предсердий на фоне синдромов преэкситации и тахикардий с широкими комплексами QRS имеет определенные особенности. В частности, не следует применять сердечные гликозиды и верапамил, дилтиазем, β-блокаторы (пропранолол, атенолол, надолол, метопролол, соталол) из-за возможности улучшения проведения по дополнительному пути и возникновения трепетания или фибрилляции желудочков.

Если тахикардию не удается купировать с помощью лекарственных препаратов и развиваются нарушения гемодинамики, проводят электроимпульсную терапию. Синусовый ритм обычно восстанавливается при использовании электрического разряда невысокой мощности.

Профилактическую терапию для больных с частыми приступами тахикардии (чаще одного раза в неделю) подбирают, последовательно назначая препараты: прекращение пароксизмов служит критерием эффективности препарата. У больных с редкими нетяжелыми хорошо переносимыми приступами нет необходимости в постоянном приеме антиаритмических препаратов, им целесообразно подобрать препарат для самостоятельного купирования приступов.

При рефрактерных к медикаментозной терапии тяжелых приступах, особенно у больных с синдромом WPW, используют хирургические методы лечения.

Фибрилляция предсердий является жизнеугрожающей у пациентов с WPW-синдромом. Если дополнительный путь имеет короткий антероградный рефрактерный период, то проведение импульсов на желудочки с высокой

частотой во время фибрилляции предсердий может привести к фибрилляции желудочков. Приблизительно у трети пациентов с синдромом WPW имеется ФП. ДПЖС играют патофизиологическую роль в развитии ФП у данной категории больных, большинство из них лица молодого возраста, не имеющие структурной патологии сердца. АВРТ с высокой частотой ритма может иметь определенное значение в индукции ФП. Хирургические методы лечения или катетерная абляция дополнительных путей способны устранить ФП, также как и АВРТ. Частота случаев внезапной смерти среди пациентов с синдромом WPW варьирует от 0,15 до 0,39% в течение динамического наблюдения от 3 до10 лет. Остановка сердца редко является первым проявлением синдрома WPW. В то время как при анализе остановок сердца, почти в половине случаев их причиной является WPW-синдромом. Учитывая потенциальную возможность у таких пациентов развития ФП и риск внезапной смерти в результате ФП, недопустима даже низкая частота ежегодных случаев внезапной смерти среди пациентов с синдромом WPW, имеет значение необходимость проведения катетерной абляции. Исследование пациентов с WPW-синдромом, перенесших остановку сердца, ретроспективно определило ряд критериев, с помощью которых можно выявить пациентов с повышенным риском внезапной смерти. К ним относятся:

- укороченный R-R (менее 250 мс при предвозбуждении желудочков во время спонтанной или индуцированной ФП);
- анамнез симптоматичной тахикардии;
- множественные дополнительные пути;
- аномалия Эбштейна.

Сообщалось о высокой частоте внезапной смерти при семейном синдроме WPW, хотя такая форма крайне редка. Предлагалось проведение ряда неинвазивных и инвазивных исследований, помогающих стратифицировать риск внезапной смерти. Выявление интермиттирующего синдрома предвозбуждения желудочков, характеризующегося внезапным исчезновением дельта-волны и нормализацией комплекса QRS, свидетельствует о том, что дополнительный путь имеет относительно длинный рефрактерный период, и возникновение ФЖ маловероятно. Исчезновение предвозбуждения после введения противоаритмического препарата прокаинамида также использовалось для того, чтобы определить подгруппу низкого риска. Считается, что неинвазивные методы исследования уступают инвазивной электрофизиологической оценке риска внезапной смерти, поэтому в настоящее время неинвазивные методы не играют большой роли при исследовании пациентов.

### *Катетерная абляция у больных с синдромом WPW*

Перед катетерной абляцией ДПЖС выполняют ЭФИ, цель которого подтверждение наличия дополнительного пути, определение его электрофизиологических характеристик и роли в формировании тахиаритмии. После определения локализации дополнительного пути выполняют радиочастотную абляцию (РЧА) ДПЖС с использованием управляемого абляционного катетера. К сожалению, проспективных рандомизированных клинических исследований, в которых оценивались безопасность и эффективность катетерной абляции ДПЖС, не проводилось, хотя о результатах катетерной абляции дополнительных путей сообщалось в большом количестве одноцентровых исследований, одном многоцентровом исследовании и нескольких проспективных наблюдениях. В большинстве наблюдений первичная эффективность катетерной абляции ДПЖС составляла приблизительно 95%. Эффективность при катетерной абляции ДПЖС, локализованных в боковой стенке левого желудочка, немного выше, чем при катетерной абляции дополнительных путей другой локализации. Рецидивы проведения по ДАВС возникают приблизительно в 5% случаев, что связано с уменьшением отека и воспалительных изменений, обусловленных повреждающим действием РЧ-энергии. Повторная РЧА, как правило, полностью устраняет проведение по ДПЖС.

Осложнения при проведении эндо-ЭФИ и РЧА дополнительных путей можно разделить на четыре группы:

- обусловленные лучевой нагрузкой;
- связанные с пункцией и катетеризацией сосудов (гематома, тромбоз глубоких вен, перфорация артерий, артериовенозная фистула, пневмоторакс);
- при катетерных манипуляциях (повреждение клапанов сердца, микроэмболия, перфорация коронарного синуса или стенки миокарда, диссекция коронарных артерий, тромбоз);
- обусловленные РЧ-воздействием (артериовентрикулярная блокада, перфорация миокарда, спазм или окклюзия коронарных артерий, транзиторное нарушение мозгового кровообращения, цереброваскулярные осложнения). Летальность, связанная с процедурой абляции дополнительных путей, не превышает 0,2%.

Пациентам с феноменом WPW в случае появления симптомов, связанных с аритмией, следует обратиться к аритмологу. Несмотря на то, что эндо-ЭФИ имеет значение для выявления группы пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти, у которых катетерная абляция является методом выбора лечения, не следует забывать, что приблизительно в 1-2% случаев в ходе этой процедуры возможно возникновение серьезных, в том числе жизнеугрожающих осложнений.

### *Литература*


1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. – С-Пб.: Гиппократ, 1992. – 544 с.
2. Мазур Н.А. Пароксизмальные тахикардии. – М.: Медицина, 1992. – 205 с.
3. Мандел В.Дж. Аритмии сердца. – М.: Медицина, 1996. – Т.1. – С. 453-507.
4. Ди Марко Дж. Нарушения ритма и проводимости сердца // Кардиология в таблицах и схемах / Под ред. М.Фрида и С.Грайнса. – М.: Практика, 1996. – С. 201-235.
5. Миклашевич И.М., Школьников М.А., Сыркин А.Л. Естественное течение суправентрикулярных тахиаритмий, манифестировавших в детском возрасте // Вестник аритмологии, 2002, № 12 (15), с. 60 -65.
6. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. – М.: Золотой абрикос, 238 с.
7. Фролов А.И. Пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии // Лікування та діагностика. – 1997. – № 3. – С. 55
8. Blomstrm-Lundqvist and Scheinman M.M. et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias – Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias).

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Сердечная недостаточность – фактор риска деменции и болезни Альцгеймера

«Сердечная недостаточность и деменция – достаточно распространенные заболевания среди пожилых людей. Клинические наблюдения показывают, что снижение фракции выброса левого желудочка связано с нарушением когнитивных функций, но, насколько нам известно, ни в одном из исследований связь между сердечной недостаточностью и риском деменции не изучалась. Мы хотели проверить гипотезу, согласно которой сердечная недостаточность является фактором риска деменции и болезни Альцгеймера», – заявили авторы исследования, результаты которого опубликованы 6 мая в журнале *Archives of Internal Medicine (Arch Intern Med. 2006; 166:1003-1008)*.

C. Qiu и соавт. из Королевского медицинского колледжа и Геронтологического исследовательского центра в Стокгольме (Швеция) провели популяционное когортное исследование, в котором приняли участие 1 301 человек в возрасте 75 лет и старше, не страдающие деменцией. Обследование пациентов проводили 3 раза в течение девяти лет. Для диагностики деменции и болезни Альцгеймера использовали диагностические критерии, изложенные в диагностическом и статистическом руководствах ментальных расстройств (издание третье, пересмотренное – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition); сердечную недостаточность (СН) определяли в соответствии с указаниями рабочей группы по СН Европейского общества кардиологов (Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology), на основании клинических симптомов и признаков при поступлении в стационар и использования медикаментозных средств.

Данные анализировали при помощи моделей пропорциональных рисков Кокса с поправкой на основные потенциальные неизвестные факторы, способные влиять на результаты исследования.

В ходе исследования деменцию диагностировали у 440 человек, включая 333 с болезнью Альцгеймера. Исходно сердечная недостаточность была выявлена у 205 больных, которая ассоциировалась с деменцией (ОР 1,84, 95% ДИ, 1,35-2,51,) и болезнью Альцгеймера (ОР 1,80; 95% ДИ, 1,25-2,61). Применение антигипертензивных препаратов, 83% которых составляли диуретики, по-видимому, уменьшало риск деменции в результате сердечной недостаточности (ОР 1,38; 95% ДИ, 0,99-1,94). Сердечная недостаточность и диастолическое давление < 70 мм рт. ст. оказывали дополнительное воздействие на риск развития деменции (ОР 3,07; 95% ДИ, 1,67-5,61).

Полученные результаты подтверждают предположение, что сердечная недостаточность обусловливает повышенный риск деменции и болезни Альцгеймера у пожилых людей. Антигипертензивная терапия может частично противодействовать влиянию сердечной недостаточности на развитие слабоумия.

*http://archinte.ama-assn.org*

*В.И. Панькив, д.м.н., профессор, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы*

# Современные тенденции в инсулинотерапии больных сахарным диабетом 1 типа

Среди всех больных сахарным диабетом (СД) в зависимости от характера его течения инсулинотерапия показана в 30-35% случаев. В настоящее время и, видимо, еще в течение 10-15 лет инсулинотерапия для пациентов с СД 1 типа будет оставаться пожизненной и единственным средством сохранения полноценной жизни. Применение инсулина у больных СД 2 типа может быть временным (при беременности, тяжелых травмах, операциях и др.) или постоянным в виде комбинированной терапии с различными пероральными сахароснижающими препаратами.

Цели инсулинотерапии следующие:

- нормализация обмена глюкозы; идеальными считаются нормализация содержания глюкозы в крови натощак, недопущение после приема пищи избыточного повышения уровня глюкозы, гипергликемии, глюкозурии и гипогликемии; удовлетворительными – ликвидация клинических симптомов диабета, кетоза, избыточной гипергликемии, резко выраженной часто возникающей или недиагностируемой гипогликемии;
- оптимизация диеты и поддержание нормальной массы тела больного;
- нормализация жирового обмена;
- повышение качества жизни, т. е. достижение нормального образа жизни больного;
- профилактика развития или сведение до минимума сосудистых и неврологических осложнений диабета.

Общими показаниями к назначению инсулина больным диабетом являются:

- СД 1 типа;
- кетоацидоз, диабетическая кома;
- значительное похудание;
- возникновение интеркуррентных заболеваний;
- оперативное вмешательство;
- беременность и лактация;
- отсутствие эффекта от других методов лечения.

Разовые и суточные дозы инсулина рассчитывают с учетом уровня гликемии и глюкозурии. При прочих равных условиях особую осторожность следует соблюдать при определении доз инсулина больным с поражениями почек, так как низкие показатели глюкозурии не всегда точно отражают истинный уровень гликемии. Кроме того, почки являются местом деградации (разрушения) инсулина, и при нарушении их функции из-за этих причин снижается потребность в инсулине, поэтому при появлении признаков недостаточности функции почек дозы вводимого инсулина подлежат обязательной коррекции. В противном случае у больного при использовании, казалось бы, обычных для него доз инсулина может развиться выраженная, опасная для жизни гипогликемия.

Чувствительность больных к экзогенному инсулину различна. Так, 1 ЕД подкожно введенного инсулина способствует утилизации от 2 до 5 г глюкозы. При сильном похудании первоначальную суточную дозу инсулина рекомендуется определять из расчета наибольшей чувствительности к нему организма и только при недостаточном гипогликемическом эффекте постепенно увеличивать ее до достижения аглюкозурии и нормогликемии. Например, при суточной глюкозурии 100 г рекомендуется вводить в сутки около 20 ЕД инсулина. Рассчитанную таким образом суточную дозу в зависимости от ее величины распределяют на 2-3 введения. В дальнейшем разовую и суточную дозы корректируют по результатам повторных в течение дня исследований содержания глюкозы в крови и моче. Кровь берут обычно перед каждым приемом пищи и через 1,5-2 ч после еды. В случае необходимости мочу собирают, по меньшей мере, в три порции: две дневные (с 8.00 до 14.00 и с 14.00 до 20.00) и одну ночную (с 20.00 до 8.00 следующего дня).

При четырехкратном введении инсулина его суточная доза должна быть распределена следующим образом: перед завтраком – 35%, перед обедом – 25%, перед ужином – 30% и перед сном (в 23.00) – 10% суточной дозы.

Первоначальные дозы инсулина можно ориентировочно определить по уровню глюкозы в крови, при гликемии свыше 8,33 ммоль/л на каждые последующие 0,22 ммоль/л рекомендуется вводить 1 ЕД простого (короткого действия) инсулина каждые 6-8 ч.

Больным с вновь выявленным СД 1 типа назначают инсулин в дозе 0,5 ЕД/кг в сутки; в период ремиссии (так называемого медового месяца) – 0,4 ЕД/кг, а пациентам с неудовлетворительной компенсацией диабета – до 0,7-0,8 ЕД/кг в сутки; суточная доза инсулина более 1 ЕД/кг в сутки, как правило, свидетельствует о передозировке инсулина, за исключением III триместра беременности и пубертатного периода, когда для поддержания углеводного обмена требуются повышенные дозы инсулина.

Вследствие плохого всасывания и частичного разрушения инсулина в месте инъекции не следует вводить за один раз больше 30 ЕД. Обычно простой инсулин

вводят подкожно, предварительно хорошо массируя место инъекции для улучшения всасывания, пищу принимают не позже чем через 30 мин после введения инсулина. При применении аналогов инсулина ультракороткого действия прием пищи можно совмещать с инъекцией или с разницей во времени не более 10-15 мин. Рекомендуется ежедневно менять место введения инсулина.

Суточную дозу инсулина необходимо распределить так, чтобы 2/3 дозы составлял инсулин, действие которого приходится на дневные часы, 1/3 – действующий в ночное время. При переходе с простого инсулина на инсулин короткого или ультракороткого и средней продолжительности действия суточная доза инсулина пролонгированного действия всегда должна быть меньше примерно на 1/3 или 1/4 по отношению к простому инсулину.

Приступая к инсулинотерапии, препараты инсулина подбирают с учетом достижения более физиологических соотношений между колебаниями гликемии на протяжении суток и уровнем инсулина в крови. У практически здорового человека постпрандиальное повышение уровня глюкозы в плазме крови совпадает по времени с пиками гиперинсулинемии.

Применяемые с 1922 г. по настоящее время препараты инсулина схематически можно разделить на следующие генерации, или поколения:

• препараты инсулинов короткого действия, получаемые из поджелудочных желез животных и разработанные на основе кристаллического инсулина препаратов пролонгированного действия со степенью очистки 10 000 ppm (количество молекул проинсулина на 1 млн молекул инсулина) – I генерация;

• монопиковые и улучшенные монопиковые инсулины промышленного производства со степенью очистки 2000 и 50-500 ppm соответственно – II генерация;

• высокоочищенные или монокомпонентные препараты инсулина со степенью очистки менее 10 ppm (некоторые фирмы производят монокомпонентные препараты инсулинов, в которых количество проинсулина не превышает 1 ppm) – III генерация;

• полусинтетические и генноинженерные субстанции инсулина человека промышленного производства и получение из них препаратов инсулина человека – IV генерация;

• аналоги инсулина и препаратов ультракороткого и пролонгированного действия – V генерация.

Препараты инсулина, применяемые в настоящее время в Украине (схема), отличаются видовой принадлежностью (инсулины свиньи и человека), длительностью действия (ультракороткого, короткого и пролонгированного), pH раствора (кислые и нейтральные), наличием консервантов, пролонгаторами и концентрацией инсулина – 40 и 100 ЕД в 1 мл.

Таким образом, современная медицина в настоящее время располагает большим набором препаратов инсулина человека и его аналогов, с помощью которых возможно поддержание компенсации углеводного обмена на протяжении длительного периода, что позволяет повысить качество жизни больных диабетом, отсрочить появление сосудистых осложнений и замедлить скорость их прогрессирования.

1. Инсулины человека монокомпонентные, ДНК-рекомбинантной технологии (ppm < 10):
   • хумодар Р100Р, хумодар Б100Р
   • фармасулин Н, фармасулин НПХ
   • актрапид НМ, протафан НМ
   • хумулин Р, хумулин НПХ
2. Инсулины человека монокомпонентные полусинтетические:
   • хумодар Р и хумодар Б
3. Аналоги инсулина ультракороткого действия:
   • новорапид
   • эпайдра
   • хумалог продленного действия
   • лантус
   • левемир
4. Инсулины свиные монокомпонентные:
   • монодар и монодар Б

**Схема. Рейтинг препаратов инсулина**

Характеристика препаратов инсулинов, применяемых в настоящее время, представлена в таблице.

**Таблица. Характеристика препаратов инсулина**

| Препарат | Начало действия, ч | Пик действия, ч | Длительность действия, ч |
|---|---|---|---|
| Аналоги инсулина: новорапид, эпайдра, хумалог | 0,2 | 0,5-1,5 | 2-3 |
| Инсулины человека короткого действия в концентрациях 40 и 100 ЕД/мл | 0,5-1,0 | 2-3 | 6-8 |
| Инсулины человека средней продолжительности действия: | | | |
| НПХ | 1,5 | 5-8 | 18-24 |
| Лантус | 1,5 | | 24 |
| Левемир | 1,5 | | 16-18 |

При наличии такого большого выбора различных препаратов инсулина у практического врача часто возникают вопросы: какому из препаратов следует отдать предпочтение и почему?

Более 80 лет прошло с момента первого применения инсулина для лечения СД 1 типа, которое действительно произвело переворот в судьбе больных, спасло их от диабетического кетоацидоза и комы, которые были причинами смерти через незначительное время после манифестации диабета. Несмотря на многообразие препаратов инсулина их применение, с физиологической точки зрения, не соответствует всем критериям заместительной терапии.

Если у здорового человека уровень инсулина в крови быстро повышается в ответ на прием пищи и постпрандиальную гипергликемию, то у больного СД 1 типа после подкожного введения инсулина его уровень в крови обусловлен скоростью абсорбции из подкожного депо, которая определяется временем, необходимым для диссоциации гексамера (естественная кристаллическая форма инсулина) в ди- и мономеры, в виде которых инсулин абсорбируется из подкожного депо в кровоток.

