

# Редакційна колегія

## Дзяк Георгій Вікторович

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

## Долженко Марина Николаевна

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

## Кобалава Жанна Давидовна

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

## Кулик Любомир Владимирович

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

## Маньковский Борис Никитович

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

## Митченко Елена Ивановна

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

## Московко Сергей Петрович

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

## Никульников Павел Иванович

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

## Паньків Володимир Іванович

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 Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

## Сиренко Юрий Николаевич

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

## Тронько Николай Дмитриевич

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

## Фонякин Андрей Викторович

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

## Яворская Валентина Алексеевна

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

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

**Издатель**  
ТОВ «ГПА «Здоров'я України»

**Генеральный директор**  
Игорь Иванченко

**Медицинский консультант**  
Валерий Кидонь

**Директор**  
Наталья Воронина  
n.voronina@health-ua.com

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

**Начальник редакционного отдела**  
Наталья Атрохина  
natrokhina@health-ua.com

**Медицинский редактор**  
Владимир Савченко  
V.Savchenko@health-ua.com

**Литературный редактор/корректор**  
Алла Горбань  
Галина Яковенко  
Наталья Атрохина  
Елена Коробка

**Дизайн/верстка**  
Александр Воробьев

**Менеджер по рекламе**  
Виктория Черникова  
chernikova@health-ua.com  
Татьяна Рудич  
t\_rudich@mail.ru

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

Регистрационное свидетельство  
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 08. 11. 2007  
Печать – ООО «Издательский дом  
«Аванпост-Прим»  
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3  
Подписной индекс – 94976

Тираж 10000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.

За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой \*\*\* публикуются на правах рекламы.

Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.

Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

**Адрес редакции:**  
03049, г. Киев, ул. Богдановская, 10,  
офис 6  
тел./факс (044) 587-5042, 587-5041

## Статины могут принести пользу детям с резистентной дислипидемией

Согласно рекомендациям АНА 1992 года, для коррекции холестерина детям и подросткам с патологическими отклонениями липидного профиля должна назначаться диета с ограничением жирной и содержащей холестерин пищи, направленная на нормализацию липидного обмена с оценкой липидного профиля на протяжении более 6-12 месяцев. Но что делать, когда диетическая коррекция не в состоянии улучшить липидный профиль? В таком случае, согласно новым рекомендациям АНА, врачи должны рассмотреть возможность назначения статинов для молодых пациентов, у которых в анамнезе есть семейная гиперхолестеринемия.

Brian W. McCrindle, главный специалист Научного центра по оценке здоровья детей университета Торонто (Канада), совместно с коллегами пришел к таким выводам: после оценки результатов клинических испытаний у детей и подростков с семейной гиперхолестеринемией подтверждается тот факт, что процессы атеросклероза начинаются уже в детском возрасте.

Данные, вошедшие в основу рекомендаций АНА, появились в 1992 году, когда в Национальную программу образования по холестерину (NCEP) группа экспертов включила препараты на основе смол желчных кислот как начальное лекарственное средство для детей от 10 лет (или после появления месячных у девочек), которым необходима липидоснижающая терапия. Эти препараты плохо переносились детьми. Кроме того, снижение липидов было недостаточным и значительно не влияло на профиль липидов у детей. Статины более эффективно понижают уровень общего холестерина и фракцию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) у детей с семейной гиперхолестеринемией, однако, прежде чем рекомендовать их детям, необходимо проследить за увеличением уровня печеночных ферментов и креатинкиназы, поскольку принимать эти препараты, скорее всего, придется пожизненно. Доказано, что использовать статины у детей с короткими интервалами безопасно, однако нет данных о побочных эффектах, которые могут возникать через несколько десятков лет.

Первый шаг коррекции липидов у детей – диагностика гиперхолестеринемии. Согласно рекомендациям NCEP, скрининг липидного профиля липидов проводится у детей и подростков, у которых в семейном анамнезе имеются данные о ранней ишемической болезни сердца или высокие показатели холестерина. Однако скрининг, основанный на анализе семейного анамнеза, не выявляет 30-60% пациентов с повышенными липидами, согласно недавнему исследованию доказательной базы по данному признаку, проведенному Агентством по изучению здравоохранения и качества помощи (ARHQ).

Большое значение в выявлении детей с гиперхолестеринемией придается оценке кардиометаболического риска. Например, ребенку с ожирением скрининг липидов необходимо проводить независимо от семейного анамнеза, а в дополнение к изучению семейного анамнеза – анализировать соотношение роста и веса, определять индекс массы тела (ИМТ). По мнению ученых, у большинства детей с ожирением обнаруживается нарушение липидного обмена, однако не при всех проявлениях этих нарушений необходимо проводить лекарственную терапию.

Ученые не приветствуют раннее использование лекарственных средств при нарушениях липидного профиля у детей с ожирением. В группу детей, которым следует назначать стартовую терапию, отбирают тех, кто имеет наследственную гиперхолестеринемия. Уровень последней в США, Канаде и странах Европы – 1 случай на 500 человек. Врачи, которые используют терапию статинами, должны строго следовать критериям NCEP и рекомендациям АНА. Новые рекомендации АНА для практических врачей дополнены следующими выводами:

- Пациенты и их близкие родственники должны учитывать возможные отрицательные воздействия препаратов (особенно миопатию), знать об особенностях взаимодействия их с лекарственными средствами (циклоспорином, фибратами, никотиновой кислотой, эритромицином, противогрибковыми средствами, нефазодомом и протеазными ингибиторами ВИЧ) и противопоказаниями (беременность и т. д.).

- Необходимо оценить начальный уровень креатинкиназы, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

- Тем, кому препараты назначают впервые, применяют самые низкие дозы статинов (ежедневно перед сном).

- После терапии на протяжении четырех недель необходимо сравнить уровни липопротеидов, креатинкиназы, АЛТ, АСТ с начальными показателями. Терапию можно продолжить, если у пациентов получены целевые уровни ХС ЛПНП без патологических отклонений контрольных лабораторных показателей. Повторную оценку проводят через 8 недель, 3 месяца.

Пациенты с нарушениями лабораторных показателей или побочными реакциями должны прекратить прием препаратов, пока параметры не возвратятся к норме. У пациентов без побочных реакций или нарушений со стороны лабораторных показателей, у которых не достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП, можно удвоить дозу статинов, обязательно контролировать дальнейшую дозировку, пока не будет достигнут целевой уровень ХС ЛПНП или до появления побочных реакций.

Все пациенты должны быть осмотрены и проконсультированы диетологом, который назначает коррекцию питания, направленную на снижение уровня липидов.

- Есть обезжиренные молочные продукты. Большинство детей получают насыщенный жир и холестерин из молочных продуктов, поэтому необходимо использовать 1% или 0,5% молоко, или совсем исключить его из рациона, заменив обезжиренными сырами, это снизит поступление насыщенных жиров и холестерина в организм.