У больных, получающих инсулинотерапию, сохраняется гипергликемия, в частности в постпрандиальном периоде, периодически возникают гипогликемические состояния, вызванные избытком инсулина в крови, особенно при сознательном или вынужденном голодании. Перечисленные ситуации часто встречаются в

клинической практике при применении традиционных препаратов инсулина, даже генноинженерных инсулинов человека.

Именно этим и объясняется разработка таких препаратов (аналогов) инсулина, которые могут более эффективно нивелировать метаболические нарушения, имеющиеся у больного СД при применении экзогенного инсулина, при отсутствии собственной секреции инсулина, которая, как известно, синхронизирована по времени с уровнем глюкозы в крови.

Определенным успехом в синхронизации постпрандиального уровня глюкозы в крови и пиком действия парентерально вводимого инсулина стало клиническое применение с 1996 г. аналога *инсулина лизпро* (*хумалог*), молекула которого структурно отличается от молекулы естественного инсулина. В естественном инсулине человека в 28-м положении В-цепи локализуется аминокислота пролин, а в 29-м – лизин. В структуре аналога инсулина лизпро эти аминокислоты «переставлены», т. е. в 28-м положении локализуется лизин, в 29-м – пролин. От этого происходит название аналога – инсулин лизпро. «Перестройка» молекулы инсулина привела к изменению его биологических свойств, при подкожном введении которого начало действия укорачивается по сравнению с естественным инсулином короткого действия.

Гипогликемический эффект инсулина лизпро начинается через 15 мин после введения, его длительность меньше, чем инсулина человека короткого действия. Это связано с тем, что традиционные препараты инсулина короткого действия представляют собой равновесную смесь мономера и ковалентно связанных между собой димеров, тетрамеров и гексамеров, каждый из которых содержит два иона цинка. В циркуляции инсулин представлен только в виде мономеров, которые являются биологически активной формой, поэтому от момента инъекции инсулина до начала его действия необходимо время для диссоциации тетра- и гексамеров до мономеров. Инсулин лизпро состоит в основном из мономеров, в связи с этим от его инъекции до начала действия требуется небольшой отрезок времени.

Через несколько лет после начала применения инсулина лизпро был разработан новый оригинальный аналог инсулина, в котором в 28-м положении В-цепи аминокислота пролин заменена отрицательно заряженной аспарагиновой аминокислотой, что послужило основанием для его названия – *инсулин аспарт*.

Наличие отрицательно заряженной аспарагиновой аминокислоты препятствует образованию стабильных гексамеров и способствует быстрому всасыванию молекул инсулина из места инъекции в виде мономеров. Исследования показали, что инсулин аспарт (новорапид) сохраняет полную биологическую активность человеческого инсулина, при его применении у больных СД 1 типа уровень постпрандиального содержания глюкозы в крови достоверно ниже, чем при использовании препаратов инсулина человека короткого действия.

Эти различия четко выражены как в первые 6 мес применения препаратов, так и через 12, 24 и 36 мес непрерывного использования, что свидетельствует о более физиологическом влиянии инсулина аспарта на утилизацию глюкозы в течение длительного времени. Данные S. Amiel и соавт. (2001) также свидетельствуют о лучшей компенсации углеводного обмена (по содержанию гликогемоглобина на протяжении 36 мес) на фоне применения аналога инсулина аспарта, по сравнению с генноинженерным инсулином короткого действия. Влияние инсулина аспарта на постпрандиальный уровень глюкозы более оптимально для больных, чем других препаратов инсулина короткого действия. Изучение фармакокинетических свойств инсулина аспарта показало, что он быстрее абсорбируется из места инъекции (живот, дельтовидная мышца, переднебоковая область бедра), пик концентрации в крови у него более высок, чем у инсулина человека короткого действия. Скорость абсорбции и сахароснижающее действие инсулина аспарта не зависят от места введения. Таким образом, подкожное введение инсулина аспарта вызывает более быстрый и интенсивный максимальный эффект, чем инсулина человека короткого действия. Эти качества препарата позволяют рекомендовать его введение во время приема пищи, особенно больным с поздней постпрандиальной гипогликемией.

Эффективность и безопасность применения инсулина аспарта изучена R.G. Bretzel и соавт. (2004) у 231 больного СД 2 типа. Обследованные пациенты после рандомизации были разделены на три группы, которые получали терапию инсулином аспарт, инсулином человека короткого действия и инсулином человека комбинированного действия. Проведенное исследование показало, что более выраженная компенсация углеводного обмена отмечалась у больных при терапии инсулином аспарт.

Препараты ультракороткого действия также достоверно уменьшают частоту гипогликемических реакций, особенно ночью, что является дополнительным аргументом в их пользу по сравнению с препаратами инсулина человека короткого действия. Полученные при клиническом применении аналогов инсулина данные об их влиянии на компенсацию углеводного обмена свидетельствуют о преимуществах препаратов инсулина ультракороткого действия перед препаратами инсулина человека короткого действия.

*Инсулин глюлизин (эпайдра)* – аналог инсулина ультракороткого действия, полученный методом с использованием рекомбинантной ДНК-технологии. Эпайдра – аналог инсулина человека, в молекуле которого в положении 29-м В-цепи аминокислота лизин заменена глутаминовой кислотой, в положении 3-м той же цепи аминокислота аспарагин – лизином. Изучение фармакодинамики инсулина глюлизина с применением эугликемической клэмп-методики, проведенной на собаках с нормальным углеводным обменом, показало, что скорость всасывания инсулина глюлизина, начало и пик действия практически идентичны указанным параметрам инсулина лизпро, но отличаются от фармакодинамического профиля инсулина человека короткого действия [U. Werner et al., 2003].

Таким образом, в распоряжении врачей в настоящее время имеются три препарата инсулина ультракороткого действия: новорапид, эпайдра и хумалог, которые имеют преимущества перед инсулинами короткого

действия и позволяют значительно улучшить постпрандиальную гипергликемию, а следовательно, приблизить компенсацию и состояние углеводного обмена у больных СД к показателям, характерным для здорового человека.

Длительность действия аналогов инсулина или препаратов инсулина ультракороткого действия меньше, чем у препаратов инсулина человека короткого действия, но максимальный эффект действия совпадает с постпрандиальной гипергликемией. Чем же обусловлено различие в скорости начала действия инсулина короткого действия и аналога инсулина ультракороткого действия?

Известно, что естественный инсулин как в бета-клетках островков поджелудочной железы, так и в растворе инсулина короткого действия присутствует в виде гексамеров. При парентеральном введении препаратов инсулина происходит вначале диссоциация гексамеров до димеров и мономеров, в виде которых инсулин всасывается в межклеточную жидкость и кровь, достигая клеток-мишеней, где он и оказывает свое биологическое действие. Быстродействующие аналоги инсулина человека или препараты ультракороткого действия имеют сниженную способность к образованию димеров и гексамеров, т. е. большая часть молекул аналогов инсулина начинает всасываться в виде мономеров из подкожной клетчатки сразу после инъекции, создавая в течение короткого времени концентрации, достаточные для оказания биологического действия.

У детей метаболизм и фармакокинетика препаратов – аналогов инсулина – имеют определенные отличия, что диктует в некоторых случаях необходимость вводить инъекцию новорапида или хумалога не перед едой, а сразу после приема пищи.

*Инсулин детемир (левемир)* – растворимый аналог инсулина средней продолжительности действия, имеющий нейтральный показатель pH. Детемир является ацетилированным производным инсулина человека и обладает продленным эффектом биологического действия. Механизм пролонгированного действия инсулина детемир обеспечивается образованием комплексов гексамеров инсулина с альбумином. Инсулин детемир в инъекционном растворе представлен в виде гексамеров, которые образуют агрегатные состояния с цепью С-14 жирных кислот. После подкожного введения инсулина детемира происходит его связывание в месте инъекции с молекулами интерстициального альбумина. В последующем в виде мономеров инсулин детемир медленно высвобождается из образовавшегося комплекса и абсорбируется в кровь, где мономеры инсулина детемира связываются с альбумином, пролонгируя тем самым распределение инсулина в тканях. В плазме крови около 98% инсулина детемира находится в комплексной связи с альбумином, такая его форма является биологически неактивной. Достигнув ткани-мишени, инсулин детемир в виде мономера поступает из капилляра в межклеточную жидкость, где повторно комплексируется с альбумином, являясь дополнительным фактором удлинения его биологического действия. Свободная часть инсулина детемира взаимодействует с инсулиновыми рецепторами, что является, как известно, началом многоэтапного механизма действия инсулина.

Многоцентровые исследования по сравнительной оценке эффективности инсулина детемира и НПХ (в качестве инсулина короткого действия применяли инсулин аспарт), проведенные у 448 больных СД 1 типа в течение 6 мес в 46 центрах пяти европейских стран, показали уменьшение в течение суток на 22% риска развития гипогликемии ($p < 0,05$), в ночное время – на 34% ($p < 0,005$), снижение уровня гликемии натощак ($p < 0,001$), более выраженное снижение гликозилированного гемоглобина в группе больных, получавших детемир (-0,76 ммоль/л; $p = 0,097$) [P. Vague et al., 2003]. Кроме того, у пациентов, принимавших инсулин детемир, наблюдалось достоверное снижение массы тела ($p < 0,001$). По данным T. Pieber и соавт. (2002), длительность действия инсулина детемира зависит от вводимой дозы, а вариабельность продолжительности действия значительно ниже по сравнению с инсулином НПХ.

Сравнивая биологическое влияние инсулина детемира и НПХ (компенсацию диабета, риск развития гипогликемии, массу тела на протяжении 6 мес) у 747 больных СД 1 типа, D. Russell-Jones и соавт. (2002) установили, что у больных на фоне терапии инсулином детемиром лучше компенсируется углеводный обмен по сравнению с инсулином НПХ, снижается риск развития ночных гипогликемий, становится более предсказуемым содержание глюкозы в плазме крови натощак в течение наблюдаемого периода.

Применение инсулина детемира у 400 пациентов СД 1 типа в течение 16 нед показало более выраженное снижение гликемии и меньшую вариабельность ответа по сравнению с инсулином НПХ [T. Pieber et al., 2003]. Авторы исследования указывают, что инсулин детемир можно применять перед завтраком и обедом или утром и на ночь при практически одинаковых показателях уровня глюкозы в крови. Более того, при лечении инсулином детемиром 408 больных СД 1 типа в течение 16 нед P.D. Home и соавт. (2003) отметили достоверную более низкую прибавку массы тела, чем при назначении инсулина НПХ. Снижение риска развития гипогликемии на фоне терапии инсулином детемиром позволяет использовать более гибкие схемы его применения.

Инсулин детемир достоверно снижает частоту ночных гипогликемий, что наглядно показано в многоцентровом исследовании по изучению эффективности терапии детемиром в сравнении с инсулином НПХ, проводимой у 308 больных СД 1 типа в течение 12 мес [I. De Leeuw et al., 2002]. Если контроль гликемии и уровень HbA1c в крови незначительно различались у пациентов, получавших терапию инсулином детемиром (212 больных) и инсулином НПХ (96), то риск развития ночных гипогликемий (с 23.00 до 6.00 часов утра) был на 32% ($p = 0,016$) ниже у лиц, получавших инсулин детемир.

Изучение фармакокинетики инсулина детемира у больных с нарушенной функцией печени и почек свидетельствует о том, что указанная патология достоверно не влияет на скорость всасывания и деградации инсулина, тем не менее, пациентам с СД при наличии печеночной и почечной недостаточности терапию инсулином детемиром следует назначать с небольших доз, а в последующем необходимо с помощью титрации подобрать адекватные дозы [L.V. Jacobsen et al., 2002].

*Инсулин гларгин (лантус)* – растворимый аналог инсулина человека длительного действия, он является биосинтетическим аналогом инсулина с более продолжительным действием, чем инсулин НПХ. Структура молекулы инсулина гларгина отличается от инсулина человека тем, что в положении А21 глицин замещен аспарагином и дополнительно два остатка аргинина локализуются на NH2-терминальном конце В-цепи. Эти изменения в структуре молекулы инсулина сдвигают изоэлектрическую точку в более кислое значение pH – от 5,4 (естественный инсулин человека) до 6,7, поэтому инсулин гларгин менее растворим при нейтральном значении pH. Препарат представляет собой прозрачный раствор с кислым значением pH, после подкожного введения происходит нейтрализация раствора, образуются микропреципитаты, из которых постепенно, в течение 24 ч, происходит абсорбция инсулина. В связи с этим инсулин гларгин нельзя использовать для приготовления препаратов инсулина комбинированного действия, так как при смешивании с препаратами короткого действия, которые имеют нейтральное значение pH, будут происходить указанные выше изменения.

M. Lepore и соавт. (1999) изучали фармакокинетику гларгина и НПХ инсулина у 20 больных СД 1 типа. Оказалось, что начало действия инсулина гларгина более позднее (через 1,1 против 0,71 ч), длительность действия более продолжительная (22,8 против 13,8 ч), у него нет пика действия, т. е. имеется плато, начиная с 4-го часа после инъекции до 24 ч. В другом исследовании на 15 здоровых добровольцах также было подтверждено отсутствие пика действия инсулина гларгина [R. Linkeschowa et al., 1999].

Дополнительные исследования, проведенные M. Lepore и соавт. (2000), показали, что у инсулина продленного действия НПХ пик действия наступает через 4-6 ч после введения, длительность действия составляет около 14 ч, тогда как у аналога инсулина гларгина – более 24 ч. После подкожного введения начало его действия наступает через 1-1,5 ч; средняя продолжительность – 24 ч, максимальная – до 29 ч. При однократном в течение суток введении инсулина гларгина устойчивая средняя концентрация инсулина в крови достигается через 2-4 суток от начала применения.

В одном из первых исследований с применением инсулина гларгина у больных СД 1 типа было установлено, что при одинаковом уровне гликозилированного гемоглобина снижение гликемии натощак достоверно более выражено на фоне приема лантуса в качестве базального инсулина, чем НПХ [P. Raskin et al., 2000]. Кроме того, при использовании инсулина гларгина прибавка массы тела составила 0,12 кг, НПХ инсулина – 0,54 кг. Риск развития гипогликемии у больных, получавших инсулин гларгин, достоверно ниже, чем у лечившихся инсулином НПХ [T. Pieber et al., 2000; R.E. Ratner et al., 2000].

P. Kurtzhals и соавт. (2000) изучали корреляционные взаимоотношения между связыванием инсулина или его аналогов с инсулиновыми рецепторами, а также их метаболическую и митогенную активность. Физиологические, метаболические эффекты и митогенную активность аналогов инсулина *in vitro* оценивали по следующим параметрам:

- взаимодействие с рецептором к инсулину (аффинность и скорость диссоциации с рецептором);
- аффинность и комплексирование с рецептором к ИФР-1;
- митогенная активность, или митогенный потенциал.

Изучение комплексирования инсулина или его аналогов проводили на клетках гепатомы и остеосаркомы человека, а митогенной активности – на клетках яичника китайского хомячка. Чаще всего свойства аналогов инсулина оценивают по следующим показателям.

Метаболическая активность соединений коррелирует с аффинностью к рецепторам инсулина, а митогенная – с аффинностью к рецепторам ИФР-1 и скоростью диссоциации с инсулиновыми рецепторами, причем митогенная активность имеет более выраженную корреляцию с аффинностью к рецепторам ИФР-1, чем со скоростью диссоциации с инсулиновыми рецепторами.

Ультракороткие аналоги инсулина по многим параметрам близки к инсулину человека, за исключением умеренно повышенной аффинности хумулина к рецепторам ИФР-1, тогда как аналоги инсулина продленного действия значительно отличаются от показателей инсулина человека; у инсулина гларгина отмечается почти 6-8-кратное увеличение аффинности к рецептору ИФР-1 по сравнению с инсулином человека; у инсулина детемира митогенная активность ниже, чем у инсулина человека; инсулин гларгин не обладает повышенной митогенной активностью по сравнению с другими препаратами инсулина. Улучшая компенсацию углеводного обмена у больных СД на протяжении длительного времени, инсулин гларгин может способствовать снижению частоты развития или прогрессирования сосудистых осложнений СД. Аналоги инсулина, применяемые в клинической практике, показали явные преимущества в компенсации углеводного обмена у больных СД по сравнению с инсулинами человека. К настоящему времени они использовались у незначительного количества больных и в течение ограниченного времени. Длительное их клиническое применение у больных СД – не менее 7-9 лет – позволит более четко ответить на поставленные вопросы: обладают ли аналоги инсулина более выраженной митогенной активностью по сравнению с препаратами инсулина человека, и в какой степени это действие присуще различным аналогам инсулина?

В том случае, если больные ранее лечились инсулиновыми препаратами НПХ, то доза инсулина гларгина должна составлять 70-80% суточной дозы НПХ. При необходимости снижения дозы инсулина базального действия можно компенсировать за счет инсулина короткого или ультракороткого действия, а в последующем (через 4 дня терапии лантусом) дозу подбирают индивидуально с учетом показателей компенсации углеводного обмена. Если больным делали одну инъекцию инсулина НПХ, то переходить на лечение инсулином гларгином следует в эквивалентной дозе, а затем ее индивидуально титровать, ориентируясь на показатели гликемии натощак.

Разработка и клиническое применение аналогов инсулина продленного действия меняют качество жизни больных диабетом, приближают содержание базального уровня инсулина в плазме крови пациентов к показателям

у здорового человека. У практически здорового человека секреция инсулина поджелудочной железой осуществляется в виде базальной секреции со скоростью 1-2 ЕД/ч и пиковой секреции инсулина в ответ на постпрандиальное повышение глюкозы в сыворотке крови.

В связи с наличием на отечественном рынке препаратов инсулина различных фирм использовать препараты короткого действия и средней продолжительности одновременно можно только в том случае, если они производятся одной и той же фирмой, так как фирмы используют в препаратах инсулина в качестве консервантов и других обязательных компонентов разные добавки, которые могут интерферировать друг с другом и оказывать нежелательное воздействие на организм больного.

До настоящего времени в Украине применяли препараты инсулина во флаконах с концентрацией 40 ЕД в 1 мл, в 1997 г. Всемирная диабетическая федерация (IDF) обратилась к ведущим фармацевтическим компаниям – производителям инсулина и национальным диабетическим ассоциациям и федерациям с рекомендацией перейти в ближайшие годы на использование единой формы препаратов инсулина с концентрацией 100 ЕД/мл. Данная инициатива поддержана и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Необходимо отметить, что еще в 80-е годы США и Великобритания первыми перешли на применение препаратов инсулина в указанной концентрации. В 1987 г. к ним присоединилась Швеция, в 2000 г. – Италия и Франция, в 2001 г. – Испания, в 2002 г. – Австрия, Япония и другие страны. В Украине в последние годы проведены клинические исследования по применению препаратов инсулина человека с концентрацией 100 ЕД/мл как в картриджах (пенфилл), так и во флаконах, которые показали безопасность и эффективность препаратов инсулина в концентрациях 100 ЕД/мл. Кроме того, инсулин во флаконе с концентрацией 100 ЕД/мл имеет следующие преимущества:

• в связи с увеличением концентрации уменьшается вводимый объем раствора, что, как установлено в исследованиях, снижает инъекционную болезненность;

• единый стандарт концентрации инсулина в разных странах способствует безопасности пациентов при поездках и путешествиях;

• широкая доступность единых шприцов (100 ЕД) решает проблему временных инъекций инсулина из картриджей при поломке шприц-ручки.

Выделяют следующие режимы инсулинотерапии.

1. Традиционный режим:

• инсулин короткого действия – перед завтраком и ужином;

• инсулин средней продолжительности – перед завтраком и ужином – в настоящее время применяют нечасто.

2. Интенсивная инсулинотерапия, или режим многократных инъекций:

• инсулин ультракороткого действия – новорапид (эпайдра или хумалог) перед завтраком, обедом, ужином; перед сном – инсулин НПХ; инсулины типа НПХ можно с успехом заменить аналогами инсулина пролонгированного действия (лантус или левемир);

• новорапид – перед завтраком, обедом, ужином; инсулин НПХ – перед завтраком и ужином;

• постоянная инфузия инсулина с помощью помпы.

В клинической практике используют препараты инсулина человека в виде готовых смесей в картриджах (пенфилл) и флаконах: хумодар К25, фармасулин 30/70, микстард 30 НМ, хумулин М3. На основе аналогов инсулина или инсулинов ультракороткого действия успешно разработаны и применяются препараты бифазного или комбинированного действия: новомикс 30 (30% инсулина аспарта и 70% – протаминированного инсулина аспарта).

Практика показывает, что интенсивная инсулиновая терапия позволяет достичь компенсации диабета на протяжении длительного времени, а это – непременное условие профилактики поздних сосудистых осложнений диабета.

В связи с этим огромное значение для практики инсулинотерапии и лечения больных диабетом имело исследование DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial – Исследование по изучению контроля сахарного диабета и частоты его осложнений). Оно проводилось почти десять лет под эгидой Американской диабетической ассоциации, его результаты опубликованы в 1993 г. (DCCT Research Group, 1993). В исследование были включены 1 441 больной, причем 1 422 (98%) успешно закончили весь цикл интенсивной инсулиновой терапии (около десяти лет) и прошли тщательное обследование на протяжении этого времени. Для проведения интенсивной инсулиновой терапии пациентам назначали многократные инъекции инсулина или применяли инсулиновые дозаторы. Все больные были разделены на две группы: получающие обычную инсулиновую терапию (двукратное введение препаратов инсулина короткого и средней продолжительности действия) и интенсивную инсулиновую терапию. Среднесуточное содержание глюкозы в крови в 1-й группе больных составило 12,8 ± 3,1 ммоль/л, во 2-й группе – 8,6 ± 1,7 ммоль/л, уровень гликозилированного гемоглобина – 9 и 7% соответственно. У 44% больных 2-й группы удалось достичь нормальных показателей (4-6%) гликозилированного гемоглобина, однако не у всех пациентов нормализовались уровни глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови, частота поздних осложнений в группах была разительной. Риск развития ретинопатии (первичная профилактика ретинопатии) у больных, получавших интенсивную инсулинотерапию, снизился и составил около 76%, риск прогрессирования ретинопатии (вторичная профилактика ретинопатии) – на 54%, микроальбуминурии (40 мг/сут или более) – на 39%, альбуминурии (больше 300 мг/сут) – на 54% и клинической невропатии – на 60%. Следует подчеркнуть, что контроль компенсации углеводного обмена проводили ежедневно (4-6 раз в день) мониторированием гликемии и ежемесячно определяли уровень гликозилированного гемоглобина.

Исследование позволило установить, что в настоящее время, когда патогенез сосудистых осложнений диабета полностью не расшифрован, основным профилактическим мероприятием для предупреждения сосудистых осложнений является достижение стойкой компенсации диабета на протяжении длительного времени.

Компенсация углеводного обмена у больных СД в течение суток, как показали многочисленные исследования, зависит от уровня базальной гликемии, или гликемии натощак, которая должна соответствовать критериям компенсации диабета. Непомерно высокая гипергликемия натощак связана со следующими факторами:

• недостаточной дозой инсулина короткого или пролонгированного действия, применяемого на ночь;

• наличием синдрома зари, или рассвета, т. е. повышением утренней гипергликемии в 6-9 часов;

• наличием синдрома Сомоджи, или синдрома хронической передозировки инсулина, что объясняется передозировкой инсулина ночного действия, приводящей к гипогликемии в 2-3 часа ночи.

Компенсаторной реакцией на гипогликемию была значительная секреция контринсулиновых гормонов, обусловливающая гипергликемию.

Для ликвидации утренней гипергликемии, вызванной недостаточной дозой инсулина ночного действия, необходимо увеличить дозу инсулина короткого действия, изменить время его введения или повысить дозу препаратов инсулина пролонгированного действия, биологический эффект которых приходится на часы посталиментарной (постабсорбционной) гипергликемии, связанной с приемом пищи во время ужина.

В 1959 г. M. Somogyi установил, что сравнительно часто гипергликемия у больных СД обусловлена не недостаточностью дозы инсулина, вводимого в вечернее время (перед ужином), а его передозировкой. При введении в этот период повышенных доз инсулина у больных в ночное время развивается явная или скрытая гипогликемия, которая становится стимулятором секреции контринсулиновых гормонов, в основном глюкагона, кортизола и СТГ, способствующих повышению образования посредством процесса глюконеогенеза и выходу в кровь глюкозы (гипергликемии), а также повышению инсулинорезистентности. Такая «рикошетная» гипергликемия наблюдается между 5 и 9 часами утра (синдром Сомоджи), и неправильная интерпретация ее врачом приводит к развитию частого осложнения инсулинотерапии – синдрома хронической передозировки инсулина. Тактика врача при этом синдроме должна быть направлена на уменьшение дозы вводимого перед ужином инсулина или смещение времени введения инсулина средней продолжительности (инсулин вводят не перед ужином, а позже – в 22 или 23 часа).

Таким образом, основной целью лечения инсулином является стабильная компенсация диабета. Имеющиеся в распоряжении эндокринологов разные виды и типы препаратов инсулина обеспечивают широкую возможность выбора оптимальных схем инсулинотерапии, максимальной индивидуализации проводимого лечения, чтобы достигать стойкой и длительной компенсации заболевания, предотвращать развитие острых и хронических осложнений.

•дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест•

# Постпрандиальная гликемия – предиктор кардиоваскулярных событий

Постпрандиальная гликемия эффективнее, чем уровень сахара в крови натощак, может предсказывать кардиоваскулярные события у пациентов с диабетом 2 типа, сообщается в отчете, опубликованном в мартовском выпуске журнала *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 813-819).*

Mariella Trovati и ее коллеги из университета Турина (Италия) изучали связь между постпрандиальной/тощаковой гликемией и кардиоваскулярными событиями. Под наблюдением находились 529 пациентов (284 мужчин и 245 женщин). Помимо уровня гликозилированного гемоглобина, оценивали уровни гликемии натощак, после обеда и перед ужином.

В ходе исследования кардиоваскулярные события были зарегистрированы у 77 пациентов: 54 мужчин из 284 (19%) и 23 женщин из 245 (9,4%). При анализе полученных результатов выявлено, что кардиоваскулярные события ассоциировались с более старшим возрастом, длительным течением диабета, высоким уровнем гликозилированного гемоглобина и фибриногена у мужчин; у женщин – с высоким систолическим артериальным давлением, уровнем экскреции альбумина, гликозилированного гемоглобина и всеми показателями гликемии. Курение также в значительной степени ассоциировалось с сосудистыми катастрофами.

Когда в модель были включены оценки всех показателей гликемии, выяснилось, что только постпрандиальная гликемия была значимым предиктором кардиоваскулярных событий как у мужчин, так и у женщин. При этом относительный риск у женщин (5,54, ДИ 1,45-21,2) был значительно выше, чем у мужчин (2,12, ДИ 1,04-4,32, $P < 0,01$).

«Значение постпрандиальной гликемии в клинической практике – предмет очень интенсивных дебатов. В результате проведенного исследования мы пришли к выводу, что именно постпрандиальная, а не тощаковая гликемия, является независимым фактором риска кардиоваскулярных событий у больных сахарным диабетом 2 типа и значимым их предиктором, особенно у женщин», – заключают авторы исследования.

*http://jcem.endojournals.org*

*Sarah H. Wild[1]; Christopher D. Byrne[2]*

# Коррекция липидного профиля в снижении кардиоваскулярного риска у пациентов с метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа

Известно, что больные сахарным диабетом (СД) или метаболическим синдромом имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с общей популяцией [1, 2]. Так, в исследовании UKPDS идентифицировано пять основных потенциально модифицируемых факторов риска развития коронарной болезни у лиц с СД 2 типа [3]:

- повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП);
- пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
- артериальная гипертензия;
- гипергликемия;
- курение.

Тем не менее, некоторые другие факторы (включая содержание триглицеридов в плазме) вносят свой вклад в повышение риска ССЗ независимо от перечисленных [4]. Таким образом, традиционные подходы, учитывающие только общепринятые факторы риска, способны недооценивать риск ССЗ у людей с диабетом, приблизительно треть из которых имеют триглицеридемию [5].

Наблюдается следующая тенденция: на фоне нарастающего количества метаболического синдрома постепенно снижается выживаемость пациентов с диабетом 2 типа в течение пяти лет с момента его диагностирования (рис.) [6]. Похожие результаты получены в исследовании, проведенном в Японии, в котором приняли участие пациенты как с диабетом, так и без него [7].

Поскольку все составляющие метаболического синдрома являются самостоятельными факторами кардиоваскулярного риска, для достижения удовлетворительного его снижения в коррекции нуждается каждый компонент.

В данном обзоре сделан акцент на коррекции нарушенного липидного обмена, однако следует заметить, что проводимые с этой целью вмешательства могут оказывать влияние и на другие компоненты метаболического синдрома.

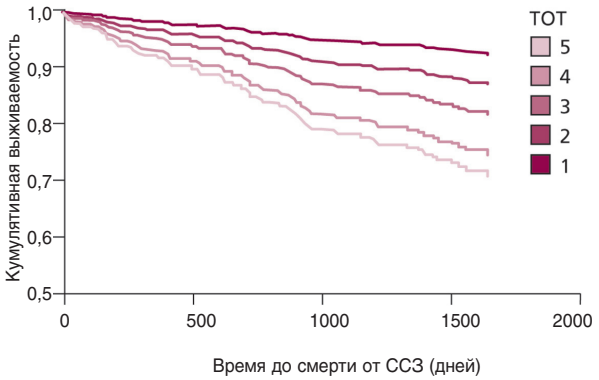



**Рис. Кумулятивная выживаемость пациентов с диабетом 2 типа в зависимости от количества признаков метаболического синдрома (от 1 до 5)**
**(взято из Gudzer et al., Diabetologia, In press, 2005)**

## Образ жизни

### *Контроль массы тела*

Для людей с ожирением и метаболическим синдромом снижение веса должно стать задачей номер один, это позволит уменьшить выраженность большинства признаков метаболического синдрома [8, 9]. Похудению способствуют диета и физическая активность, однако общеизвестно, что достичь этого, более того, поддерживать вес на необходимом уровне достаточно сложно. Медикаментозные средства, баритрические операции могут служить альтернативными способами снижения массы тела при условии, если с ожирением связано уменьшение ожидаемой продолжительности жизни [10].

### *Диета*

При метаболическом синдроме диетические рекомендации должны включать уменьшение калорийности пищи для пациентов с излишним весом, а также общие рекомендации относительно здорового питания (много фруктов и овощей, ограничить потребление насыщенных жиров, соли и сахара). Диеты с высоким содержанием углеводов и/или очень низким содержанием жиров могут привести к повышению содержания триглицеридов и понижению уровня холестерина ЛПВП [11]. Для более детального изучения влияния долгосрочного соблюдения диеты на кардиоваскулярный прогноз у пациентов с метаболическим синдромом необходимо проведение дальнейших исследований.

### *Физическая активность*

Повышение физической активности способствует снижению массы тела и оказывает благоприятное воздействие на кардиоваскулярные факторы риска [12].

[1] Public Health Sciences, University of Edinburgh, Teviot Place, Edinburgh, EH8 9AG, UK.
[2] Level F, Centre Block (MP113- Room CF96), Southampton General Hospital, Southampton, SO16 6YD, UK.

Обычно рекомендуются ежедневно полчаса физических упражнений средней интенсивности, а для людей, желающих сбросить вес, и тех, кому физическая нагрузка не противопоказана, дополнением может служить ежедневная пешая прогулка в течение часа [11].

## Медикаментозное лечение

Фармакологическое лечение наряду с изменением образа жизни показано пациентам с метаболическим синдромом, которые имеют высокий риск ССЗ.

### *Статины*

Данные крупных рандомизированных контролируемых плацебо исследований показывают, что применение статинов приносит пользу больным диабетом, по меньшей мере, в такой же степени, как и пациентам без него. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании HPS (Heart Protection Study), в котором применяли терапию статинами при СД, 5 963 пациента в возрасте 40-80 лет, имеющих диабет, и 14 573 пациента с окклюзионной болезнью артерий (без диагностированного диабета) были рандомизированы для ежедневного приема 40 мг симвастатина или плацебо. Первичными конечными точками служили первое большое коронарное событие (нефатальный инфаркт миокарда или коронарная смерть) и первое большое васкулярное событие (большое коронарное событие, инсульт или реваскуляризация). Согласно результатам исследования, у пациентов значительно уменьшался риск (приблизительно на четверть) первого васкулярного события, подобное снижение риска происходило и у пациентов с диабетом различной продолжительности, типа и контроля диабета; у лиц старше 65 лет (на момент начала исследования) или с гипертензией; а также у пациентов, у которых уровень общего холестерина был ниже 5 ммоль/л.

Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), в котором изучали первичную профилактику атеросклероза, включало 2 838 пациентов в возрасте 40-74 лет, которые проходили лечение в 132 центрах Великобритании и Ирландии [13]. Исходный средний уровень холестерина ЛПНП у участников исследования был относительно низким (3 ммоль/л), у 25% из них – не превышал 2,6 ммоль/л.

В исследовании было показано, что ежедневный прием аторвастатина в дозе 10 мг снижал вероятность больших кардиоваскулярных событий (острый ИМ, инсульт, стенокардия и реваскуляризация) на 37% по сравнению с контрольной группой. Важно отметить тот факт, что инсульт развивался на 48% реже у пациентов, получавших аторвастатин, чем в группе плацебо, смертность от всех причин – на 27% ниже в группе активного лечения по сравнению с контрольной. Ожидалось, что лечение предотвратит 37 больших васкулярных событий на 1000 пациентов, которые получали терапию в течение четырех лет.

В результате проведенного метаанализа исследований сделан вывод: терапия статинами снижает риск развития больших коронарных событий приблизительно на 20% независимо от наличия или отсутствия диабета [14]. Тем не менее, во многих случаях терапия статинами не способна предотвратить сосудистые катастрофы, что связано с высоким абсолютным риском повторных событий у пациентов из категории высокого риска (~5% р.а.). Результаты, полученные у лиц с установленной атеросклеротической болезнью сосудов (но не имеющих диабета), говорят о том, что агрессивное лечение статинами, направленное на снижение холестерина ЛПНП, более эффективно в отношении уменьшения последующих кардиоваскулярных событий, чем стандартные режимы терапии [15, 16].

Остается спорным вопрос, эквивалентен ли риск первых кардиоваскулярных событий у пациентов с диабетом риску последующих событий у лиц без диабета (хотя предполагается, что все больные диабетом должны получать терапию статинами). Более уместным подходом к лечению пациентов с метаболическим синдромом или диабетом из категории высокого риска должна быть терапия, направленная на коррекцию соотношения триглицериды/ЛПВП, поскольку отличительной чертой дислипидемии, ассоциируемой с этими состояниями, является одновременное нарушение метаболизма ЛПВП и триглицеридов.

### *Никотиновая кислота*

Эффективность и безопасность никотиновой кислоты с замедленным высвобождением при приеме один раз в день у пациентов с диабетической дислипидемией оценивали в небольшом двойном слепом контролируемом плацебо испытании, проводимом в течение 16 недель [17]. Почти половина его участников также получали статины, никотиновую кислоту, которая снижала уровни триглицеридов и повышала уровни ЛПВП в зависимости от дозы, но не вызывала ухудшения контроля гликемии у большинства пациентов при применении в относительно низких дозах. Авторы исследования пришли к выводу, что низкие дозы никотиновой кислоты с замедленным высвобождением можно применять при лечении диабетической дислипидемии.

### *Фибраты*

Фибраты – эффективное средство лечения как при сниженном уровне ЛПВП, так и при повышенных концентрациях триглицеридов в плазме. В исследовании VA-HIT (Veterans Affairs-HDL Intervention Trial), в котором 25% участников имели СД, с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий применяли PPAR-α агент гемфиброзил. Было показано, что гемфиброзил оказывает положительный эффект у пациентов с избыточным весом и характерными признаками метаболического синдрома, однако осталась невыясненной эффективность модифицирующих агентов в отношении триглицеридов и холестерина ЛПВП при первичной профилактике кардиоваскулярных заболеваний у лиц с атерогенной дислипидемией. Эта проблема изучается в соответствующих исследованиях, результаты которых ожидаются в скором времени.

В крупном рандомизированном контролируемом плацебо испытании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes trial) определена роль фибратов при первичной профилактике кардиоваскулярных заболеваний у лиц с СД, результаты исследования были обнародованы на научной сессии Американской ассоциации сердца (AHA) в Далласе (2005) [18]. Результаты этого испытания способны изменить в ближайшем будущем подходы в лечении диабета 2 типа и метаболического синдрома.

В исследовании FIELD приняли участие 9 795 мужчин и женщин в возрасте от 50 до 75 лет из Австралии, Новой Зеландии и Финляндии [19]. Пациенты рандомизированно получали 200 мг фенофибрата или плацебо. Статины назначали ввиду этической необходимости лечения пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями. Критериями отбора *a priori* служили концентрация общего холестерина (ОХ) 3-6,5 ммоль/л и соотношение ОХ к холестерину ЛПВП > 4 либо содержание триглицеридов в плазме > 1 ммоль/л. Первичными конечными точками в исследовании, которое продолжалось пять лет, служили первый нефатальный инфаркт миокарда и коронарная смерть. Анализ данных проводили по результатам исследования всех без исключения пациентов, снижение риска относительно первичной конечной точки составило 22%.