- Избегать употребления в пищу белого хлеба, выпечки и белого риса.

- Исключить из рациона сладкие, безалкогольные напитки, фруктовые пунши, лимонад, сладкий чай, предпочтительно необходимо отдавать спортивным напиткам, используемым в легкой атлетике.

<http://circ.ahajournals.org>

# Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (2007)

Текст рекомендаций подготовлен Рабочей группой по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по изучению артериальной гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC)

## 1. Введение и цели

В течение нескольких лет Европейское общество по изучению артериальной гипертензии (ESH) и Европейское общество кардиологов (ESC) принимали решение не разрабатывать собственные методические рекомендации относительно постановки диагноза и лечения артериальной гипертензии (АГ), а подтвердить методические рекомендации, опубликованные Всемирной организацией здравоохранения (WHO) и Международным обществом по изучению артериальной гипертензии (ISH) с некоторыми изменениями, отражающими ситуацию в Европе [1, 2]. Однако в 2003 г. были опубликованы рекомендации ESH/ESC [3], которые отличались от рекомендаций WHO/ISH, поскольку последние рассчитаны на применение в государствах, в которых ресурсы по организации здравоохранения и экономические возможности чрезвычайно различны, поэтому некоторые диагностические и терапевтические рекомендации, возможно, не полностью подходили для всех европейских стран. В последних часто применяется более глубокая оценка сердечно-сосудистого (СС) риска и поражений органов у гипертензивных больных, а также имеется более широкий выбор антигипертензивного лечения.

Рекомендации ESH/ESC (2003) достаточно распространены среди клиницистов и широко цитируются в медицинской литературе последних двух лет [3, 4]. Однако с 2003 г. появились существенные дополнительные доказательства, касающиеся важных проблем, связанных с диагностикой и лечением АГ, именно поэтому встал вопрос о целесообразности обновления предыдущих рекомендаций.

При подготовке новых рекомендаций Комитет, учрежденный ESH/ESC, постановил придерживаться принципов, сформулированных в Рекомендациях 2003 г.

1. Предложить наиболее качественные и сбалансированные рекомендации всем работникам здравоохранения, которые связаны с лечением АГ.

2. Критически осмыслить обзор данных, которые сопровождалась бы сериями работ, где представлены специальные рекомендации, а также подготовлены практические рекомендации для более быстрого опубликования, как это было сделано в 2003 г. [5].

3. Оценить данные, полученные в ходе крупномасштабных рандомизированных исследований, а также обзорных исследований и из других источников при условии их соответствия высоким научным стандартам.

4. Рекомендации рассматривают заболевание в целом, и поэтому их роль в каждом индивидуальном случае лечения должна быть просветительской, а не нормативной или принудительной, поскольку личностные, медицинские и культурные отличия пациентов могут быть существенны, и, следовательно, их решения о лечении могут отличаться от опубликованных усредненных методических рекомендаций.

5. Избегать жесткой систематики рекомендаций на основании уровня или обоснованности научного доказательства [6]. Члены Комитета понимали, что рекомендации можно использовать только в терапевтическом аспекте, и строгость их может оцениваться с точки зрения формулировки, опираясь на данные соответствующих исследований. В текст работы и список литературы были включены основополагающие рандомизированные и наблюдательные исследования, мета-анализы и критические обзоры, а также выводы специалистов.

Члены Комитета работали независимо друг от друга, руководствуясь собственным академическим и клиническим опытом и проводя объективную критическую экспертизу всей доступной литературы. Большинство из них сотрудничали с работниками здравоохранения, как отраслевыми и правительственными, так и частными (поисковые исследования, преподавательские конференции, консультации), что не повлияло на их собственные суждения. Наилучшей гарантией их независимости является качество их прошлой и текущей научной деятельности. Для того чтобы полностью гарантировать непредубежденность членов Комитета, их отношения с представителями медицинской индустрии, как отраслевой, так и правительственной, с частными работниками здравоохранения освещены на веб-сайтах ESH/ESC [www.eshonline.org](http://www.eshonline.org) и [www.escardio.org](http://www.escardio.org). ESH и ESC полностью обеспечили расходы Рабочей группы по написанию и подготовке обсуждаемых методических рекомендаций.

## 2. Определение и классификация АГ

Исторически сложилось так, что больше внимания уделялось диастолическому (ДАД), а не систолическому артериальному давлению (САД), как предвестнику сердечно-сосудистых заболеваний и фатальных исходов [7]. Такой подход отражен в ранних Рекомендациях Объединенного национального комитета

по выявлению, оценке и лечению повышенного артериального давления (САД) (JNC 7), которые исключали повышенное САД из предложенной тогда классификации повышенного АД [8, 9]. Впоследствии это было учтено при планировании первых рандомизированных клинических исследований, в которых критериями для включения пациентов были почти неизменные значения ДАД [10]. Однако после проведения большого количества обсервационных исследований стало очевидно, что СС заболеваемость и смертность напрямую связаны как с САД, так и с ДАД [7, 11]. Эта связь менее отчетлива в отношении коронарных осложнений, чем инсульта, который вследствие этого был охарактеризован как самое «главное осложнение, вызванное АГ» [7]. Однако в нескольких регионах Европы определяющий риск, который может привести к летальному исходу вследствие повышения АД, как раз чаще связан с коронарными приступами, а не с инсультом, поскольку болезни сердца остаются наиболее распространенными СС заболеваниями в этих регионах [12]. Более того, как САД, так и ДАД показывают дифференцированную независимую связь с сердечной недостаточностью, заболеваниями периферических сосудов и терминальной стадией болезни почек, поэтому повышенное АД должно считаться главным фактором риска для многих СС и сопутствующих заболеваний, ведущих к заметному росту СС рисков. Эти данные, а также широкая распространенность АГ среди населения объясняют, почему в докладе ВОЗ АГ названа первой причиной смертности во всем мире [13-16, 17-19, 20].

### 2.1 Систолическое артериальное давление в сравнении с диастолическим и пульсовым

В последние годы представление о прямой связи СС рисков с САД и ДАД пересмотрено в сторону усложнения вследствие полученных в обсервационных исследованиях результатов. Так, стало очевидно, что у пациентов пожилого возраста такой риск прямо пропорционален САД, а при любом имеющемся уровне САД – риск обратно пропорционален ДАД [21-23], с высокой прогностической значимостью пульсового АД (САД минус ДАД) [24-27]. Прогностическая значимость пульсового АД может меняться в зависимости от клинических характеристик пациентов. В крупнейшем метаанализе обсервационных наблюдений, доступных на сегодняшний день (61 исследование почти 1 млн человек без выраженных СС заболеваний, из которых 70% европейцы) [11], САД, как и ДАД, являлись независимыми и сходными предикторами инсульта и смертности вследствие коронарных заболеваний, в то время как пульсовое АД не считалось такой предпосылкой, особенно у лиц моложе 55 лет. Напротив, у пациентов среднего и пожилого возраста, страдающих АГ и имеющих СС факторы риска либо связанные клинические состояния, пульсовое АД показало высокую прогностическую значимость для СС событий [24-27].