Исследование FIELD предоставило ценную информацию об эффективности использования фенофибрата в первичной профилактике кардиоваскулярных заболеваний на фоне СД. Если фенофибрат уменьшает риск кардиоваскулярных событий, то возникает вопрос о целесообразности назначения фибрата со статином у лиц с высоким риском развития кардиоваскулярных событий.

### *Глитазоны*

О результатах использования PPAR-γ агента пиоглитазона в исследовании PROactive (PROspective PioglitAzone Clinical Trial In MacroVascular Events) сообщалось на встрече Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD – European Association for the Study of Diabetes), состоявшейся в Афинах в сентябре 2005 г., результаты исследования были опубликованы в журнале *Lancet,* с ними можно ознакомиться также на сайте www.proactive-results.com [20].

Исследование PROactive было посвящено изучению эффективности пиоглитазона при вторичной профилактике макрососудистых событий у больных с СД 2 типа. PROactive представляло собой рандомизированное контролируемое плацебо испытание, в котором приняли участие пациенты с СД 2 типа, придерживающиеся диеты и/или получавшие пероральные сахароснижающие препараты (или их комбинацию), при этом прием инсулина (в соответствии с лицензией США для применения пиоглитазона) был разрешен [20]. Пациенты рандомизированно принимали пиоглитазон (форсированная титрация от 15 до 30-45 мг в зависимости от переносимости) или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Первичной конечной точкой служило время от рандомизации до возникновения нового макрососудистого события или смерти. Всего было рандомизировано 5 238 пациентов из 19 стран. Эффекты пиоглитазона в отношении *a priori* установленных первичных и вторичных конечных точек представлены в таблице. Хотя результат для первичной конечной точки не был статистически значим, результат для вторичной конечной точки – смертность от всех причин, нефатальный ИМ или инсульт – имел величину p = 0,027.

Интерпретация полученных результатов противоречива, поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения роли глитазонов в первичной и вторичной профилактике кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом и СД [21].

### *Новые агенты*

Антагонист канабиоидных рецепторов (CB1) – римонабант – представляется многообещающим в третьей фазе испытаний. Согласно существующим данным, можно предположить, что этот агент не только способствует потере веса, но и увеличивает уровень ЛПВП, уменьшает содержание триглицеридов в плазме у лиц с СД 2 типа. Римонабант будет лицензирован к применению в 2006 г. Комбинированный PPAR-α/γ активатор – мураглитазар – в небольшом рандомизированном контролируемом испытании с 24-недельным последующим наблюдением улучшал как гликемический контроль, так и диабетическую дислипидемию, однако способствовал развитию побочных эффектов – увеличению массы тела и отеков [22]. Ингибиторы протеина, транспортирующего эфиры холестерина (CETP), такие как торсетрапиб, повышали уровень ЛПВП без серьезных побочных эффектов независимо от того, использовались они сами по себе или в комбинации со статинами [23, 24]. Тем не менее, существуют опасения относительно дизайна испытаний торсетрапиба, кроме того, есть предположение, что данный препарат будет применяться только в комбинации с аторвастатином [25].

Долгосрочную эффективность в отношении уменьшения ССЗ, побочные эффекты новейших препаратов, а также их показатель эффект-стоимость предстоит установить в дальнейших исследованиях.

## Комбинированная терапия

Необходимо рассмотреть дополнительные методы лечения, которые позволяют уменьшить содержание триглицеридов и повысить уровни ЛПВП, помимо статинов. Несмотря на отсутствие соответствующих

**Таблица. Результаты исследования PROactive**

| Главные конечные точки исследования | | Лечение плацебо или пиоглитазоном, количество событий по каждой конечной точке и 3-летняя оценка | | Соотношение рисков (95% ДИ) и величина p |
|---|---|---|---|---|
| Первичные конечные точки | Смертность от всех причин<br>Нефатальный ИМ<br>Инсульт<br>Большая ампутация нижних конечностей<br>Острый коронарный синдром<br>АКШ, ЧКВ<br>Реваскуляризация нижних конечностей | Плацебо<br>n = 2 633<br>Событий = 572<br>Пиоглитазон n = 2 605<br>Событий = 514 | 3-летняя оценка<br><br>23,5%<br><br>21% | 0,90 (0,80-1,02)<br><br>p = 0,095 |
| Вторичные конечные точки | Смертность от всех причин<br>Нефатальный ИМ<br>Инсульт | Плацебо<br>n = 2 633<br>Событий = 358<br>Пиоглитазон n = 2 605<br>Событий = 301 | <br><br>14,4%<br><br>12,3% | 0,84 (0,72-0,98)<br><br>p = 0,027 |

данных рандомизированных контролируемых исследований, многие врачи назначают статины в комбинации с фибратами либо никотиновой кислотой с замедленным высвобождением для улучшения липидного профиля у пациентов с СД, которые имеют высокий абсолютный риск кардиоваскулярных событий. В настоящее время целевые уровни для холестерина ЛПВП и триглицеридов не установлены [26]. Для лечения этого типа дислипидемии в США рекомендуется применять фибрат или ниацин в качестве монотерапии либо в комбинации со статином, в Европе – комбинированное лечение статинами и никотиновой кислотой [11, 27]. Предполагалось, что рекомендации Национального института качества медицинской помощи (NICE) по липидоснижающей терапии у пациентов с диабетом должны быть пересмотрены в октябре 2005 г. Согласно действующим рекомендациям, фибраты можно использовать в комбинации со статинами только в случае, если после шести месяцев терапии статинами содержание триглицеридов в плазме превышает 2,3 ммоль/л [28].

## Заключение

Пациенты с метаболическим синдромом и диабетом подвержены повышенному риску кардиоваскулярных заболеваний, и риск этот повышается с увеличением числа признаков метаболического синдрома. Учитывая, что терапия статинами имеет ограниченное (хотя и клинически важное) влияние на большие кардиоваскулярные события, вспомогательные меры, включающие изменение образа жизни и специфическую терапию, направленную на коррекцию метаболического синдрома (в том числе низкие уровни холестерина ЛПВП и высокое содержание триглицеридов), следует рассматривать как уменьшающие последующий риск кардиоваскулярных заболеваний.

2006 год будет особенно интересным для специалистов, которые занимаются такой сложной и распространенной проблемой, как метаболический синдром. Появятся новые данные клинических исследований эффективности существующих препаратов, новых фармакологических средств, которые могут стать альтернативой имеющимся методам лечения метаболического синдрома.

### *Литература*


1. Lee W.L., Cheung A.M., Cape D., Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care 2000; 23: 962-8.
2. Wild S.H., Byrne C.D. The global burden of the metabolic syndrome and its consequences for diabetes and cardiovascular disease. In Byrne CD, Wild SH (eds). The Metabolic Syndrome. Chichester: Wiley, 2005: 1-41.
3. Turner R.C., Millns H., Neil H.A. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). BMJ 1998; 316: 823-8.
4. Hokanson J.E., Austin M.A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996; 3: 213-19.
5. Guzder R.N., Gatling W., Mehta R.L., Mullee M.A., Byrne C.D. Prognostic Value of the framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. Diabet Med 2005; 22: 554-62.
6. Guzder R.N., Gatling W., Mullee M.A., Byrne C.D. The impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetologia 2005. (In press).
7. Nakanishi N., Takatorige T., Fukuda H. et al. Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. Diabetes Res Clin Pract 2004; 64: 59-70.
8. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res 1998; 6(suppl 2): 51s-209s.
9. Klein S., Burke L.E., Bray G.A. et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. Circulation 2004; 110: 2952-67.
10. Peeters A., Barendregt J.J., Willekens F., Mackenbach J.P., Al Mamun A., Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. Ann Intern Med 2003; 138: 24-32.
11. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005.
12. Franklin B.A., Kahn J.K., Gordon N.F., Bonow R.O. A cardioprotective «polypill»? Independent and additive benefits of lifestyle modification. Am J Cardiol 2004; 94: 162-6.
13. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685-96.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267-78.
15. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425-35.
16. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495-504.
17. Grundy S.M., Vega G.L., McGovern M.E. et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. Arch Intern Med 2002; 162: 1568-76.
18. Feher M., Elkeles R.S. Fenofibrate in type 2 diabetes: The FIELD study. Br J Diabetes Vasc Dis 2005; 5: 330-3.
19. Keech A. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study, a randomized, placebo-controlled trial: baseline characteristics and short-term effects of fenofibrate [ISRCTN64783481]. Cardiovasc Diabetol 2005; 4: 13.
20. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279-89.
21. Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events? BMJ 2005; 331: 836-8.
22. Buse J.B., Rubin C.J., Frederich R. et al. Muraglitazar, a dual (alpha/gamma) PPAR activator: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week monotherapy trial in adult patients with type 2 diabetes. Clin Ther 2005; 27: 1181-95.
23. Clark R.W., Sutfin T.A., Ruggeri R.B. et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 490-7.
24. Brousseau M.E., Schaefer E.J., Wolfe M.L. et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL-cholesterol. N Engl J Med 2004; 350: 1505-15.
25. Avorn J. Torcetrapib and atorvastatin – should marketing drive the research agenda? N Engl J Med 2005; 352: 2573-6.
26. Wong N.D. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome, screening for subclinical disease, and implications for treatment. Br J Diabetes Vasc Dis 2005; 5: 305-14.
27. Shepherd J., Betteridge J., Van Gaal L. Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. Curr Med Res Opin 2005; 21: 665-82.
28. National Institute of Clinical Excellence. Management of Type 2 Diabetes – management of blood pressure and blood lipids. 2002. London, NICE.


*Выражаем признательность редакции журнала THE BRITISH JOURNAL OF DIABETES & VASCULAR DISEASE за разрешение на перевод и публикацию данной статьи.*

Br J Diabetes Vasc Dis 2005; 5: 315-19

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

**Ліпримар®**
*аторвастатин кальций*
*таблетки*
**Сила. Докази. Впевненість**

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

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

Pfizer

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

UA-LIP-06-006

*В.А. Визир, д.м.н., профессор, И.М. Волошина, к.м.н., Запорожский государственный медицинский университет*

# Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных с сопутствующей вегетативной дисфункцией

Артериальная гипертензия (АГ) – достаточно распространенный синдром при сердечно-сосудистых заболеваниях. АГ отмечается более чем у трети работоспособного населения Украины и есть одним из главных факторов риска развития атеросклероза и его клинических проявлений: ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, церебрососудистой патологии и мозговых инсультов [1, 2]. Патогенез АГ, особенно на начальных этапах, тесно связан с вегетативными расстройствами [2]. Они возникают при нарушении функционирования церебральных адренергических рецепторов, которые влияют на эфферентную регуляцию сосудистого тонуса [3, 4, 5]. Клиническая манифестация вегетативных нарушений при АГ достаточно разнообразна, что затрудняет диагностику заболевания и часто приводит к гипердиагностике [5].

Вегетативная нервная система (ВНС) играет значительную роль в координации циклических процессов в организме человека [5, 6]. Суточные колебания тонуса ВНС тесно связаны с циклом день – ночь; симпатическая активность преобладает в дневной период, парасимпатическая – во время ночного сна. Установлено, что максимальные значения функциональных показателей сердечно-сосудистой системы отмечаются во второй половине дня: повышаются частота пульса, систолический и минутный объемы сердца, артериальное давление (АД) и сократительная способность миокарда [7]. У здоровых лиц работоспособного возраста наблюдается почти параллельный ход кривых суточной динамики значений основных показателей кровообращения и экскреции катехоламинов, что указывает на существование зависимости циркадианных ритмов сердечно-сосудистой системы от уровня симпатико-адреналового напряжения [8].

ВНС влечет за собой модулирующее влияние на сердечно-сосудистую деятельность по принципу акцентированного антагонизма [8]. Повышение тонуса симпатической иннервации стимулирует работу сердца: повышается частота сердечных сокращений (ЧСС), увеличивается скорость проведения импульсов, усиливается хронотропная, дромотропная и инотропная функции сердца. Стимуляция блуждающего нерва вызывает снижение ЧСС, замедление атриовентрикулярной проводимости. Возбудимость сосудистых барорецепторов при повышении АД приводит к снижению частоты и силы сердечных сокращений, что обусловлено одновременным повышением парасимпатической и снижением симпатической активности [9]. Известны данные о взаимосвязи между вегетативной регуляцией сердца и его структурно-функциональным состоянием. Так, симпатическая стимуляция играет одну из важнейших ролей в формировании ремоделирования левого желудочка, а активация адренорецепторов приводит к значительной стимуляции белкового синтеза в кардиомиоцитах [10]. В то же время гипертрофия левого желудочка сопровождается изменениями чувствительности миокарда к вегетативным влияниям и снижением интенсивности артериального барорефлекса.

В результате исследований последних лет получены убедительные данные о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности у больных с эссенциальной АГ [11]. В рамках Фремингемского исследования, проанализировав 2-часовые участки ЭКГ 2 042 больных эссенциальной АГ, было выявлено, что редукция показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) тесно ассоциирована с развитием и прогрессированием АГ [12]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что АГ характеризуется повышением тонуса симпатической нервной системы. При использовании метода спектрального анализа ВСР у пациентов с гипертонической болезнью наблюдалось увеличение мощности симпатического компонента спектра [13]. В других исследованиях не было отмечено увеличения мощности низкочастотного компонента, однако наблюдалось снижение парасимпатического компонента, что приводило к относительному преобладанию симпатической активности [14]. В связи с тем, что при АГ нарушается баланс между симпатической и парасимпатической активностью, своевременная диагностика и медикаментозная коррекция вегетативной дисфункции (ВД) – важные терапевтические аспекты.

Цель исследования – установление особенностей течения АГ с сопутствующей вегетативной дисфункцией и возможности ее медикаментозной коррекции.

## Клиническая характеристика больных и методы исследования

Было обследовано 70 пациентов (37 мужчин, 33 женщины) с мягкой и умеренной АГ [16]. Средний возраст составил 50,5 ± 2,4 лет. Все больные обследованы в соответствии с рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2004). Симптоматический генезис АГ был

исключен у всех больных и установлен диагноз гипертонической болезни, после чего пациенты были рандомизированы на две группы для проведения антигипертензивного лечения препаратами первой линии – ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 20-40 мг в сутки и β-блокатором карведилолом (корвазаном) в дозе 12,5-25 мг в сутки. Для комплексной оценки функций ВНС проводили анкетирование больных (А.М. Вейн и соавт., 2003) до и после лечения, анализ ВСР из 10-минутных отрезков ЭКГ в состоянии покоя и при проведении активной ортостатической пробы по общепринятым методикам. Для коррекции выявленных вегетативных нарушений был назначен тиотриазолин в дозе 200 мг 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев. Контрольную группу составили 40 больных АГ, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основных групп, которые получали базисную антигипертензивную терапию эналаприлом и корвазаном. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики. Результаты представлены в виде среднего значения (M), 95% доверительного интервала (ДИ), средней ошибки (m). Достоверность разницы количественных данных устанавливали посредством критерия t-Student.

## Анализ результатов и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что до лечения синдром вегетативной дисфункции был диагностирован у 70% больных основной группы и у 67,5% – контрольной. Сравнительная характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, больные основных групп и пациенты контрольной группы были сопоставимы между собой.

Оценка состояния ВНС методом кардиоинтервалографии показала, что у большинства больных, как основных, так и контрольной групп, отмечалось доминирование симпатической активности. Это выявилось в относительном увеличении низковолнового компонента спектра (LF) в соотношении LF/HF более 2:1, а также при проведении ортостатической пробы, в которой отношение интервала R-R на 30-м ударе к R-R на 15-м ударе, что характеризует функцию блуждающего нерва, был ниже нормального значения 1,04 [15]. Клинические симптомы вегетативной дисфункции также свидетельствовали о том, что у большинства пациентов не наблюдалось симпатикотонии (табл. 2). Так, стойкий белый дермографизм был отмечен у 49 больных основных групп и у 19 – контрольной; повышенная нервно-мышечная возбудимость – у 33 пациентов основных групп и у 17 – контрольной; симпатоадреналовые кризисы – у 22 больных основных групп и у 12 – контрольной. Средние значения ЧСС у всех обследованных лиц свидетельствовали о склонности к тахикардии, что также является признаком симпатикотонии.

Визуальный анализ кардиоритмограмм у больных гипертонической болезнью выявил преимущественно симпатическую (низкочастотную) и гуморальную (медленноволновую) периодичность межсистолических интервалов (рис. 1, 2).

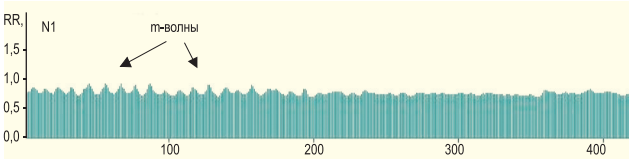



**Рис. 1. Низковолновая структура сердечного ритма у больного с гипертонической болезнью**

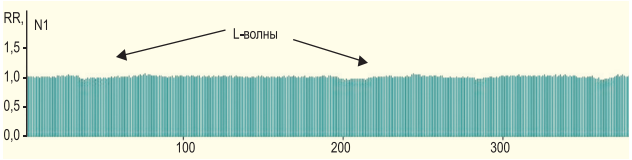



**Рис. 2. Очень низковолновая структура сердечного ритма у больного с гипертонической болезнью**

Антигипертензивную терапию больные перенесли вполне удовлетворительно. При лечении эналаприлом у 2 пациентов контрольной группы (5%) были зарегистрированы побочные эффекты – сухой кашель, который не приводил к отмене препарата. Ни у одного из пациентов в течение лечения не возникло аллергических реакций и проявлений ортостатической гипотензии. Через 3 месяца лечения целевого уровня АД (ниже 140/90 мм рт. ст.)