Следует признать, что величина пульсового АД производна и сочетает в себе недостатки исходных измерений. К тому же, хотя и были предложены такие значения,

как 50 или 55 мм рт. ст. [28], расчетов практических граничных величин для различных возрастов, которые отделяли бы нормальные показания пульсового АД от ненормальных, не было сделано. Как показано в разделе 3.1.7, центральное пульсовое АД, которое связано с феноменом амплификации между периферическими артериями и аортой, является более точным маркером и может исправить эти недостатки.

На практике классификация АГ и оценка СС риска (разделы 2.2 и 2.3) должны основываться на уровнях САД и ДАД. Несомненно, эти показатели остаются главными для принятия решения по поводу пороговой величины АД и цели лечения, поскольку они были критериями в рандомизированных контролируемых исследованиях для систолической и систоло-диастолической АГ. Однако пульсовое АД может помочь в выявлении пациентов пожилого возраста с систолической АГ, которые имеют очень высокий риск. У этих больных высокий уровень пульсового АД является маркером выраженного увеличения жесткости крупных артерий и, соответственно, далеко зашедшего повреждения органа (раздел 3.6) [28].

### 2.2 Классификация АГ

АД одномодально распределяется среди населения [29]. Такое же распределение имеет и устойчивая взаимосвязь с СС риском вплоть до систолических и диастолических уровней (115-110 и 75-70 мм рт. ст. соответственно) [7, 11]. Этот факт ставит под вопрос научную обоснованность термина «повышенное артериальное давление», его классификация основана на произвольно выбранных граничных значениях. Изменения широко известной и общепринятой терминологии могут вызвать замешательство, в то время как использование граничных значений упрощает диагностирование и лечение в повседневной практике. Поэтому классификация АГ, приведенная в Рекомендациях ESH/ESC (2003), остается неизменной (табл. 1), но со следующими оговорками.

1. Если САД и ДАД пациента подпадает под различные категории, для количественного определения общего СС риска, принятия решения о медикаментозном лечении и для оценки его эффективности следует использовать более высокую категорию.

2. Изолированная систолическая АГ должна рассматриваться (1, 2 и 3-й степени) согласно тем же значениям САД, которые указаны для систоло-диастолической АГ. Однако, как упоминалось выше, сочетание с низким ДАД (например, 60-70 мм рт. ст.) нужно расценивать как дополнительный риск.

Таблица 1. Определения и классификация уровней АД, мм рт. ст.

Категория	САД		ДАД
Оптимальное	< 120	и	< 80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ 1-й степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2-й степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3-й степени	> 180	и/или	> 110
Изолированная систолическая АГ	> 140	и	< 90

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

3. Пороговое значение АД для определения АГ и потребность в медикаментозном лечении должны быть гибкими, основываться на уровне и профиле общего СС риска. Например, значение АД оценивается как недопустимо высокое и требующее лечения при состояниях с высоким риском, но остается приемлемым у пациентов с низким риском. Доказательства в пользу такого утверждения будут представлены в разделе о терапевтическом подходе (раздел 5).

Изолированная систолическая АГ разделяется на степени (1, 2 и 3-ю) в соответствии со значениями САД в отмеченном диапазоне при уровне ДАД < 90 мм рт. ст. Степени 1, 2 и 3-я соответствуют классификации легкой, умеренной и тяжелой АГ. Эти термины в настоящий момент следует упускать во избежание путаницы с количественными показателями суммарного СС риска.

Рекомендации JNC 7 относительно АГ, опубликованные в 2003 г., объединили категории нормального и высокого нормального уровней АД в отдельный пункт, который назван прегипертензией [30]. Такое деление было основано на данных, полученных в Фремингемском исследовании [31, 32], которые свидетельствовали, что у таких пациентов всех возрастов возможность развития АГ выше, чем у тех, которые имеют АД < 120/80 мм рт. ст. (охарактеризованное как нормальное АД). Комитет ESH/ESC решил не использовать эту терминологию по следующим причинам.

1. Даже во Фремингемском исследовании риск развития АГ был определенно выше у пациентов с высоким нормальным уровнем АД (130-139/85-89 мм рт. ст.), чем у тех, кто имел нормальное АД (120-129/80-84 мм рт. ст.), поэтому для объединения этих двух групп есть значительные основания [32, 33].

2. Поскольку термин «артериальная гипертензия» имеет угрожающее значение для непрофессионала, термин «прегипертензия» может обеспокоить человека

и привести к ненужным визитам к доктору, к требованиям обследования [34].

3. Изменения в образе жизни, рекомендованные JNC 7 (2003) для прегипертензивных больных, возможно, являются ценной концепцией оздоровления населения [30], но на практике эта категория чрезвычайно разнородна, в нее входят лица, у которых нет необходимости прибегать к любому вмешательству (например, пациент пожилого возраста с АД 120/80 мм рт. ст.), а также те, у кого очень высокий или высокий профиль риска (например, больной после инсульта или с сахарным диабетом [СД]), которым требуется медикаментозное лечение.

В заключение необходимо отметить, что, возможно, АД следует классифицировать без использования термина «артериальная гипертензия». Однако, исходя из практических потребностей, этот термин применяется в таблице 1 с оговоркой, что реальные пороговые значения АД должны рассматриваться как гибкие, а повышенные или пониженные значения – в контексте общего СС риска для каждого пациента. Эти данные проиллюстрированы в разделе 2.3 и в таблице 1.

## 2.3 Суммарный СС риск

### 2.3.1 Общие представления

В течение длительного времени рекомендации по АГ были сосредоточены на значениях АД как единственных или главных переменных величинах, определяющих необходимость и тип лечения. Этот подход сохранился и в Рекомендациях JNC 7 (2003) [30]. Рекомендации ESH/ESC (2003) акцентируют внимание на том, что диагноз и лечение АГ должны зависеть от количественного определения суммарного (или общего) СС риска [3]. Это представление основано на том факте, что только небольшая доля в популяции лиц с АГ имеет повышенное АД как единственный фактор, у преобладающего большинства больных существуют дополнительные СС факторы риска в сочетании со степенью выраженности

Таблица 2. Стратификация факторов риска

АД, мм рт. ст.					
Другие факторы риска и течение заболевания	Нормальный САД 120-129 или ДАД 80-84	Высокий нормальный САД 130-139 или ДАД 85-89	АГ 1-й степени САД 140-159 или ДАД 90-99	АГ 2-й степени САД 160-179 или ДАД 100-109	АГ 3-й степени САД > 180 или ДАД > 110
Другие факторы риска отсутствуют	Средний риск в популяции	Средний риск в популяции	Низкий дополнительный риск	Умеренный дополнительный риск	Высокий дополнительный риск
1-2 фактора риска	Низкий дополнительный риск	Низкий дополнительный риск	Умеренный дополнительный риск	Умеренный дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
3 фактора риска и более, МС, ПОМ или СД	Умеренный дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
Установленное сердечно-сосудистое или ренальное заболевание	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск

Примечания: стратификация факторов суммарного сердечно-сосудистого риска в четырех категориях – САД, ДАД, СС, АГ. Показатели низкого, умеренного, высокого и очень высокого рисков основываются на данных вероятности развития летальных и нелетальных сердечно-сосудистых осложнений за десятилетие. Термин «дополнительный» указывает на то, что во всех категориях величина риска выше средней в популяции. ПОМ – субклиническое повреждение органов-мишеней; МС – метаболический синдром. Пунктирная линия указывает, как распознавание АГ может изменяться в зависимости от уровня суммарного СС риска.

повышения АД и нарушением обмена глюкозы и липидов [35-39, 40]. Более того, когда существуют сочетанные факторы риска, связанные с АД и метаболизмом, они усиливают действие друг друга, приводят к увеличению общего СС риска, который становится более опасным, чем сумма его отдельных компонентов [35, 41, 42]. Наконец, имеются данные, что для пациентов с высоким и низким риском пороговые величины и цели антигипертензивного, а также других стратегий лечения, должны быть разными [3]. Для того чтобы стимулировать показатель стоимость/эффективность лечения АГ, интенсивность терапевтического подхода должна быть дифференцирована в соответствии с тяжестью суммарного СС риска [43, 44].

### 2.3.2 Оценка суммарного СС риска

Оценка суммарного СС риска для определенных подгрупп пациентов выполняется на основе:

- наличия предшествующего диагноза СС заболевания;
- наличия СД 2-го типа;
- наличия СД 1-го типа;
- выявления лиц с серьезно повышенными единичными факторами риска.

При всех этих состояниях суммарный СС риск является высоким и требует необходимых мер, снижающих интенсивность СС риска, о чем будет сказано в последующих разделах. Однако значительное количество пациентов с АГ не принадлежит ни к одной из упомянутых выше категорий. Определение тех, кто имеет высокий риск, требует использования моделей для оценки суммарного СС риска, чтобы регулировать интенсивность терапевтического подхода.

Суммарный риск обычно выражается как абсолютный риск развития СС заболеваний в течение 10 лет и напрямую зависит от возраста. В молодом возрасте пациенты могут иметь низкий абсолютный суммарный СС риск даже при наличии высокого АД и факторов дополнительного риска. Если пациент не получал адекватного лечения, это состояние может с годами перейти в категорию высокого риска с частичной утратой обратного развития. При принятии решения о лечении молодых пациентов лучше руководствоваться показателями относительного риска, то есть увеличением риска относительно среднего показателя в популяции.

Разработано несколько компьютерных методов для оценки суммарного СС риска, то есть абсолютной вероятности получить СС событие за период свыше 10 лет. Некоторые из них основаны на данных Фремингемского исследования, которые применимы только к немногим европейским популяциям, поскольку существуют значительные отличия в частоте коронарных событий и инсультов в разных странах [12, 45]. Не так давно стала доступна европейская модель, основанная на большой базе данных, предоставленной проектом SCORE [46]. Материалы SCORE дают возможность оценить европейские страны с высоким и низким уровнем риска смерти от СС (не только коронарного) заболевания в период свыше 10 лет и позволяют градуировать (произвести цифровое выражение) показатели для отдельных

стран в том случае, если известна национальная статистика смертности и распространенности главных СС факторов риска. Модель SCORE была использована в программе Heart Score – официальном руководстве ESC для осуществления профилактики СС заболеваний в клинической практике. Информацию можно получить на веб-сайте ESC [www.escardio.org](http://www.escardio.org).

Рекомендации ESH/ESC (2003) классифицировали суммарный СС риск, основываясь на программе, предложенной в Рекомендациях WHO/ISH (1999) относительно АГ с дополнительным включением пациентов с нормальным или высоким нормальным уровнем АД [2, 3]. Эта классификация осталась и в настоящих Рекомендациях (табл. 2). Термины «низкий», «средний», «высокий» и «очень высокий» риск используются для того чтобы определить приблизительный риск СС заболеваемости и смертности в последующие 10 лет, что приблизительно соответствует возрастанию уровня суммарного СС риска, оцененного Фремингемским исследованием или моделью SCORE [45, 46]. Термин «дополнительный» используется для того, чтобы акцентировать, что во всех категориях относительный риск больше, чем средний в популяции. Использование категориальной классификации предоставляет данные, которые, по существу, менее точные, чем те, что получены при вычислениях, основанных на непрерывных переменных, но зато достоинство такого подхода – в его простоте. Рекомендации WHO/ISH (2003) еще более упростили подход путем слияния категорий высокого и очень высокого риска (в процессе принятия решений относительно лечения), оцененных как подобные [47]. Различие между категориями высокого и очень высокого риска сохранено в настоящих Рекомендациях, таким образом, отдельно уделяется внимание дополнительной профилактике, то есть профилактике у больных с имеющимся СС заболеванием. У таких пациентов

#### Итоговое положение: суммарный СС риск

Дисметаболические факторы риска и субклиническое повреждение органов обычны для пациентов с АГ.

Всех пациентов нужно классифицировать не только относительно степени АГ, но и в рамках суммарного СС риска, возникающего от сосуществования различных факторов риска, повреждения органов-мишеней (ПОМ) и сопутствующих заболеваний.

Решение о выборе стратегии лечения (начало медикаментозного лечения, порог АД и цель лечения), использование комбинированного лечения, потребность в статине и других неантигипертензивных препаратах) полностью зависят от начального уровня риска.

Есть несколько методов, с помощью которых может быть оценен суммарный СС риск, со всеми выгодами и ограничениями. Классификация суммарного СС риска как низкого, умеренного, высокого и очень высокого дополнительного проста, поэтому может быть рекомендована к использованию. Термин «дополнительный риск» рассматривается как риск, дополнительный к среднему в популяции.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

по сравнению с категорией высокого риска может быть не только намного выше суммарный СС риск, но и при разбросе уровня АД от нормального до высокого требуется полимедикаментозное лечение. Пунктирная кривая, показанная в таблице 2, иллюстрирует, как оценка суммарного СС риска влияет на определение уровня АД, когда можно установить значение АД, выше которого лечение, скорее всего, приносит пользу, чем вред [48].