**Таблица 1. Характеристика обследованных лиц**

| Показатель | Больные первой группы (эналаприл + тиотриазолин) (n = 35) | Больные второй группы (корвазан + тиотриазолин) (n = 35) | Контрольная группа (n = 40) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | эналаприл (n = 20) | корвазан (n = 20) |
| Мужчины | 20 | 17 | 11 | 10 |
| Женщины | 15 | 18 | 9 | 10 |
| Средний возраст | 51,2 ± 2,7 | 49,1 ± 2,3 | 50,8 ± 2,9 | 51,3 ± 2,1 |
| Частота ВД | 29 (82,8%) | 28 (80%) | 14 (70%) | 13 (65%) |
| Уровень офисного АД, мм рт. ст. | | | | |
| систолическое | 167 ± 9,8 | 164 ± 6,3 | 158 ± 7,2 | 163 ± 6,6 |
| диастолическое | 101 ± 5,4 | 101 ± 3,6 | 99 ± 3,7 | 101 ± 3,6 |
| ЧСС, уд./мин | 83 ± 3,9 | 82 ± 3,9 | 80 ± 2,6 | 81 ± 3,8 |

**Таблица 2. Показатели ВСР обследованных пациентов**

| Показатель | Больные первой группы (эналаприл + тиотриазолин) (n = 35) | Больные второй группы (корвазан + тиотриазолин) (n = 35) | Контрольная группа (n = 40) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | эналаприл (n = 20) | корвазан (n = 20) |
| TP, мс$^2$ | 2563,8 ± 40,56 | 2921,8 ± 44,39 | 2745 ± 42,37 | 2632 ±43,18 |
| HF, мс$^2$ | 304,2 ± 27,17 | 290,2 ± 27,34 | 315,8 ± 25,20 | 310,2 ± 26,27 |
| LF, мс$^2$ | 889,6 ± 34,75 | 815,6 ± 32,77 | 846,7 ± 23,40 | 855,4 ± 31,27 |
| LF/HF, мс$^2$ | 3,39 ± 0,16 | 3,23 ± 0,18 | 3,51 ± 0,19 | 3,44 ± 0,17 |
| LF/HF АОП, мс$^2$ | 5,98 ± 0,36 | 6,21 ± 0,23 | 5,89 ± 0,38 | 6,03 ± 0,37 |
| K 30/15 | 1,03 ± 0,01 | 1,02 ± 0,01 | 1,03 ± 0,01 | 1,04 ± 0,02 |

Примечание: LF/HF АОП – вегетативное соотношение при активной ортостатической пробе; K 30/15 – коэффициент, который характеризует отношение интервала R-R на 30-м ударе к R-R на 15-м ударе при выполнении ортостатической пробы.

удалось достигнуть у 22 больных (62,8%) первой группы, которые принимали эналаприл и тиотриазолин, и у 26 (74,3%) – второй группы, принимавшие корвазан и тиотриазолин. У пациентов контрольной группы, которые принимали эналаприл, целевого АД достигли у 11 больных (55%) и 14 пациентов (70%), которым был назначен корвазан. Таким образом, тиотриазолин выявляет аддитивную активность при проведении антигипертензивного лечения.

Анализ клинических симптомов вегетативной дисфункции установил их значительную количественную и качественную редукцию в течение 3-х месяцев антигипертензивного лечения (табл. 3). При этом через 3 месяца лечения в группах пациентов, которые получали тиотриазолин, 39 лиц (55,7%) характеризовали свое самочувствие как «очень хорошее» и «хорошее», в то время как в контрольной группе такую оценку самочувствию дали лишь 12 пациентов (30%).

Применение тиотриазолина при обычной антигипертензивной терапии привело к значительному уменьшению качественных симптомов вегетативной дисфункции, особенно в группе больных, которым назначали β-блокатор корвазан. Это отобразилось, главным образом, на частоте вегетососудистых кризисов и обмороков, которые возникают, преимущественно, при дисфункции сверхсегментарных вегетативных центров и значительно ухудшают качество жизни пациентов. В контрольной группе более значимая редукция вегетативных симптомов наблюдалась в группе корвазана.

Выявленные особенности лечения гипертензивных больных с сопутствующей вегетативной дисфункцией, очевидно, связаны с доминированием симпатического тонуса ВНС в начале лечения, поэтому применение адреноблокатора одновременно с препаратом метаболического действия, который обладает умеренным антиишемическим, антиаритмическим и антиагрегантным эффектами, улучшая микроциркуляцию, является более патогенетически обоснованным в данном случае.

В ходе лечения также установлены следующие закономерности: в случае, когда визуальный анализ кардиоритмограммы выявлял низковолновую структуру сердечного ритма, более благоприятным было назначение β-блокатора; при выявлении очень низковолновой структуры – ИАПФ.

Количественный анализ кардиоритмограмм установил, что в конце лечения в группах обследованных лиц достоверное уменьшение симпатовагусного коэффициента наблюдалось в основных группах и в подгруппе контрольной, которые получали корвазан (табл. 4). В контрольной подгруппе пациентов, которым был назначен ИАПФ, отмечалась лишь тенденция к уменьшению симпатикотонии. Это также подтверждает мысль о целесообразности назначения β-блокатора и метаболического препарата больным с сопутствующей вегетативной дисфункцией.

При проведении активной ортостатической пробы изменения, что характеризуют симпатическую активацию, были отмечены у всех обследованных лиц. Однако в группах назначения тиотриазолина и подгруппе пациентов контрольной группы, которые получали корвазан, в конце лечения активация симпатического отдела ВНС была меньшей, чем в начале лечения. Это также отобразилось на динамике коэффициента 30/15, который достоверно увеличился в отмеченных группах больных. Коэффициент 30/15 отображает парасимпатическую активность, а ввиду того, что ВНС функционирует по принципу акцентированного антагонизма, увеличение вагусного компонента опосредованно отображает угнетение симпатического влияния на сердечно-сосудистую деятельность.

**Таблица 3. Динамика симптомов вегетативной дисфункции у обследованных лиц**

| Симптомы вегетативной дисфункции | Больные первой группы (эналаприл + тиотриазолин) (n = 35) | | Больные второй группы (корвазан + тиотриазолин) (n = 35) | | Контрольная группа (n = 40) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | эналаприл (n = 20) | | корвазан (n = 20) | |
| | до лечения | после, Δ% | до лечения | после, Δ% | до лечения | после, Δ% | до лечения | после, Δ% |
| Нарушение дермографизма | 20 | 11 (-45%) | 19 | 7 (-63%) | 10 | 7 (-30%) | 9 | 5 (-44%) |
| Нарушение потоотделения | 12 | 9 (-25%) | 13 | 8 (-38%) | 10 | 8 (-20%) | 8 | 6 (-25%) |
| Нарушение терморегуляции | 12 | 8 (-33%) | 10 | 5 (-50%) | 9 | 6 (-33%) | 11 | 7 (-36%) |
| Метеочувствительность | 24 | 12 (-50%) | 26 | 10 (-61%) | 16 | 10 (-37%) | 15 | 8 (-47%) |
| Лабильность АД | 21 | 11 (-48%) | 22 | 10 (-54%) | 12 | 7 (-42%) | 13 | 7 (-46%) |
| Лабильность сердечного ритма | 17 | 11 (-35%) | 20 | 9 (-55%) | 11 | 7 (-36%) | 12 | 6 (-50%) |
| Гипервентиляционный синдром | 18 | 9 (-50%) | 19 | 7 (-63%) | 10 | 6 (-40%) | 11 | 7 (-36%) |
| Наличие вегетососудистых кризисов | 12 | 3 (-75%) | 10 | 2 (-80%) | 7 | 4 (-43%) | 5 | 3 (-40%) |
| Повышенная нервно-мышечная возбудимость | 18 | 10 (-44%) | 15 | 5 (-67%) | 9 | 6 (-33%) | 8 | 4 (-50%) |
| Резкая смена настроения, астения | 15 | 7 (-53%) | 16 | 5 (-69%) | 8 | 5 (-37%) | 9 | 5 (-44%) |

**Таблица 4. Динамика симпато-парасимпатического коэффициента у обследованных пациентов**

| Показатель | Больные первой группы (эналаприл + тиотриазолин) (n = 35) | | Больные второй группы (корвазан + тиотриазолин) (n = 35) | | Контрольная группа n = 40 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | эналаприл (n = 20) | | корвазан (n = 20) | |
| | до лечения | после | до лечения | после | до лечения | после | до лечения | после |
| LF/HF, мс$^2$ | 3,39 ± 0,16 | 2,71 ± 0,23* | 3,23 ± 0,18 | 1,81 ± 0,21* | 3,51 ± 0,19 | 3,04 ± 0,18 | 3,44 ± 0,17 | 2,85 ± 0,22* |
| LF/HF АОП, мс$^2$ | 5,98 ± 0,36 | 4,22 ± 0,39* | 6,21 ± 0,23 | 3,87 ± 0,26* | 5,89 ± 0,38 | 5,32 ± 0,35 | 6,03 ± 0,37 | 4,74 ± 0,41* |

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении со значением при лечении.

# Тіотриазолін

**таблетки 0,1 г №50,**
**розчин для ін'єкцій 1% 2 мл №10,**
**розчин для ін'єкцій 2,5% 2 мл № 10**

Виробник ВАТ «Галичфарм». Р.с.: NoUA/2931/01/01, UA/2931/01/02, П.05.01/03132.

## ПОДВІЙНА ОПОРА, ПОДВІЙНИЙ ЕФЕКТ!

Міст не стоятиме міцно на одній опорі, потрібно щонайменше дві – не обов'язково бути архітектором, щоб це зрозуміти. Таку ж важливу підтримку для організму людини забезпечує ТІОТРИАЗОЛІН. Він є справжньою подвійною опорою для організму, водночас забезпечуючи гепато- і кардіопротективний ефект за рахунок антиоксидантної і протиішемічної дії.

В 2005 році понад мільйон українських пацієнтів було успішно проліковано ТІОТРИАЗОЛІНОМ*, що доводить високий рівень ефективності і безпечності ТІОТРИАЗОЛІНУ при використанні в кардіології, гастроентерології, хірургії, ендокринології та терапії.

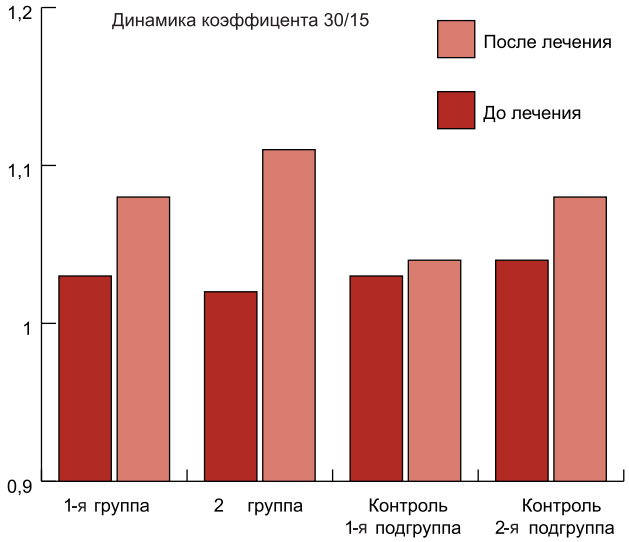
ТІОТРИАЗОЛІН проявляє наступні ефекти:

- антиоксидантний
- протиішемічний
- мембраностабілізуючий
- антиангінальний.

* дані корпорації «Артеріум»

Інформаційна лінія для професіоналів
Додаткова інформація по продукту
**8 800 307 00 00** *
*дзвінки в межах України безкоштовні

Ближче до людей
ARTERIUM




Примечание: * p < 0,05 в сравнении со значением при лечении.

**Рис. 3. Динамика коэффициента 30/15 в течение лечения**

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что больные гипертонической болезнью, ассоциируемой с синдромом вегетативной дисфункции, нуждаются в добавлении к стандартной схеме терапии эффективных вегетокорректоров, что способствует более быстрому достижению целевых уровней АД и клинической стабилизации заболевания.

## Выводы

1. Частота синдрома вегетативной дисфункции у больных гипертонической болезнью составляет 60-70%, что значительно осложняет ход заболевания и ухудшает качество жизни пациентов.

2. Больным гипертонической болезнью с признаками симпатикотонии целесообразно назначать β-блокатор корвазан и метаболически активный тиотриазолин, так как они существенно снижают частоту вегетососудистых кризисов.

3. Тиотриазолин является эффективным вегетокорректором у пациентов с АГ. Препарат способствует уменьшению количества автономных нарушений и более быстрому достижению целевых уровней АД.

### *Литература*


1. Рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией Европейского общества по борьбе с гипертензией и Европейского кардиологического общества, 2003 // Серце і судини. – 2003. – № 4. – С. 15-28.

2. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Гипертоническая болезнь. – М.: 2000. – 118 с.

3. Mancia G. Sympathetic nervous system in hypertension // J Hypertens. – 1997. – Vol. 15. – P. 1553-1565.

4. Limura O. Pathophysiological significance sympathetic function in essential hypertension // Clinical and Experimental Hypertension. – 1989. – Vol. 17. – P. 448-451.

5. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 752 с.

6. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. – М.: Медицина, 1991. – 320 с.

7. Furlan R., Porta A., Costa F., Dassi S. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus // Circulation. – 2000. – Vol. 29. – P. 886-892.

8. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. В 2 т. – Т. 2. – К.: Здоровье, 1997. – 722 с.

9. Grassi G., Cattaneo B.M., Seravalle G., Lanfranchi A., Mancia G. Baroreflex control sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension // Hypertension. – 1998. – Vol. 31. – P. 68-72.

10. Kelm M., Schafer S., Mingers S. Left ventricular mass is linked to cardiac noradrenaline in normotensive and hypertensive patients // J Hypertens. – 1996. – Vol. 14. – P. 1357-1364.

11. Миронов В.А., Миронова Т.В., Саночкин А.В. и соавт. Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни // Вестник аритмологии. – 1999. – № 13. – С. 41-47.

12. Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H. et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis hypertension: Framingham Heart Study // Hypertension. – 1998. – Vol. 32. – P. 293-297.

13. Guzzetti S., Piccalyga E., Casati R., Pagani M. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis heart rate variability // J Hypertens. – 1988. – Vol. 6. – P. 711-717.

14. Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоматов О.Г. и соавт. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма при различных вариантах ремоделирования левого желудочка в больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия. – 2000. – Т. 6. – № 2. – С. 33-38.

15. Value cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes / Ewing D.J., Martyn C.M., Young R.J. et al. // Diabetes Care. – 1985. – Vol. 8. – P. 491-498.

16. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Третє видання / Інститут кардіології им. М.Д. Стражеска АМН України, 2004. – 86 с.


• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Кортикостероиды повышают риск фибрилляции предсердий

Результаты исследования, опубликованные в выпуске *Archives of Internal Medicine* от 8 мая 2006 года, говорят о том, что применение высоких доз кортикостероидов связано с повышенным риском фибрилляции предсердий – нарушением сердечного ритма, являющегося фактором риска развития инсульта. Приблизительно 15% всех случаев инсульта обусловлены именно фибрилляцией предсердий.

Кортикостероиды применяют при различных состояниях, таких как артрит, астма, хронические обструктивные заболевания легких, аллергия, рак крови и др., поэтому для многих пациентов кортикостероидная терапия совершенно необходима. Как считают авторы исследования, тщательный мониторинг даст возможность предотвратить или минимизировать возможные последствия, связанные с фибрилляцией предсердий благодаря своевременной диагностике этого состояния и лечению, начатому на ранней стадии.

Результаты данного исследования дают врачам дополнительный инструмент для оценки соотношения риск/польза и принятия решения о назначении или продолжении кортикостероидной терапии.

Настоящее исследование является ретроспективным анализом большого популяционного исследования, полученные результаты нуждаются в дальнейшем подтверждении перед тем, как будут даны четкие указания по применению стероидов.

*http://www.americanheart.org*

*Л.П. Шестопалова, д.м.н., профессор, Т.С. Мищенко, д.м.н., профессор, И.А. Лапшина,*
*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков*

# Клиническое исследование эффективности использования Нейро-Норма у больных с дисциркуляторной энцефалопатией

В настоящее время сосудистые заболевания головного мозга являются важнейшей медико-социальной проблемой – они занимают третье место среди причин смертности жителей Украины. При этом отмечается четкая тенденция к увеличению частоты новых случаев инсультов (в год в Украине происходит около 120 тыс. мозговых инсультов, более 35 тыс. – заканчиваются летально). И хотя летальность при инсультах мозга постепенно снижается, в целом она остается высокой.

Немаловажную проблему составляет реабилитация больных, так как среди выживших после инсульта не менее 75% пациентов имеют стойкую инвалидность. Ограниченные перспективы восстановления нарушенных функций и трудоспособности при мозговых инсультах определяют медицинский и социальный характер последствий и необходимость разработки эффективной комплексной системы реабилитации больных, перенесших инсульт [3].

Последствия инсульта у одного из членов семьи отражаются на качестве жизни всей семьи, отрицательно сказываются на экономике страны и жизни общества в целом. При этом экономические потери вследствие инсульта измеряются значительными величинами. Большинство затрат (до 80%) связано со стоимостью госпитального лечения, последующими ранней и поздней реабилитациями после инсульта. Постарение населения приводит, и в будущем будет приводить к повышению расходов [2].

Инсульт, как правило, развивается на фоне хронической ишемии мозга, то есть является одной из стадий цереброваскулярного заболевания. Выделяют острые (инсульты и преходящие нарушения, например транзиторные ишемические атаки) и хронические формы цереброваскулярных заболеваний. Для обозначения хронических форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в Украине часто используют термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), которого нет в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10).

Патогенез ДЭ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения, которая может протекать хронически или остро (транзиторные ишемические атаки (ТИА) либо инсульты), либо бессимптомно. Все это приводит к гипоксии мозговой ткани, которая влечет за собой многоочаговое поражение мозга. Большое значение в развитии и течении ДЭ имеют реологические и биохимические характеристики крови: нарушения микроциркуляции, обусловленные повышением функциональной активности тромбоцитов, вязкости крови, латентные признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [1].

Существуют два основных варианта развития ДЭ: атеросклеротический и гипертонический. При атеросклеротической форме поражаются крупные магистральные и внутричерепные сосуды, преобладают крупноочаговые изменения. При гипертонической форме чаще всего поражаются мелкие ветви сосудов головного мозга, что приводит к развитию множественных мелких инфарктов.

Лечение хронической ишемии мозга (ДЭ) должно включать воздействия, направленные на основное заболевание, на фоне которого развивается ДЭ (атеросклероз, артериальная гипертония, васкулиты и др.), коррекцию основных синдромов, воздействие на церебральную гемодинамику, метаболическую терапию. Учитывая то, что ДЭ часто встречается у пожилых больных, необходима адекватная терапия соматических заболеваний (сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет) [3].

Патогенетическое лечение ДЭ включает действие на сосудистые факторы риска – коррекцию артериального давления (АД), профилактику инсультов (медикаментозную и хирургическую), восстановление мозгового кровотока, улучшение церебрального метаболизма.

Для лечения дисциркуляторной энцефалопатии применяются лекарственные препараты нескольких фармакологических групп: ноотропные препараты, вазодилататоры, средства, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге. Наиболее частое применение в схемах лечения ДЭ нашли комбинации ноотропных и вазоактивных препаратов.