В таблице 3 показаны самые распространенные клинические переменные, которые должны быть применены для стратификации рисков. Они основаны на факторах риска (демографии, антропометрических данных, наличии СС заболеваний в семейном анамнезе, АД, курении, показателях уровней глюкозы и липидов), измерениях ПОМ, наличия СД и сопутствующих заболеваний, как определено в Рекомендациях (2003) [3]. Необходимо выделить следующие новые пункты Рекомендаций.

1. Включен метаболический синдром (МС) [49], поскольку он представляет кластер (сочетание) факторов риска, которые часто сопутствуют АД, что значительно увеличивает СС риск. Выводов о том, что он представляет собой отдельный патогенетический объект, нет.

2. Связанные с АД субклинические изменения в нескольких органах указывают на прогрессирование СС заболеваний, что заметно увеличивает риск по сравнению с наличием факторов риска [50]. Отдельный раздел (3.6) посвящен поиску субклинических признаков ПОМ, где обсуждается дополнительный риск каждого субклинического изменения и аргументируются предложенные предельные значения показателей.

3. Расширен список почечных маркеров повреждения, включены оценка клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта и скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD [51, 52]. Включения сделаны вследствие появления доказательств того, что эти расчетные показатели являются более точным индикатором СС риска при наличии почечной дисфункции.

4. Микроальбуминурия рассматривается как необходимый компонент оценки ПОМ, поскольку ее определение стало простым и относительно недорогим.

5. Концентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) идентифицирована как структурный параметр сердца, который значительно увеличивает СС риск.

6. Рекомендуются (по возможности) оценить повреждение различных органов-мишеней (например, сердца, кровеносных сосудов, почек и мозга), множественные ПОМ связаны с худшим прогнозом [53].

7. Увеличенная скорость распространения пульсовой волны добавлена в список факторов, влияющих на прогноз как ранний показатель увеличения жесткости крупных артерий, хотя и с предостережением, что этот показатель имеет ограниченную доступность в клинической практике [54, 55].

8. Низкий уровень лодыжечно-плечевого индекса (< 0,9) внесен в список маркеров как относительно легко получаемый маркер атеросклеротического поражения артерий и увеличенного суммарного СС риска [56].

9. Оценивать ПОМ не только до лечения (для стратификации риска), но и во время терапии, поскольку

признаки регресса ГЛЖ и уменьшение протеинурии указывают на СС протекцию, полученную вследствие лечения [57-61].

10. Существуют причины для включения в качестве фактора риска и увеличенной частоты сердечных сокращений (ЧСС), поскольку накоплено много данных в пользу того, что увеличенная ЧСС повышает риск как СС заболеваемости и смертности, так и общей смертности [62-65]. Также имеются доказательства того, что увеличенная ЧСС повышает риск развития новых случаев АД и часто связана с МС [66, 67-69]. Однако из-за широкого диапазона принятых значений нормальности ЧСС в состоянии покоя (60-90 уд/мин) уточнение пороговых значений ЧСС для увеличения точности стратификации суммарных СС рисков в настоящее время невозможно.

Таблица 3. Факторы, влияющие на прогноз дальнейшего течения болезни

Факторы риска	Субклинические повреждения органов
Уровень САД и ДАД Уровень пульсового АД (у лиц пожилого возраста) Возраст (М > 55 лет; Ж > 65 лет) Курение Дислипидемия: ОХС > 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) или: ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) или: ХС ЛПВП: М < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) Ж < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) или: ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) Уровень глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102-125 мг/дл) Нарушение толерантности к углеводам по данным перорального глюкозотолерантного теста Абдоминальный тип ожирения Окружность талии > 102 см (М), > 88 см (Ж) Ранние проявления СС заболеваний в семейном анамнезе (М < 55 лет; Ж < 65 лет)	ЭКГ ГЛЖ (Соколов-Лайон > 38 мм; Корнелл > 2440 мм х мс) или: ЭхоКГ ГЛЖ <sup>3</sup> (ИМ МЛЖ ≥ 125 г/м <sup>2</sup> (М) и ≥ 110 г/м <sup>2</sup> (Ж) Утолщение стенок сонной артерии (ТИМ > 0,9 мм) или наличие бляшек Скорость распространения пульсовой волны > 12 м/с Лодыжечно-плечевого индекс АД < 0,9 Незначительное увеличение креатинина плазмы: М – 115-133 мкмоль/л (1,3-1, мг/дл); Ж – 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг/дл) Низкая скорость клубочковой фильтрации <sup>1</sup> (< 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) или клиренс креатинина <sup>2</sup> (< 60 мл/мин) Микроальбуминурия 30-300 мг/24 ч или соотношение альбумин-креатинин: ≥ 22 (М); или ≥ 31 (Ж) мг/г креатинина
Сахарный диабет	Установленные сердечно-сосудистые или почечные заболевания
Уровень глюкозы натощак ≥ 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях, или глюкоза плазмы > 11,0 ммоль/л (198 мг/дл) через 2 часа при проведении перорального глюкозотолерантного теста	Цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт; кровоизлияние в мозг; преходящая ишемическая атака Заболевания сердца: инфаркт миокарда; стенокардия; коронарная реваскуляризация; сердечная недостаточность Заболевания почек: диабетическая нефропатия; почечная недостаточность (сывороточный креатинин М > 133, Ж > 124 ммоль/л); протеинурия (> 300 мг/24 ч) Болезни периферических артерий Выраженная (тяжелая) ретинопатия: кровоизлияния или экссудат, отек диска зрительного нерва

Примечания: совокупность трех из пяти факторов риска абдоминального ожирения, измененный уровень глюкозы натощак, АД > 130/85 мм рт. ст., низкий уровень ХС ЛПВП и высокий уровень ТГ (обозначенный выше) указывает на наличие МС.  
М – мужчины; Ж – женщины; ТИМ – толщина интимы-медиа;  
ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; <sup>1</sup> – формула Кокрофта-Голта; <sup>2</sup> – формула MDRD; <sup>3</sup> – максимальный риск для концентрической ГЛЖ: увеличенный индекс массы миокарда левого желудочка (ИМ МЛЖ) с соотношением толщины/радиуса стенки > 0,42.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

11. Главные диагностические элементы, необходимые для классификации лиц в категории с высоким или очень высоким риском, представлены в таблице 3. Наличие множественных факторов риска, СД или повреждения органов всегда переводит пациента с АГ и даже с высоким нормальным АД в категорию высокого риска.

### 2.3.3. Ограничения для оценки СС риска

Все доступные до настоящего момента модели для оценки СС риска имеют ограничения, которые также должны учитываться. Суммарные модели СС рисков не принимают во внимание продолжительность воздействия фактора риска или заболевания. Их количественное определение обычно основано на учете только некоторых факторов риска, в то же время уделяется ограниченное внимание другим факторам, связанным с СС патологией (в том числе физической активностью и стрессами) [70]. Значение ПОМ в вычислении суммарного СС риска зависит от того, насколько тщательно оценено повреждение при помощи доступных средств. Известно несколько дополнительных маркеров ПОМ, которые не перечислены в таблице 3 из-за трудности в их определении или практических проблем (низкая доступность; навыки того, кто проводит оценку; отсутствие стандартизации; потребность во времени; инвазивность; стоимость и т. д.). Поскольку эти методы в настоящий момент являются объектами обширных исследований, которые, возможно, сделают их более полезными в ближайшем будущем, они внесены в таблицу 4 вместе с оценкой их клинической значимости и ограничениями. Кроме того, эти проблемы будут рассмотрены и в разделе 3.6.

Следует также упомянуть и принципиальные ограничения. Нельзя забывать, что основной целью оценки суммарного СС риска является наилучшее использование имеющихся в распоряжении врача ограниченных ресурсов для того, чтобы максимально предотвратить СС осложнения, то есть рассортировать по значимости профилактические меры, которые могут снизить повышенный риск. Однако стратификацию абсолютного риска часто используют частные или государственные работники здравоохранения для определения порога, ниже которого лечение необязательно. Предел в 20% риска СС заболевания в течение 10 лет является произвольной и упрощенной величиной, и ситуация, когда интенсивное

**Таблица 4. Пациенты с высоким и очень высоким риском**

САД $\geq$ 180 мм рт. ст. и/или ДАД $\geq$ 110 мм рт. ст.
САД $>$ 160 мм рт. ст. с низким ДАД ( $<$ 70 мм рт. ст.)
СД
МС
$\geq$ 3 факторов СС риска
Одно или несколько субклинических ПОМ:
- ЭКГ (особенно с перегрузкой) или ЭхоКГ (особенно концентрическая) ГЛЖ
- данные УЗИ об утолщении стенок сонной артерии или о наличии бляшки
- повышенная жесткость артерий
- умеренное увеличение сывороточного креатинина
- снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации или клиренса креатинина
- микроальбуминурия или протеинурия
Имяющее место СС или почечное заболевание

лечение назначается при значениях выше пороговых величин, либо вообще никакие действия не предпринимаются при значениях ниже этих величин, не может считаться удовлетворительной. Следует также помнить о сильном влиянии возраста на модели суммарного СС риска. Это влияние настолько сильно, что пациенты молодого возраста (особенно женщины) вряд ли достигают таких высоких уровней риска, даже если у них имеется более чем один главный фактор риска и определяется отчетливое увеличение относительного риска (то есть существующий риск в сравнении с мужчинами такой же группы риска). Большинство мужчин пожилого возраста ( $>$  70 лет) часто относят к группе высокого суммарного СС риска. Последствия этого таковы, что большинство ресурсов здравоохранения сконцентрировано на пациентах старших возрастных групп, чья потенциальная продолжительность жизни относительно коротка, несмотря на лечение. Пациентам молодого возраста с высоким относительным риском уделяется гораздо меньше внимания, несмотря на то, что в отсутствии надлежащего лечения, когда долгое время воздействуют факторы риска, они могут перейти в категорию высокого риска в среднем возрасте с частично необратимыми последствиями и потенциальным сокращением продолжительности жизни. Этого бы не произошло, если бы они получили вовремя правильное соответствующее лечение. Как отмечено в Рекомендациях ESH/ESC (2003), этих недостатков можно избежать, используя относительный риск в качестве показателя потребности

**Таблица 5. Доступность, прогностическое значение и стоимость некоторых маркеров ПОМ (отмечены плюсами от 0 до 4)**

Маркеры	Сердечно-сосудистая заболеваемость	Наличие	Стоимость
ЭКГ	++	++++	+
ЭхоКГ	+++	+++	++
Толщина комплекса интимы-медиа сонных артерий	+++	+++	++
Жесткость артерий (скорость пульсовой волны)	+++	+	++
Лодыжечно-плечевой индекс	++	++	+
Содержание кальция в сосудах сердца	+	+	++++
Качественный состав кардиальной/васкулярной ткани	?	+	++
Циркулирующие маркеры коллагена	?	+	++
Эндотелиальная дисфункция	++	+	+++
Мозговые лакуны/ Поражение белого вещества мозга	?	++	++++
Рассчитанные скорость клубочковой фильтрации или клиренс креатинина	+++	++++	+
Микроальбуминурия	+++	++++	+

и степени интенсивности терапевтического лечения молодых людей [3]. В этом может помочь программа HeartScore ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)) с модификациями, которая указана в Рекомендациях по профилактике СС заболеваний в клинической практике, опубликованных четвертой совместной Рабочей группой Европейских обществ по методологии [71]. Важно помнить, что у лиц молодого возраста, которые имеют низкий абсолютный риск только в силу возраста, но с важными факторами риска, для улучшения профиля риска и предотвращения развития условий для перехода в категорию высокого риска следует предпринимать нефармакологические меры, а если необходимо, то и фармакологическое лечение. При отсутствии лечения ухудшение может произойти даже раньше, чем указано в диаграммах риска, поскольку факторы риска с возрастом проявляются сильнее и повышение уровня АД по прошествии времени часто сопровождается развитием ПОМ.

### 3. Диагностическая оценка

Цель диагностических процедур:

- установление уровней АД;
- определение вторичных причин АГ;
- оценка суммарного СС риска путем выявления других факторов риска, ПОМ и сопутствующих заболеваний или клинических состояний.

Диагностические процедуры включают:

- повторные измерения АД;
- медицинский анамнез;
- физикальный осмотр;
- лабораторные и инструментальные исследования: некоторые из них должны рассматриваться как рутинные для всех больных с высоким АД; некоторые являются рекомендованными и могут широко использоваться в развитых системах здравоохранения стран Европы; некоторые показаны только тогда, когда на это указывают результаты базовых исследований или на клиническое течение заболевания у конкретного пациента.

#### 3.1. Измерение АД

АД характеризуется значительными спонтанными колебаниями как в течение дня, так и в различные дни, месяцы и сезоны, поэтому диагноз АГ должен быть основан на множественных измерениях АД, которые периодически проводятся в течение определенного времени [72-74]. Если АД немного повышено, повторные измерения нужно проводить в течение нескольких месяцев, для того чтобы определить обычное АД пациента, как можно точнее. Если у больного более выраженное повышение АД, подтвержденное ПОМ, связанное с АГ или высокий или очень высокий профиль СС риска, повторные измерения нужно проводить в течение более короткого периода времени (недель или дней). Диагноз АГ должен быть основан, как минимум, на двух измерениях АД во время каждого из двух-трех визитов, в особо тяжелых случаях на измерении, проведенном во время одного визита к врачу. АД измеряют врач или медсестра амбулаторно или в условиях стационара (офисное или клиническое АД), пациент или его родственник дома,

автоматически при 24-часовом мониторинговании. Эти процедуры основаны на рекомендациях ESH и могут быть суммированы, как указано ниже [75].