Ноотропы вошли в широкую неврологическую практику с 1963 года, когда в Бельгии был синтезирован пирацетам. Исследования подтвердили, что этот препарат облегчает процессы обучения, улучшает память, не обладая побочными действиями психостимуляторов. Ноотропные препараты способны вызывать значительную активизацию метаболических процессов головного мозга. Несмотря на то, что ноотропных препаратов в настоящее время достаточно много, существует понятие «идеального» ноотропа, которым и является пирацетам.

Пирацетам – производное γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), он улучшает метаболизм, способствует активации анаэробного расщепления глюкозы без образования лактата, улучшает межполушарное взаимодействие, снижает выделение возбуждающих нейротрансмиттеров в условиях ишемии, обладает антиагрегантными свойствами, уменьшает адгезию эритроцитов и тромбоцитов, увеличивает эластичность мембраны эритроцитов, снижает вязкость крови и, в определенной степени, уменьшает

спазм мозговых сосудов [6]. Установлено, что особенностью действия ноотропных препаратов у больных инсультом является преимущественное их влияние на выраженность очагового неврологического дефекта, позволяющее не только ускорять восстановление нарушенных функций, но и предотвращать нарастание очаговых нарушений при прогредиентном течении инсульта. Пирацетам стимулирует функции переднего мозга, улучшает консолидацию памяти, усиливает внимание в момент восприятия информации [7].

Также важное звено в патогенезе сосудистых поражений головного мозга – спазм сосудов, обусловленный нарушением процессов транспорта кальция. Сбалансированное поступление ионов кальция в нервные и гладкомышечные клетки сосудов является важным механизмом, регулирующим сосудистый тонус, а нарушение этого механизма ведет к формированию цереброваскулярной патологии. Антагонисты кальция тормозят поступление ионов кальция внутрь нейронов и тем самым восстанавливают клеточный метаболизм и регуляцию сосудистого тонуса. Во многочисленных работах имеются данные об эффективности применения антагонистов кальция в восстановительный и резидуальный периоды ишемического инсульта [8].

Циннаризин – это представитель группы антагонистов кальция. Он ингибирует поступление в клетки ионов кальция и уменьшает содержание кальция в нейронах и гладкомышечных клетках сосудов. Циннаризин обладает спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру мозговых артерий за счет ингибирования ряда вазоактивных веществ (адреналина, норадреналина, ангиотензина, вазопрессина). Доказано нормализующее действие циннаризина на мозговой кровоток [5]. В последнее время особое внимание уделяется использованию при ДЭ комбинированных препаратов, позволяющих улучшить и перфузию, и метаболизм мозга, например, новый отечественный препарат Нейро-Норм (производства ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»). Одна капсула препарата содержит 400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина. Оба компонента взаимно потенцируют действие друг друга при уменьшении количества побочных эффектов. Наиболее эффективно его использование у пациентов с нарушением когнитивных и других корковых функций (афазия, акалькулия, апраксия) и астеническим синдромом.

В Институте неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины было проведено исследование эффективности применения Нейро-Норма у больных с ДЭ, обусловленной атеросклерозом сосудов головного мозга и артериальной гипертензией. В данной статье представлены результаты проведенного исследования.

## Материал и методы исследования

В исследование были включены 60 пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 55 до 64 лет с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия II степени, обусловленной церебральным атеросклерозом. Все пациенты были распределены на 2 группы: основную и группу сравнения, в которые вошли по 30 больных, сопоставимые по возрасту, полу и массе тела (табл. 1).

**Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту, полу и массе тела**

| Показатели | Группы | |
|---|---|---|
| | основная | сравнения |
| Средний возраст | 58,2 ± 1,7 | 57,4 ± 0,9 |
| Пол (мужчин/женщин) | 18/12 | 16/14 |
| Масса тела, кг | 67,4 ± 5,2 | 65,4 ± 3,3 |

Пациенты основной группы получали исследуемый препарат Нейро-Норм по 2 капсулы 3 раза в день, а пациенты группы сравнения – Фезам в такой же дозировке. Курс лечения для всех больных составил 30 дней. Пациенты обеих групп также получали базисную гипотензивную терапию (ингибиторы АПФ, диуретики, β-адреноблокаторы) и дезагреганты.

Всем больным до начала лечения и через 30 дней проводили одновременную оценку неврологического статуса, состояния когнитивных функций (при помощи нейропсихологических тестов), а также изучение биоэлектрической активности головного мозга (ЭЭГ).

## Результаты

При оценке неврологического статуса проводили балльную оценку выраженности субъективных симптомов: повышенной утомляемости, общей слабости, головокружения, головной боли, нарушений сна, шума в голове и ушах, снижения памяти, нарушения внимания. Динамика средних баллов выраженности субъективных симптомов до и после лечения представлена на диаграмме.

Наибольший клинический эффект наблюдался у больных, в клинической картине заболевания которых преобладало головокружение. Статистически значимых различий в субъективных жалобах у больных основной и группы сравнения отмечено не было.

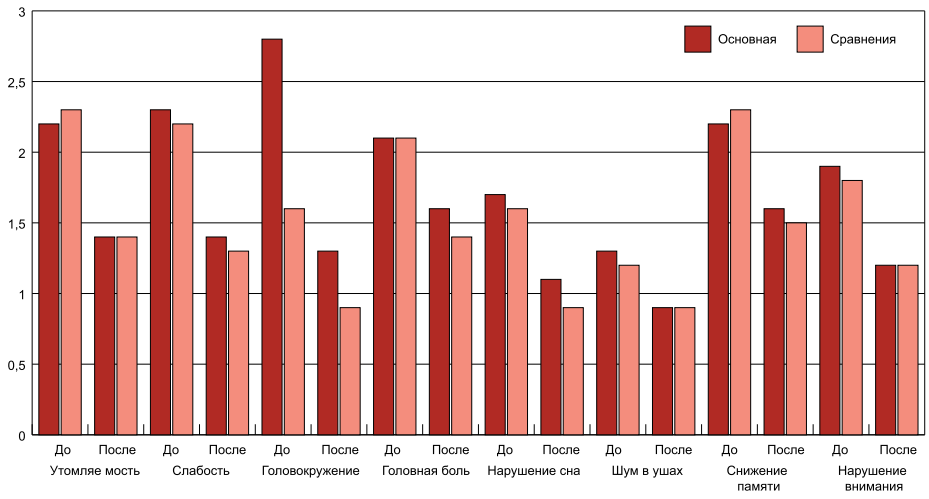



**Диаграмма. Динамика средних баллов выраженности субъективных симптомов до и после лечения у больных основной и группы сравнения**

При оценке объективного исследования отмечено уменьшение туловищной атаксии в пробе Ромберга и пошатывания при ходьбе в обеих группах, результаты между группами существенно не отличались.

Оценка показателей когнитивной продуктивности в ходе терапии Нейро-Нормом и Фезамом показала, что у больных с ДЭ II степени на фоне церебрального атеросклероза

в обеих группах имелись отчетливые когнитивные нарушения, которые не достигали степени клинически значимого снижения. В структуре нарушений познавательных функций доминировали умеренные расстройства вербальной памяти (4,2 ± 1,2 и 4,3 ± 1,1 балла), счетных операций (3,0 ± 1,1 и 3,1 ± 0,9 балла) и функций гнозиса (4,6 ± 1,1 и 4,6 ± 1,2 балла). Анализ динамики познавательных нарушений показал, что отчетливое улучшение всех оцениваемых параметров произошло в обеих исследуемых группах (табл. 2).

**Таблица 2. Динамика показателей когнитивной продуктивности больных с ДЭ II степени на фоне церебрального атеросклероза в ходе терапии (по данным шкалы MMSE)**

| Показатели (в баллах) | Основная группа | | Группа сравнения | |
|---|---|---|---|---|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Ориентация (макс. 10 б.) | 8,9 ± 1,1 | 9,7 ± 0,3 | 8,8 ± 0,9 | 9,8 ± 0,2 |
| Память (макс. 6 б.) | 4,2 ± 1,2 | 4,9 ± 1,0 | 4,3 ± 1,1 | 4,8 ± 0,8 |
| Счетные операции (макс. 5 б.) | 3,0 ± 1,1 | 4,3 ± 0,5* | 3,1 ± 0,9 | 4,5 ± 0,5* |
| Перцептивно-гностические функции (макс. 9 б.) | 4,6 ± 1,1 | 5,8 ± 0,6* | 4,6 ± 1,2 | 6,0 ± 1,8* |
| Общий показатель когнитивной продуктивности (макс. 30 б.) | 24,5 ± 2,7 | 26,9 ± 1,9* | 24,8 ± 1,8 | 27,2 ± 1,9* |

Примечание: *различия достоверны (p < 0,05) между результатами до и после лечения.

Исследование вербальной памяти показало, что дисмнестические расстройства наблюдали у пациентов обеих групп. Продуктивность произвольного запоминания вербального материала была снижена по сравнению с нормальными показателями и в основной, и в группе сравнения. Фиксировался типичный «платообразный» тип кривой заучивания, характерный для больных с сосудистой патологией головного мозга. Объемы отстроченного воспроизведения также были достоверно ниже нормы у всех исследуемых больных, что свидетельствовало о наличии расстройств долговременной памяти.

В ходе исследования выявлено, что положительная динамика функций вербальной памяти у пациентов обеих групп была сходной, различия между группами не были достоверными (табл. 3).

**Таблица 3. Динамика показателей вербальной памяти у больных ДЭ II степени на фоне церебрального атеросклероза (по данным методики «10 слов»)**

| Показатели (в баллах) | Основная группа | | Группа сравнения | |
|---|---|---|---|---|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Объем 1-го воспроизведения | 4,5 ± 1,0 | 5,3 ± 0,9* | 4,3 ± 1,2 | 5,4 ± 1,3* |
| Объем 2-го воспроизведения | 5,2 ± 1,6 | 6,2 ± 0,7* | 5,1 ± 0,9 | 6,4 ± 1,2* |
| Объем 3-го воспроизведения | 6,1 ± 1,2 | 6,5 ± 1,2 | 6,0 ± 1,2 | 6,7 ± 0,9 |
| Объем 4-го воспроизведения | 6,3 ± 1,2 | 7,0 ± 1,2 | 6,5 ± 0,9 | 7,2 ± 0,8 |
| Объем 3-го воспроизведения | 7,2 ± 1,1 | 7,5 ± 1,3 | 7,1 ± 1,1 | 7,7 ± 1,8 |
| Объем отстроченного воспроизведения | 5,1 ± 1,0 | 5,7 ± 1,3 | 5,3 ± 0,8 | 6,1 ± 1,2 |

Примечание: *различия достоверны (p < 0,05) между результатами до и после лечения.

Изучение динамики уровня умственной работоспособности и произвольного внимания показало, что по сравнению с фоновым исследованием у больных обеих групп достоверно увеличились объемы перерабатываемой информации, уменьшилось число совершаемых ошибок. В целом различия между показателями у больных различных групп не были достоверными.

Таким образом, у всех исследованных больных отмечались достоверные положительные изменения основных когнитивных функций:

• улучшение функций вербальной памяти в виде увеличения объема непосредственного запоминания и долговременной памяти;

• улучшение функций произвольного внимания, увеличение объемов перерабатываемой информации, уменьшение явлений истощаемости, улучшение скоростных параметров;

• улучшение качества счетных операций;

• уменьшение выраженности перцептивно-гностических расстройств;

• общее повышение когнитивной продуктивности больных.

Характер динамики когнитивных функций под влиянием проводимого лечения в обеих исследуемых группах был сходен.

В результате анализа ЭЭГ, проведенного до начала лечения, удалось выделить несколько условных типов биоэлектрической активности.

1) Умеренно дезорганизованный тип (вошли 12 человек, 40%) из основной группы и 13 человек (43,3%) из группы сравнения), который характеризовался снижением амплитуды фоновой активности (до 50 мкВ), сглаженностью зональных границ, отсутствием регулярной доминирующей активности и присутствием полиморфной активности, снижением реактивности на функциональные нагрузки. Этот тип биоэлектрической активности коррелировал с астеническими симптомами и отражал дисфункцию лимбических структур головного мозга.

2) Выраженно дезорганизованный тип характеризовался теми же признаками, что и предыдущий, но отличался большей медленной активностью (дельта- и тета-ритм выше 30-40 мкВ). Данный тип наблюдался у 9 больных (33,3%) основной группы и 11 – (36,7%) группы сравнения.

3) Низкоамплитудный тип биоэлектрической активности выявлен у 4 больных (13,3%) основной группы и у 2 (6,7%) – группы сравнения, отличался смешанной активностью с амплитудой до 30 мкВ.

Второй и третий типы характеризовали преимущественно дисфункцию гипоталамического комплекса и коррелировали с симптомами интракраниальной гипертензии. Третий тип также часто сочетался с церебральным атеросклерозом.

4) Гиперсинхронный тип встречался у 3 больных (10%) основной группы и 2 больных (6,7%) группы сравнения и характеризовался доминированием альфа-ритма со склонностью к гиперсинхронизации. Четвертый тип отражал преимущественно дисфункцию ретикулярного комплекса и в клинике коррелировал с выраженными астеническими проявлениями, вестибулярными расстройствами, сенсорной гиперестезией.

У 2 пациентов основной группы (6,7%) и 3 больных (10%) группы сравнения фиксировали ЭЭГ в пределах возрастной нормы (с доминированием альфа-ритма, амплитудой до 100 мкВ, с акцентом в затылочных отведениях).

После проведенного лечения изменения отмечались у 14 больных (46,6%) основной группы и 16 больных (53,3%) группы сравнения. По результатам анализа ЭЭГ не было выявлено грубых очаговых изменений биоэлектрической активности мозга, но отражена дисфункция его неспецифических систем. После курса лечения препаратом Нейро-Норм более выраженные изменения наблюдались при умеренной дезорганизации биоэлектрической активности. При втором типе ЭЭГ (выраженно дезорганизованный) изменения наблюдали только у 5 больных

основной группы и 7 больных группы сравнения, которые носили менее выраженный характер. При остальных типах биоэлектрической активности изменения после курса лечения были очень умеренные.

Объективное клиническое и лабораторное обследования пациентов, принимающих Нейро-Норм в рекомендованных дозах и по рекомендованной схеме не выявили каких-либо побочных явлений ни у одного из больных. Ни один из пациентов не предъявлял жалоб и не испытывал каких-либо неприятных ощущений, которые можно было бы связать с действием изучаемого препарата.

## Заключение

Проведенное исследование показало, что препарат Нейро-Норм обладает достаточной терапевтической эффективностью у больных с дисциркуляторной энцефалопатией II степени, обусловленной церебральным атеросклерозом. Установлено, что даже сравнительно непродолжительный курс лечения (30 дней) оказывает хорошее терапевтическое влияние на определенные клинические параметры, относящиеся к разряду субъективных и объективных проявлений заболевания (уменьшение выраженности головокружения, шума в голове и ушах, головной боли, общей слабости, быстрой утомляемости). Все больные отмечали улучшение памяти и внимания.

Под влиянием Нейро-Норма наблюдался регресс вестибулярно-атактического и астенического синдромов. Также отчетливо улучшились основные когнитивных функций (улучшение функций вербальной памяти, уменьшение выраженности перцептивно-гностических расстройств, общее повышение когнитивной продуктивности больных). Кроме того, отмечены положительные изменения ЭЭГ у больных с умеренной дезорганизацией биоэлектрической активности.

Сравнительный анализ эффективности Нейро-Норма и Фезама не показали достоверных различий по данным клинико-неврологического, нейропсихологического и ЭЭГ-обследований. Хорошая переносимость лечения препаратом Нейро-Норм не отличалась от переносимости Фезама.

В целом, результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать Нейро-Норм в дозировке по 2 капсулы 3 раза в день для лечения больных с ДЭ II степени, обусловленной церебральным атеросклерозом как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

*Литература*

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М., 2001. – 328 с.

2. Инсульт: принципы диагностики, лечения, профилактики. Под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. – М., 2002.

3. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. М.: Миклош, 2003.

4. Dormehl I.C., Jordaan B., Oliver D.W., Croft S. SPECT monitoring of improved cerebral blood flow during long-term treatment of elderly patients with nootropic drugs // Clin Nucl Med-1999-Jan; 24 (1): 29-34.

5. Harrison's Textbook... //Chapter 366, Cerebrovascular Diseases, p. 2336-47.

6. Huber W. The role of piracetam in the treatment of acute and chronic aphasia // Pharmacopsychiatry 1999 Mar; 32 (Suppl 1): 38-43.

7. Orgogozo J.M. Piracetam in the treatment of acute stroke // Pharmacopsychiatry 1999 Mar; 32 (Suppl 1): 25-32.

8. Oosterveld W.J. The effectiveness of piracetam in vertigo. // Pharmacopsychiatry 1999 Mar; 32 (Suppl 1): 54-60.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

# Контроль артериального давления и риск деменции

Некоторые врачи опасаются назначать антигипертензивные препараты людям пожилого и старческого возраста, так как они могут негативно влиять на когнитивные функции. Однако клинические испытания показывают, что подобные опасения безосновательны. Напротив, контроль артериального давления уменьшает риск деменции в пожилом возрасте, сообщается в апрельском выпуске журнала *Stroke (Stroke. 2006; 37: 1165).*

Rita Peila и соавт. проанализировали данные долгосрочного исследования Honolulu-Asia Aging Study, которое началось в 1965 году. Их внимание было сосредоточено на 848 мужчинах, у которых в среднем возрасте была диагностирована артериальная гипертензия, но при обследовании уже в 1991 г. в возрасте 76,7 лет (в среднем) деменции не наблюдалось. Через три (1994) и шесть (1997) лет проводены повторные тщательные обследования на наличие признаков деменции.

Результаты обследования таковы: из 848 мужчин 142 никогда не лечили гипертензию, 706 получали терапию на момент осмотра в 1991 году (средний возраст – 76,7 лет), из них 195 человек принимали лекарства менее 5 лет, 149 – от 5 до 12 лет, 362 – получали терапию более 12 лет перед обследованием. Исследователи установили, что каждый год лечения гипертензии уменьшал риск развития деменции приблизительно на 3%.

По сравнению с теми, кто никогда не принимал антигипертензивную терапию, риск развития деменции в период последующего наблюдения был ниже на 6% у лечившихся менее 5 лет, на 48% – от 5 до 12 лет, на 60% – у лечившихся более 12 лет, что соответствовало риску в контрольной группе, состоящей из 466 мужчин с нормальным артериальным давлением.

Несмотря на то, что деменция диагностирована только у 7,8% из 848 мужчин, когнитивные нарушения выявлены у значительной части пациентов. При этом у лиц с нелеченной гипертензией эти изменения были более выражены, чем у мужчин с нормальным артериальным давлением или получавших терапию в течение, по меньшей мере, 5 лет.