##### 3.1.1 Офисное АД

АД измеряют ртутным сфигмоманометром, различные части которого (резиновые трубки, клапаны, ртуть и т. д.) следует содержать в надлежащем рабочем порядке. Другие неинвазивные устройства, основанные на аускультации, или осциллометрические полуавтоматические приборы также могут использоваться и в дальнейшем будут становиться все более важными из-за ужесточения требований о запрете медицинского использования ртути. Эти устройства должны быть протестированы на точность согласно стандартизированным протоколам [76] и указаниям на веб-сайте [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org), кроме того, их точность периодически следует проверять путем сравнения со значениями, полученными с помощью ртутного сфигмоманометра. Инструкция по правильному измерению офисного АД представлена ниже.

##### 3.1.2 Амбулаторное АД

Некоторые приборы, преимущественно осциллометрические, пригодны для автоматического измерения АД у больных, состояние которых позволяет им вести образ жизни, близкий к нормальному. Приборы способны обеспечить информацию о средней величине

#### Итоговые положения: измерение АД

Перед началом измерения АД пациентам необходимо несколько минут спокойно посидеть.

Измерять давление, как минимум, дважды с интервалом в 1-2 минуты. Если между результатами измерения существует значительная разница, процедуру повторить еще раз.

Использовать стандартную манжету (12-13 см длиной и 35 см шириной). При необходимости следует иметь манжеты большего и меньшего размеров для полных и худых рук соответственно. Использовать манжету меньшего размера при измерении давления у детей.

Устанавливать манжету на уровне сердца независимо от того, в какой позе находится пациент.

Использовать фазы I и V (исчезновение) тонов Короткова, для того чтобы идентифицировать САД и ДАД соответственно.

При первом осмотре измерять АД на обеих руках, для того чтобы обнаружить возможные отличия в измерениях по причине заболевания периферических сосудов. Если разница в измерениях между руками существует, использовать значение с более высоким показателем как основное.

Измерять АД на 1-й и 5-й минутах после перехода в вертикальное положение у пациентов пожилого возраста, больных СД, при других состояниях, когда может наблюдаться или подозреваться постуральная гипотензия.

Измерять ЧСС при прощупывании пульса (минимум, 30 с) после второго измерения в положении сидя.

АД за 24 часа, средние значения за более ограниченные периоды, например день, ночь, утро. Эту информацию не следует расценивать как замену той, которая получена при обычных измерениях АД, выполненных специалистами со всеми надлежащими требованиями. Не следует забывать о клинической ценности дополнительных показателей, так как и продолжительные наблюдения, и исследования с разными группами пациентов свидетельствуют о том, что офисное АД имеет ограниченную связь с уровнем АД на протяжении 24 часов, а значит, не отражает настоящей ситуации повседневной жизни [77-79]. Эти исследования показали, что амбулаторное АД:

- коррелирует с ПОМ, вызванном АГ, и подобрать лечение для него можно более точно, чем опираясь на данные офисного АД [80-85];
- намного сильнее связано с риском развития СС событий, чем клиническое АД, и более точно может предсказать риск СС осложнений, а также дополнить прогноз, полученный от значений офисного АД в популяции, в случаях, когда лечение АГ проводилось и когда не проводилось [86-96];
- по сравнению с измерениями клинического АД более точно показывает степень снижения АД на фоне лечения, поскольку имеет более высокую воспроизводимость результатов, отсутствует или имеется незначительный эффект «белого халата» и плацебо [97-99, 100, 101].

Некоторые из указанных преимуществ могут быть достигнуты путем увеличения количества измерений офисного АД [82, 98]. Двух-, трех- и четырехчасовой мониторинг амбулаторного АД полезен во время постановки диагноза и в отслеживании изменений показателей во время лечения. Для того чтобы получить информацию о профилях АД в дневное и ночное время, разнице дневного и ночного АД, утреннем повышении и вариабельности АД, следует более широко использовать суточный мониторинг амбулаторного АД. Значения АД в дневное и ночное время, а также динамика показателей вследствие лечения взаимосвязаны, но в то же время установлено, что прогностическое значение ночного АД выше, чем дневного [78, 79, 87, 89-92, 94]. Кроме того, у пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы (non-dippers) более часто наблюдаются ПОМ, они имеют менее благоприятный прогноз, хотя в некоторых исследованиях прогностическое значение этого явления исчезало, если многовариационный анализ включал среднее значение АД за 24 часа [87, 88, 90, 92, 93, 102-106]. Также имеются данные о том, что пик распространенности кардиальных и цереброваскулярных событий наблюдается в утренние часы [107-110], что, возможно, связано с резким подъемом уровня АД при переходе от сна к пробуждению [72, 111-113], а также с увеличением агрегации тромбоцитов, сниженной фибринолитической активностью и симпатической активацией [114-118]. Отмечено также ухудшение ПОМ и событий, связанных с вариабельностью АД, выраженной как квадратическое отклонение от средних значений [119-121]. Хотя в этих исследованиях не всегда учитывалось воздействие сопутствующих факторов,

независимая роль повышенной вариабельности АД подтверждена продолжительным наблюдением [122].

При 24-часовом измерении АД необходимо придерживаться следующих установок [75]:

- использовать только устройства, рекомендованные после проведения исследований, согласно международным стандартизированным протоколам;
- применять манжеты соответствующего размера, сравнить начальные значения с полученными результатами при использовании сфигмоманометра, чтобы убедиться, что отличия составляют не более  $\pm 5$  мм рт. ст.;
- установить автоматическую частоту измерений с интервалами в 30 мин, чтобы получить адекватные значения и иметь больше часов наблюдения, если некоторые данные окажутся неточными;
- автоматическое сдувание манжеты должно происходить со скоростью не более 2 мм рт. ст./с;
- инструктировать пациентов соблюдать обычную активность, избегать требующих усилий упражнений, держать руку вытянутой и неподвижной во время надувания манжеты;
- пациент должен записывать в дневнике информацию о необычных событиях, о продолжительности и качестве ночного сна;
- необходимо провести еще одно амбулаторное мониторирование АД, если первое обследование имело менее 70% от действительных значений вследствие частых ошибок, и добиваться, чтобы соотношение успешных измерений было схожим в дневное и ночное время;
- помнить, что амбулаторное АД обычно на несколько мм рт. ст. ниже, чем офисное [123-125].