«Антигипертензивная терапия является защитой от сосудистой деменции и болезни Альцгеймера, поскольку все большее признание получает точка зрения, что в патогенезе болезни Альцгеймера имеется сосудистый компонент», – констатировала ведущий автор исследования Rita Peila (Национальный институт старения, США).

В данном исследовании артериальную гипертензию определяли как уровень систолического АД 160 мм рт. ст. и диастолического – 95 мм рт. ст. и выше в соответствии с рекомендациями, использовавшимися на момент первого обследования мужчин при включении в исследование (с 1965 по 1974 г.).

Вид антигипертензивной терапии в исследовании не оценивали, в ходе наблюдения многих участников переключали с одного класса препаратов на другой.

*http://stroke.ahajournals.org; http://americanheart.org*

*Е.П. Свищенко, д.м.н., профессор, Л.В. Безродная, Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев*

# Исследование клинической эффективности различных доз верапамила у больных гипертонической болезнью

Антагонисты кальция являются одними из наиболее широко применяемых препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ) во всем мире. Они назначаются каждому третьему больному с повышенным артериальным давлением (АД). По данным исследования, проведенного Институтом кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины в нескольких областях Украины, частота назначения антагонистов кальция в качестве антигипертензивной терапии в нашей стране в 2002 г. составила 24%. Современные требования к выбору оптимальной терапевтической стратегии при АГ предполагают назначение препаратов, нейтральных по отношению к факторам риска ишемической болезни сердца (ИБС) или оказывающих на них благоприятное действие, улучшающих прогноз и качество жизни пациентов с АГ, повышающих их трудоспособность. Недигидропиридиновые антагонисты кальция, такие как верапамил, вполне соответствуют этим критериям. Не так давно завершившееся крупное исследование INVEST (2003) показало, что лечение больных с АГ и сопутствующей ИБС, в основе которого лежит применение пролонгированной формы верапамила, также эффективно уменьшает показатели смертности, развития сердечно-сосудистых осложнений и инсультов, как и терапия, базирующаяся на использовании блокаторов β-адренорецепторов.

В исследованиях SLIP (1993) и VHAS (1998) выявлены антиатерогенные свойства верапамила. В исследовании VAMPHYRE (2001) при нагрузочном тестировании и холодовой пробе препарат оказывал благоприятное действие на состояние вегетативной нервной системы, уменьшая ее симпатический тонус и повышая парасимпатический. Кроме того, верапамил более выраженно, чем амлодипин, снижал систолическое (САД), диастолическое (ДАД) АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), что обусловлено не только прямым вазодилатирующим и отрицательным хронотропным эффектами препарата, но и уменьшением роста уровня катехоламинов в плазме крови в ответ на нагрузку.

Последнее время при использовании верапамила предпочтение отдают препаратам второго поколения, т. е. пролонгированным формам. Однако монотерапия верапамилом не всегда приводит к достаточному снижению АД, что чаще всего связано с назначением его в неадекватных дозах.

Современные требования к выбору оптимальной терапевтической стратегии при АГ предполагают назначение препаратов, нейтральных по отношению к факторам риска ИБС или оказывающих на них благоприятное действие, улучшающих прогноз и качество жизни больных с АГ, повышающих их трудоспособность.

Потенциальное отрицательное инотропное действие верапамила также является фактором, снижающим частоту его применения для антигипертензивной терапии. Однако в литературе приводятся доказательства как положительного влияния верапамила на сократительную и насосную функции миокарда, так и его отрицательного эффекта. Целью исследования было изучение антигипертензивной эффективности верапамила длительного действия (вератард 180 производства ЗАО «Борщаговский ХФЗ») и влияния его на насосную функцию миокарда левого желудочка.

## Материалы и методы

Обследовано 93 больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии в возрасте 38-65 лет (средний возраст – 51,7 ± 1,8 года). Длительность заболевания составила 8,7 ± 2,2 года. Лиц с симптоматической АГ, клиническими признаками ИБС, заболеваниями соединительной ткани, нарушением мозгового кровообращения в анамнезе в исследование не включали. За 7 дней до начала лечения больным отменяли прием всех антигипертензивных препаратов. В конце безмедикаментозного периода было проведено комплексное обследование, включавшее оценку клинического состояния пациентов, велоэргометрию по стандартной методике и эхокардиографию. Повторно комплексное обследование проводили через 8 недель лечения верапамилом (вератардом 180). Препарат назначали в разных дозах двум группам больных, сопоставимым по уровню АД и возрасту. В первой группе пациентов (n = 59) – по 180 мг/сут за один прием, во второй (n = 34) – по 360-540 мг/сут за два приема. Критерием эффективности лечения считали снижение ДАД в покое до 90 мм рт. ст. или не менее чем на 10% от исходного уровня; АД при велоэргометрии мощностью 100 Вт – не выше 200/100 мм рт. ст.; увеличение толерантности к физической нагрузке не менее чем на одну ступень (25 Вт) – для больных, у которых исходная толерантность была снижена.

## Результаты и их обсуждение

У больных, леченных верапамилом в суточной дозе 180 мг, снижение ДАД в покое до 90 мм рт. ст. или менее чем на 10% от исходного отмечено в 21 случае из 59 (35,5%). При оценке с помощью более жестких критериев

(с применением нагрузочного тестирования) установлено, что результаты лечения соответствовали всем изложенным критериям в 12 случаях из 44 (велоэргометрию провели 44 больным из 59 лечившихся), что составило 27,3%. Еще у 9 больных отмечено снижение АД в покое, однако при велоэргометрии мощностью 100 Вт оно превышало 200/100 мм рт. ст. Толерантность к нагрузке увеличилась у половины больных (22 человека) вследствие снижения АД и ЧСС при нагрузочном тестировании. У остальных 23 больных существенного снижения АД не отмечено. У больных, принимавших верапамил в суточной дозе 360-540 мг, эффективность лечения была значительно выше. Снижение АД в покое и при нагрузке наблюдалось у 18 (75%) пациентов из 24. Еще у 2 больных удалось добиться снижения АД в покое при сохранении гипертензивной реакции на нагрузку. В таблице 1 представлена динамика АД при велоэргометрии.

Верапамил в суточной дозе 180 мг снижал САД в покое на 7,7 мм рт. ст. ($p < 0,05$), при малой нагрузке (25 Вт) – на 7,8 мм рт. ст. ($p\ 0 < 0,05$), однако при более высоких нагрузках антигипертензивный эффект отсутствовал. ДАД снижалось в покое на 6,5 мм рт. ст. ($p < 0,05$) и непостоянно – при физической нагрузке. Верапамил, назначенный в дозе 360-540 мг/сут, достоверно уменьшал САД и ДАД как в покое, так и на всех ступенях нагрузки. САД снижалось в покое на 26,5 мм рт. ст., при нагрузке мощностью 100 Вт – на 20,5 мм рт. ст.; ДАД – соответственно на 18,5 и 14,8 мм рт. ст. ($p < 0,001$ во всех случаях). При применении верапамила в дозе как 360-540 мг/сут, так и 180 мг/сут ЧСС в покое и при нагрузке мощностью 25-50 Вт существенно не изменялась, однако при нагрузке более высокой мощности (75 и 100 Вт) – достоверно уменьшалась ($p < 0,01$). При сравнении антигипертензивной эффективности низких и высоких доз верапамила отмечено существенное различие уровня АД в двух группах пациентов в конце исследования, зависящее от применяемой дозы препарата. При лечении верапамилом в суточной дозе 180 мг АД в покое снизилось со $163,5 \pm 1,8/104,6 \pm 1,6$ до $155,8 \pm 2/98,1 \pm 1,7$ мм рт. ст., при применении препарата в суточной дозе 360-540 мг – со $165,7 \pm 4,0/108,0 \pm 2,8$ до $139,2 \pm 3,6/89,4 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Данное различие сохранялось и при физической нагрузке на всех этапах нагрузочного тестирования. Антигипертензивное действие препарата не может считаться удовлетворительным, если оно не предупреждает гипертензивную реакцию на физические усилия, с которыми сопряжена повседневная жизнь, и не способствует увеличению исходно сниженной физической работоспособности пациента. Верапамил, назначенный в дозе 360-540 мг/сут, увеличивал мощность нагрузки с $68,9 \pm 6,2$ Вт (до начала лечения) до $102,7 \pm 3,6$ Вт (после курса терапии) ($p < 0,001$). Объем выполненной работы увеличился с $38,8 \pm 10,9$ до $77,8 \pm 12,8$ кДж ($p < 0,02$). Увеличение мощности нагрузки и объема работы стало возможным благодаря антигипертензивному действию препарата и уменьшению двойного произведения, косвенно отражающего потребление кислорода миокардом. Применение верапамила в суточной дозе 180 мг способствовало достоверному, но менее значительному, по сравнению с первой группой больных, увеличению мощности нагрузки – с $79,5 \pm 5,7$ до $98,4 \pm 4,9$ Вт ($p < 0,05$). Основной причиной менее значительного влияния верапамила в дозе 180 мг/сут на толерантность больных к физической нагрузке было его менее существенное действие на САД, в связи с чем повышение САД оставалось главным фактором, лимитирующим выполнение нагрузочного теста после лечения.

Потенциальное отрицательное инотропное действие верапамила ограничивает его применение как антигипертензивного препарата. Врачи нередко отдают предпочтение другим средствам, снижающим АД, опасаясь влияния верапамила на сократительную и насосную функции миокарда. Однако в литературе имеются противоречивые данные относительно воздействия верапамила на эти функции. Приводятся, как правило, усредненные данные, без анализа индивидуальных реакций.

У 34 больных, леченных верапамилом в суточной дозе 360-540 мг, изучено его влияние на систолическую функцию миокарда. Результаты анализировали раздельно в двух группах пациентов. В первую группу вошли больные с относительно высокой фракцией выброса (> 55%), во вторую – с фракцией выброса ниже 45-55%. Средняя доза верапамила в 1-й группе составила 484 мг/сут, во 2-й – 462 мг/сут.

**Таблица 1. Антигипертензивная активность верапамила в дозе 180 мг/сут и 360-540 мг/сут при динамической нагрузке**

| Этап | САД, мм рт. ст. | | | ДАД, мм рт. ст. | | | ЧСС в 1 мин | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | покой | 50 Вт | 100 Вт | покой | 50 Вт | 100 Вт | покой | 50 Вт | 100 Вт |
| | **Верапамил 180 мг/сут (n = 44)** | | | | | | | | |
| До лечения | 163,5 ± 1,8 | 189,6 ± 2,2 | 205,5 ± 3,1 | 104,6 ± 1,6 | 110,7 ± 2,0 | 109,5 ± 2,7 | 72,8 ± 1,8 | 104,6 ± 15 | 127,4 ± 2,0 |
| Через 4 недели терапии | 155,8* ± 2,0 | 182,5 ± 2,8 | 200,8 ± 39 | 98,1 * ± 1,7 | 104,8 ± 2,0 | 105,5* ± 2,5 | 68,9 ± 1,4 | 100,5 ± 2,0 | 120,4 ± 2,8 |
| | **Верапамил 360-540 мг/сут (n = 24)** | | | | | | | | |
| До лечения | 165,7 ± 4,0 | 190,5 ± 3,6 | 207,5 ± 4,2 | 108,0 ± 2,8 | 114,5 ± 2,9 | 110,6 ± 3,1 | 70,1 ± 2,3 | 103,0 ± 2,5 | 125,4 ± 2,9 |
| Через 4 недели терапии | 139,2* ± 3,6 | 166,8* ± 4,0 | 187,0* ± 4,9 | 89,4* ± 2,3 | 94,5* ± 3,0 | 95,8* ± 3,3 | 67,0 ± 2,2 | 96,3 ± 2,8 | 112,5* ± 3,4 |

Примечание: * $p < 0,05$.

**Таблица 2. Влияние верапамила на насосную функцию миокарда у больных гипертонической болезнью**

| Показатель | 1-я группа (n = 22) | | | 2-я группа (n = 12) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | До лечения | Через 4 недели терапии | P | До лечения | Через 4 недели терапии | P |
| САД, мм рт. ст. | 178,2 ± 4,5 | 144,4 ± 3,7 | <0,001 | 182,4 ± 4,9 | 143,6 ± 3,4 | <0,001 |
| ДАД, мм рт. ст. | 108,3 ± 3,7 | 85,0 ± 2,3 | <0,001 | 112,4 ± 3,2 | 87,9 ± 3,0 | <0,001 |
| ЧСС в 1 мин | 71,3 ± 2,3 | 62,7 ± 1,8 | <0,05 | 67,4 ± 3,0 | 70,7 ± 2,1 | нд |
| ФВ, % | 68,3 ± 18 | 54,1 ± 2,0 | <0,001 | 47,6 ± 1,0 | 51,9 ± 2,1 | нд |
| кдо | 116,0 ± 5,8 | 121,3 ± 4,1 | нд | 134,0 ± 3,9 | 111,6 ± 4,0 | <0,001 |
| ксо | 37,4 ± 2,8 | 55,8 ± 3,7 | <0,001 | 69,3 ± 3,8 | 53,9 ± 2,6 | <0,05 |
| УИ, мл/м$^2$ | 43,0 ± 2,1 | 36,4 ± 0,7 | <0,01 | 35,0 ± 1,8 | 32,2 ± 1,2 | нд |
| СИ, л/м$^2$ в 1 мин | 3,1 ± 0,2 | 2,3 ± 0,2 | <0,05 | 2,3 ± 0,2 | 2,3 ± 0,2 | нд |
| УПС | 3407 ± 167 | 3640 ± 152 | нд | 4716 ± 134 | 3699 ± 97 | <0,001 |
| $V_{CF}$ | 1,2 ± 0,1 | 0,8 ± 0,1 | <0,01 | 0,7 ± 0,1 | 0,7 ± 0,1 | нд |

Средний возраст больных 1-й и 2-й групп существенно не различался. Анализ исходных данных показывает, что у больных 1-й группы наряду с высоким показателем фракции выброса (ФВ) были более высокие, чем у больных 2-й группы, значения ударного (УИ) и сердечного (СИ) индексов ($p < 0,02$ и $p < 0,05$ соответственно) (табл. 2).

Лечение верапамилом приводило к существенному снижению этих показателей: ФВ уменьшалась с $68,3 \pm 1,8$ до $54,1 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$), УИ – с $43,0 \pm 2$ до $36,4 \pm 0,7$ мл/м$^2$ ($p < 0,01$), СИ – с $3,1 \pm 0,2$ до $2,3 \pm 0,2$ л/м$^2$ в 1 мин ($p < 0,05$). Удельное периферическое сопротивление (УПС) существенно не изменялось.

У больных с исходно пониженной ФВ (2-я группа), в отличие от пациентов 1-й группы, верапамил не вызывал уменьшения показателей насосной функции сердца, УПС существенно снизилось ($p < 0,001$). Эти результаты свидетельствуют о том, что больные с исходно высокой и исходно сниженной систолической функцией миокарда по-разному реагируют на лечение верапамилом. Антигипертензивное действие верапамила реализовывалось у них через различные механизмы: в группе с исходно высокой насосной функцией миокарда и сравнительно небольшим повышением УПС – через снижение сердечного выброса при отсутствии существенных изменений со стороны УПС, а в группе больных с более низкой насосной функцией миокарда и высоким уровнем УПС – через снижение системной сосудистой резистентности. Следует отметить хорошую переносимость препарата верапамил 180: у одного пациента (1,1%) при применении верапамила 180 в дозе 540 мг/сут увеличилась исходно нарушенная атриовентрикулярная проводимость; еще у одного пациента (1,1%) имело место развитие отеков нижних конечностей – данный показатель значительно ниже по сравнению с подобным побочным действием других антагонистов кальция. В первом случае суточная доза верапамила 180 была уменьшена с 540 до 360 мг, отмены препарата не потребовалось. Во втором случае верапамил 180 заменили комбинацией ингибитора АПФ и диуретика.

Антигипертензивное действие препарата не может считаться удовлетворительным, если оно не предупреждает гипертензивную реакцию на физические усилия, с которыми сопряжена повседневная жизнь, и не способствует увеличению исходно сниженной физической работоспособности пациента.

## Выводы

1. Увеличение суточной дозы верапамила со 180 до 360-540 мг позволяет повысить частоту достижения антигипертензивного эффекта с 27 до 75% без существенного повышения побочных реакций.
2. Антигипертензивное действие верапамила может осуществляться через различные гемодинамические механизмы в зависимости от исходного состояния системы кровообращения. У больных с высокими показателями насосной функции сердца ведущим является снижение сердечного выброса; у пациентов с пониженной насосной функцией действие его реализуется через снижение системной сосудистой резистентности.
3. У больных гипертонической болезнью без застойной сердечной недостаточности отрицательное инотропное действие верапамила проявляется преимущественно в случаях относительно высоких показателей фракции выброса. У лиц с умеренно пониженной систолической функцией миокарда верапамил не вызывает дальнейшего ее ухудшения.

*Список литературы находится в редакции.*

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Недостаток сна повышает риск артериальной гипертензии

Те, кому от 32 до 59 лет и спят ночью 5 и менее часов, относятся к группе повышенного риска развития артериальной гипертензии. К такому выводу пришли James E. Gangwisch и соавт. в результате проведенного исследования, отчет о котором опубликован в журнале *Hypertension (Hypertension. 2006; 47: 833).*

В исследовании показано, что у этих людей гипертензия развивается чаще, чем у тех, кто спит ночью 7-8 часов (24% против 12%). Вероятность развития артериальной гипертензии при недосыпании оставалась высокой после учета таких факторов, как ожирение, диабет, недостаточная физическая активность, излишнее потребление соли и алкоголя, курение, депрессия, возраст, образование, пол и этническая принадлежность.

James E. Gangwisch и соавт. провели лонгитудиальный анализ данных исследования NHANES I (Epidemiologic Follow-up Studies of the first National Health and Nutrition Examination Study), начатого в 1982-1984 гг., у лиц в возрасте от 32 до 86 лет, которые изначально не имели артериальной гипертензии. В ходе наблюдения участников опрашивали, сколько часов они спят ночью. В течение последующих 8-10 лет у 647 из 4 810 человек была диагностирована гипертензия. Те, кто ночью спали не более 5 часов, по сравнению с теми, ночной сон которых длился 7-8 часов, чаще имели более высокий индекс массы тела, страдали диабетом и депрессией. Результаты проведенного анализа подтвердили предположение исследователей о том, что «посредниками» между недосыпанием и артериальной гипертензией выступают увеличение индекса массы тела и диабет. Было также установлено, что недостаток сна приводит к повышению аппетита и снижению чувствительности к инсулину.

Поскольку исследование основывалось на данных наблюдений, James E. Gangwisch считает, что для подтверждения связи между недосыпанием и артериальной гипертензией необходимо проведение дальнейших исследований.

*http://www.americanheart.org*

# Метазидин

Триметазидину дигідрохлорид

**20 мг, 60 табл.**

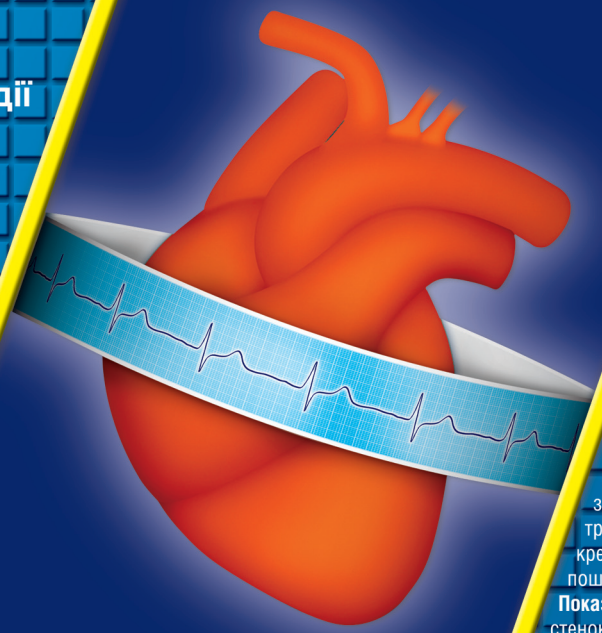
PABIANICE

Повна інформація щодо препарату надається за запитом
**Виробник:** Пабяницький фармацевтичний завод Польфа А О

**Ефективний захист серця при лікуванні хронічної ішемічної хвороби**

**Попередження приступів стенокардії**

**Цитопротекторний ефект**



## Серце під спеціальним захистом

Метазидин здійснює антиангінальну, коронародилятуючу, антигіпоксичну і гіпотензивну дію. Безпосередньо впливає на кардіоміоцити та нейрони головного мозку, оптимізує їх метаболізм та функцію. Цитопротекторний ефект обумовлений підвищенням енергетичного потенціалу, активізацією окислювального декарбоксилювання і раціоналізацією вживання кисню (окислення аеробного гліколізу і блокування окислення жирних кислот). Підтримує скоротливість міокарду, запобігає внутрішньоклітинному виснаженню АТФ і фосфокреатиніну. В умовах ацидозу нормалізує функціонування іонних каналів мембран, перешкоджає накопиченню кальцію та натрію в кардіоміоцитах, нормалізує внутрішньоклітинний вміст іонів калію. Зменшує внутрішньоклітинний ацидоз і вміст фосфатів, що обумовлено ішемією міокарда і реперфузією. Перешкоджає руйнівну дію вільних радикалів, зберігає цілісність клітиних мембран, запобігає активізації нейтрофілів в зоні ішемії, збільшує тривалість електричного потенціалу, зменшує вихід креатинфосфокінази з клітин і виразність ішемічного пошкодження міокарду.

**Показання для застосування:** ішемічна хвороба серця, стенокардія (у складі комплексної терапії); хоріоретинальні судинні порушення; запаморочення судинного походження; кохлео-вестибулярні порушення ішемічної природи (шум у вухах, порушення слуху). **Протипоказання:** підвищення чутливості до препарату, ниркова недостатність (кліренс креатиніну нижче 15 мл/хв.), значні порушення функції печінки, вагітність, період лактації, вік до 18 років. **Побічні дії:** алергічні реакції (свербіж шкіри) на препарат або один з його компонентів. Рідше – порушення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як гастралгія, нудота та блювання: головний біль, відчуття сильного серцебиття. **Особливі вказівки:** на фоні лікування препаратом у хворих на ішемічну хворобу серця відбувається суттєве зменшення добової потреби в нітратах.

Рег.свід. № UA/2066/01/01 від 2.11.2004 р.

**Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.** ul. marsz. J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice, Польща тел.: (+48 42) 225 05 55, факс: (+48 42) 215 53 29 www.polfa.pabianice.com.pl, e-mail: office@polfa.pabianice.com.pl

**Представництво ТОВ Ціех Польфа в Україні: 03040, м. Київ, вул. Васильківська 1, офіс 312, тел.: (044) 461 94 69, факс: (044) 461 94 68**

*Ю.Г. Бурмак, д.м.н., профессор, Луганский государственный медицинский университет*

# Особенности регионарной гемодинамики и микроциркуляции у больных ревматоидным артритом и возможные пути коррекции выявленных изменений

Поражения сосудистой системы у больных ревматоидным артритом (РА) традиционно относят к системным, или внесуставным проявлениям заболевания, что, с учетом активности воспалительного процесса, вносит существенные коррективы в основную терапию заболевания [2, 3, 4].

Вместе с тем больные, находящиеся на амбулаторном лечении и получающие стандартную терапию, остаются некоторым образом в стороне и в части обследования, и в части наблюдения, и в части коррекции регионарных и микроциркуляторных гемодинамических изменений [4]. Именно эти изменения отражают нарушения иммунного статуса, микроциркуляторного русла и наличие синдрома метаболической интоксикации. Нельзя не отметить, что поражения сосудистой системы при РА может также способствовать раннему развитию атеросклероза (в литературе имеются обсуждения вопросов развития и исходов кардио- и цереброваскулярной патологии у больных РА) [4, 5, 6].

Исходя из вышесказанного, было проведено исследование, направленное на изучение особенностей регионарной гемодинамики и микроциркуляции у больных РА, находящихся на амбулаторном лечении, а также определены возможные пути коррекции выявленных изменений.

Для реализации поставленных задач была отобрана группа больных серопозитивным РА (36 женщин в возрасте от 29 до 49 лет), находившихся на амбулаторном наблюдении и лечении. Активность процесса соответственно с критериями и данными клинико-лабораторных исследований была минимальной, проводимая терапия включала метотрексат (7,5 мг/нед) в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами; у части больных проведено физиотерапевтическое лечение [2].

В самом начале наблюдения всем пациентам исследованы регионарная (головной мозг, верхние и нижние конечности) и центральная гемодинамика (РПГ 2-02, Mingograf-34), микроциркуляция (ЩЛ – 2М) и данные сопоставлены с результатами контрольной группы (33 практически здоровые женщины, не отличающиеся по возрасту от группы больных РА) [1]. В дальнейшем выделили подгруппу пациентов с РА (n = 21), в комплекс лечения которых был введен экстракт листьев гинкго билоба (гинкофар) в дозе 120 мг/сут в три приема. Через месяц от начала наблюдения проведены повторное обследование и анализ полученных данных.

Исследование (при отсутствии явных сдвигов в параметрах центральной гемодинамики) позволило выявить ряд общих характерных изменений регионарной гемодинамики и микроциркуляции больных РА. Показатели регионарной гемодинамики свидетельствовали о тенденции к уменьшению времени распространения пульсовой волны, снижению объемного кровотока, повышению значений объемно-диастолического кровотока и к ухудшению эластотонических показателей сосудистого русла; среди основных изменений микроциркуляторного русла (в ряду интра- и экстраваскулярных) обращали на себя внимание снижение скорости кровотока, его прерывистость, в некоторых случаях – наличие ретроградного кровотока и сладж-синдрома.

Наблюдение в течение месяца проводимой терапии позволило определить ряд характерных особенностей в динамике регионарных гемодинамических показателей (при отсутствии достоверных сдвигов в параметрах центральной гемодинамики). При тенденции к увеличению скорости распространения пульсовой волны (более выраженной у больных РА, получавших экстракт листьев гинкго билоба) прослеживалось достоверное увеличение объемного кровотока головного мозга – в среднем на 6,9%; верхних конечностей – на 5,7%; нижних конечностей – на 4,9% в группе стандартной терапии и существенно выше (на 14,2, 11,8 и 12,4% соответственно) у больных, принимавших экстракт листьев гинкго билоба (гинкофар). Кроме того, отмечена нормализация регионарного соотношения между притоком и оттоком крови: соотношение объемно-диастолического к объемно-систолическому сегменту кривой кровотока головного мозга снизилось до 63,2 ± 3,01% в группе стандартной терапии и до 58,16 ± 3,14% у пациентов, в комплекс лечения которых был введен гинкофар, верхних конечностей – до 66,14 ± 4,01% и 60,22 ± 3,24% и нижних конечностей –

**Таблица. Показатели регионарной гемодинамики больных РА**

| Исследуемые области | Показатели / Исследуемые пациенты | Q-a, с | As,Ом | Ad/As,% | α-/RR,% |
|---|---|---|---|---|---|
| 22,13 ± 2,31 | Больные РА, n = 36 | 0,085 ± 0,015 | 0,121 ± 0,002 | 65,12 ± 2,12 | 22,13 ± 2,31 |
| | Контрольная группа, n = 33 | 0,093 ± 0,002 | 0,141 ± 0,002 | 52,13 ± 0,15 | 14,94 ± 2,18 |
| Верхние конечности | Больные РА, n = 36 | 0,221 ± 0,005 | 0,085 ± 0,001 | 68,15 ± 4,12 | 24,12 ± 4,15 |
| | Контрольная группа, n = 33 | 0,231 ± 0,007 | 0,092 ± 0,001 | 59,15 ± 3,21 | 15,32 ± 2,32 |
| Нижние конечности | Больные РА, n = 36 | 0,301 ± 0,011 | 0,091 ± 0,001 | 69,74 ± 3,21 | 25,34 ± 3,04 |
| | Контрольная группа, n = 33 | 0,321 ± 0,009 | 0,101 ± 0,001 | 57,14 ± 2,12 | 16,24 ± 2,97 |

до 66,21 ± 3,68% и 61,12 ± 3,07% соответственно. Улучшение эластотонических свойств сосудистой стенки подтверждалось снижением стандартизованного соотношения времени артериального притока к длительности кардиоцикла: головного мозга – до 21,15 ± 2,64% в группе стандартной терапии и до 17,14 ± 2,12% у принимавших экстракт листьев гинкго билоба (гинкофар), верхних конечностей – до 20,74 ± 3,84% и до 16,14 ± 2,56%, нижних конечностей – до 23,16 ± 3,34% и до 18,81 ± 3,23% соответственно. Кроме того, динамика изменения микроциркуляции также преобладала в группе больных, получавших в комплексе лечения экстракт листьев гинкго билоба (гинкофар).

Таким образом, исследование регионарной гемодинамики и микроциркуляции у больных РА на амбулаторном этапе, а также сравнение динамики показателей в течение месяца стандартной терапии и терапии с добавлением экстракта листьев гинкго билоба (гинкофара) в дозе 120 мг/сут в три приема позволяет сделать определенные выводы по двум основным направлениям.

1. У больных РА с минимальной степенью активности, находившихся на амбулаторном лечении, имел место однонаправленный характер сдвигов регионарной (головной мозг, верхние и нижние конечности) гемодинамики и микроциркуляции, обусловленный основным заболеванием. Суть выявленных изменений заключалась в ухудшении эластотонических свойств сосудов, что приводило не только к нарушению соотношения между притоком и оттоком крови, но и к снижению притока и кровотока в единице объема, в том числе и за счет микроциркуляторных нарушений (снижение скорости кровотока, его прерывистость, ретроградный кровоток, сладж-синдром).

2. Наблюдение за динамикой изменения в процессе амбулаторного лечения с определенной уверенностью позволяет констатировать большую степень позитивных сдвигов как в показателях регионарной гемодинамики, так и микроциркуляции у больных РА, получавших в комплексе лечения экстракт листьев гинкго билоба (гинкофар).

В заключение следует отметить необходимость проведения дальнейших исследований по выявлению и коррекции гемодинамических и сосудистых изменений. При этом приоритетными следует считать комплексные, многогранные клинико-инструментальные и лабораторные исследования у пациентов с большей степенью активности процесса, с системными проявлениями, с различной клинической симптоматикой заболевания.

***Литература***

1. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы / Под ред. Т.С. Виноградовой. – М.: Медицина, 1986. – С. 299-405.

2. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. – К., 2004. – С. 95-99.

3. Ревматические болезни / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 1987. – С. 257-295.

4. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 257-295.

5. Cardiovascular morbidity and mortality in woman diagnosed with rheumatoid arthritis / Solomon D.N., Karlson E.W., Rimm E.B. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1303-1307.

6. Wolfe F., Preundlich B., Straus W.L. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis // J Rheumatol. – 2003. – Vol. 30. – P. 36-40.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Влияние алкоголя на когнитивные функции у женщин

Один или два дринка (порция алкогольного напитка, содержащая 14 г этанола) положительно влияют на когнитивные функции у женщин, говорится в текущем отчете исследования *The Northern Manhattan Study (Stroke. 2006; 37: 1160)*.

В исследование были включены 3 298 человек без инсульта в анамнезе, данные по употреблению алкоголя и наличию каротидных атеросклеротических бляшек получены у 2 215 человек, средний возраст которых составил 69 лет.

Результаты показали, что у женщин, потребляющих ежедневно небольшое количество алкоголя, показатель по шкале MMSE (Mini Mental State Exam) на 20% выше по сравнению с теми, кто не пьет вообще или потребляет менее одного дринка в неделю.

Тот факт, что данное исследование не обнаружило какой-либо связи между потреблением алкоголя и когнитивными функциями у мужчин, является результатом небольшой выборки; группа мужчин, не употребляющих алкогольных напитков, была недостаточной для оценки возможного эффекта.

Раньше предполагалось, что потребление алкоголя замедляет прогрессирование атеросклероза, который является основным фактором риска острого коронарного синдрома и инсульта. Исследователи заявили, что они удивлены тем, что не обнаружили связи между потреблением алкоголя и изменением сонных артерий.

«У нас есть основания полагать, что влияние алкоголя на познавательные функции не опосредовано через атеросклероз крупных сосудов. Роль патологии малых сосудов в этом процессе еще предстоит изучить в последующих исследованиях с использованием методов визуализации мозга», – отметил Clinton Wright (Колумбийский университет, Нью-Йорк, США).

Эксперты AHA рекомендуют потребление алкоголя в умеренных дозах – не более двух порций алкоголя для мужчин и одной для женщин в день. Однако непьющим не следует начинать потреблять алкоголь с целью оздоровления, поскольку, кроме положительного влияния на когнитивные функции, он имеет и негативные эффекты – повышает риск артериальной гипертензии, ожирения, рака груди, кроме того, сложно предсказать, у кого может развиться алкоголизм.

*http://stroke.ahajournals.org*

# ГІНКОФАР
# GINKOFAR®

## Покращує пам'ять та концентрацію уваги

- **стимулює роботу мозку**
- **усуває шум у вухах та запаморочення**
- **покращує пам'ять та концентрацію уваги**
- **зменшує біль, пов'язаний із порушеннями кровообігу в нижніх кінцівках (відчуття холоду, повзання «мурашок», затерпання та біль під час ходьби)**
- **сповільнює процеси старіння**

Перед застосуванням уважно прочитайте листок-вкладиш Р.П. № UA/2542/01/01 від 25.01.2005 р.

**ГІНКОФАР / GINKOFAR®** Найкраще перед Вами!

1 таблетка містить 40 мг екстракту з Гінкго дволопатевого Упаковка: №20, 60

BIOFARM®

60-198 Познань, вул. Валбжиска 13, Польща
e-mail: biofarm@biofarm.pl

# Редакция журнала «Практична ангіологія» приглашает авторов к сотрудничеству

Журнал публикует обзоры литературы, клинические лекции, рекомендации, результаты исследований, интересные клинические случаи.

**Обращаем внимание на правила оформления статей, направляемых в редакцию:**

- статья должна быть набрана на компьютере через 1,5 интервала, шрифтом Times, кеглем 12 на листе формата А4;
- объем статьи – до 15 страниц формата А4;
- материал представляется в электронном или печатном виде (с приложением копии на дискете);
- обязательны сведения об авторах статьи: фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение);
- препараты, указанные в статье, должны быть представлены в виде соответствующих им международных непатентованных названий; дозировки должны быть тщательно выверены, единицы измерения поданы в системе СИ;
- следует использовать только стандартные сокращения (аббревиатуры), не применять сокращений в названии статьи; полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если это не стандартная единица измерения);
- иллюстративный материал (рисунки, таблицы, графики, диаграммы и т. д.) должен быть разработан в программах пакета MS Office и иметь соответствующие ссылки в тексте;
- к каждой иллюстрации (рисунку, таблице, графику, диаграмме и т. д.) делается подпись, при необходимости объяснены все цифровые и буквенные обозначения;
- статья должна содержать список цитируемой литературы, ссылки на литературу должны быть оформлены соответственно списку литературы в квадратных скобках;
- работы необходимо перечислять в алфавитном порядке согласно фамилии первого автора, в первую очередь подаются работы, напечатанные кириллицей, затем – латинским шрифтом;
- если цитируется несколько работ одного автора, их располагают в хронологическом порядке.

Все материалы, поступающие в редакцию, при необходимости редактируются и сокращаются. Редакция подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с ее содержанием. Полученные работы не возвращаются, статьи, ранее опубликованные или представленные для публикации в другие издания, не рассматриваются.

Просьба указывать электронный адрес для переписки, контактный телефон/факс.

Рукописи направлять по адресу:

**03049, г. Киев,**
**ул. Богдановская, 10, офис 20,**
**редакция журнала «Практична ангіологія»,**
**тел.: (044) 246-34-98.**
**E-mail: pm@health-ua.com**

## Уважаемые читатели!

Нас интересует ваше мнение относительно информационного наполнения журнала, поэтому будем очень рады получить от вас отзывы, предложения и пожелания о том, какие темы, на ваш взгляд, заслуживают особого внимания, что бы хотели видеть на наших страницах, какая информация вам необходима в работе.

Открытый диалог позволит журналу «Практична ангіологія» стать по-настоящему для вас интересным.

Присылайте вопросы и пожелания на почтовый/электронный адрес редакции:

**03049, г. Киев, ул. Богдановская, 10, оф. 20**

E-mail: pm@health-ua.com

## Внимание! Подписка на 2006 год

Оформить подписку на наше издание можно в любом почтовом отделении связи Украины по каталогу «Укрпошти» в разделе «Охорона здоров'я України. Медицина».

**Подписной индекс – 94976.**

Стоимость редакционной подписки на журнал «Практична ангіологія» на второе полугодие 2006 года – 14 грн.

Для оформления редакционной подписки на журнал «Практична ангіологія» необходимо:

- перечислить на наш расчетный счет указанную сумму почтовым переводом;
- отправить в редакцию копию квитанции, которая подтверждает факт оплаты, и указать адрес для доставки журнала.

**Наши реквизиты:**

**ООО «Медіа-Агентство «Інфомедіа», ул. Богдановская, 10, оф. 20, г. Киев 03049**
**Р/с 26007301362049 в филиале «Залізничне відділення ПІБ» г. Киева**
**МФО 322153, код ЗКПО 33145946**
**Тел/факс: (044) 246-1094**