Как показано в таблице 6, в популяционных исследованиях установлено, что офисное значение АД 140/90 мм рт. ст. коррелирует со значениями средней величины 24-часового давления – САД 125-130 мм рт. ст. и ДАД 80 мм рт. ст., средние дневные и ночные значения составляют 130-135/85 и 120/70 мм рт. ст. соответственно. Эти значения можно расценивать как приблизительные пороговые значения для диагностирования АГ при амбулаторном мониторинге АД.

Клиническое заключение в основном базируется на средних 24-часовых, дневных и/или ночных значениях давления. Другая информация, полученная при амбулаторном мониторинге АД (например, величина утреннего подъема и средние квадратичные отклонения АД) клинически важна, однако сфера ее использования продолжает исследоваться.

### 3.1.3 Домашнее АД

Самостоятельное измерение АД в домашних условиях не может обеспечить подробной информацией о суточных изменениях уровня АД, которые можно получить путем амбулаторного мониторинга. Однако оно предоставляет значения, полученные в разные дни в естественных условиях жизни. Средние значения, полученные за период нескольких дней, могут иметь некоторые преимущества по сравнению с амбулаторным мониторингом, так как отсутствует существенный эффект «белого халата», они являются более воспроизводимыми

**Итоговые положения: амбулаторное и домашнее измерение АД****Амбулаторное АД**

Хотя офисное АД должно использоваться в качестве стандарта, амбулаторное — может уточнить прогноз СС риска у необследованных и обследованных пациентов.

Показатели нормального АД для офисного и амбулаторного АД отличаются (табл. 6).

Двадцатичетырехчасовой мониторинг амбулаторного АД должен рассматриваться в случаях:

- значительной вариабельности уровня отмеченного АД во время одного или нескольких визитов;
- когда высокое офисное АД выявляется у пациентов с низким суммарным СС риском;
- если существует выраженное несовпадение между значениями АД, измеренными в офисе и в домашних условиях;
- рефрактерности к медикаментозному лечению;
- при подозрении на эпизоды гипотензии, особенно у пациентов пожилого возраста и больных СД;
- при повышенном офисном АД у беременных, а также при подозрении на преэклампсию.

**Домашнее АД**

Самостоятельное измерение АД в домашних условиях имеет клиническую ценность и его прогностическое значение доказано. Этот метод следует распространять для того, чтобы:

- обеспечить полноту информации относительно антигипертензивного эффекта на фоне лечения, таким образом контролировать терапевтическое действие в интервале времени от приема одной дозы до другой;
- улучшить приверженность пациента к режиму лечения;
- при существующих сомнениях в технической или связанной со средой обитания пациента точности данных амбулаторного мониторинга АД.

От измерения АД в домашних условиях следует отказаться в случаях, когда это приводит к:

- беспокойству пациента;
- самостоятельному изменению режима лечения.

Нормальные показатели АД при офисном и амбулаторном измерении отличаются (табл. 6).

и прогнозируют наличие и развитие ПОМ, а также и риск СС событий лучше, чем офисные значения [81, 89, 90, 92, 126, 127]. Таким образом, измерение АД в домашних условиях в течение подходящего периода можно рекомендовать до начала и во время лечения, а также эта относительно недорогая процедура может улучшить приверженность пациента к лечению [128].

Рекомендации по применению мониторинга АД в домашних условиях [75].

1. Использовать только сертифицированные устройства существует всего несколько доступных приборов для измерения АД на запястье, которые прошли сертификацию [76]. При использовании любого из них руку следует держать на уровне сердца.

2. Более предпочтительны полуавтоматические, а не ртутные сфигмоманометры для предотвращения проблем с обучением пациента использованию таких устройств и ошибок, связанных со слухом, неизбежных у лиц пожилого возраста.

3. Пациент должен быть проинструктирован о том, что делать измерения следует в положении сидя после нескольких минут отдыха, утром и вечером. Следует иметь в виду, что значения между измерениями могут отличаться из-за спонтанных колебаний АД.

4. Не нужно проводить очень частые измерения, чтобы получить информацию о продолжительности лечебного эффекта, измерения должны включать период до и после приема препарата.

5. Для амбулаторного мониторинга АД нормальные значения должны быть ниже, чем для домашнего и офисного. Уровень 130-135/85 мм рт. ст. следует считать как значения, которые приблизительно соответствуют 140/90 мм рт. ст., полученные в кабинете врача или в клинике (табл. 6).

6. Пациенту необходимо предоставлять врачу надлежащую документацию о проведенных измерениях, избегать самостоятельного изменения режимов лечения.

**3.1.4 Изолированная офисная АГ, или АГ «белого халата»**

У некоторых пациентов постоянно повышено офисное АД, тогда как среднее дневное, 24-часовое или домашнее АД находится в пределах нормы. Такое состояние широко известно как АГ «белого халата», хотя существует и более описательный и менее механистический термин «изолированная офисная (клиническая) артериальная гипертензия», более предпочтительный, потому что разница офисного и амбулаторного АД не коррелирует с повышением офисного АД, вызванным настораживающим отношением к процедуре, проводимой доктором или медсестрой, которое действительно называют эффектом «белого халата» [129-131, 132]. Независимо от терминологии на сегодняшний день известны подтверждающие данные о том, что изолированное офисное АД наблюдается приблизительно у 15% лиц в общей популяции и составляет определенную долю (треть или больше) среди лиц с диагностированной АГ, на которых следует обратить внимание [106, 133, 134]. Имеются доказательства, что у больных с изолированной офисной АГ СС риск меньше, чем у пациентов с повышенным уровнем офисного и суточного АД [90, 92, 106, 133-138]. В то же время в некоторых исследованиях выявлено, что такое состояние чаще ассоциируется с большей распространенностью ПОМ и нарушениями метаболизма, чем у пациентов с нормальным АД. Такой факт может свидетельствовать о том, что это, возможно, не безобидный клинический феномен [133]. Сведения о его слабой прогностической значимости в указанных

**Таблица 6. Пороговые значения АД для определения АГ при различных видах измерений**

Виды измерений	САД	ДАД
Офисное или клиническое	140	90
24-часовое	125-130	80
Дневное	130-135	85
Ночное	120	70
Домашнее	130-135	85

исследованиях более противоречивы, если при обработке данные должным образом стандартизированы по возрасту и полу, однако есть одно сообщение о его связи с частотой развития СС событий – такой факт демонстрирует промежуточное положение этого феномена между пациентами, у которых АД нормальное и АГ обнаружена как в кабинете врача, так и в других условиях [92, 106, 133, 138].

Трудно предсказать, какие пациенты, у которых в офисе выявлено повышение уровня АД, будут иметь изолированную офисную АГ, это состояние более распространено у женщин с АГ 1-й степени (мягкой), у лиц пожилого возраста, у некурящих, имеющих недавно выявленную АГ, а также в случае, если было сделано ограниченное количество измерений офисного АД [75]. Изолированная офисная АГ должна быть диагностирована всякий раз, когда офисное АД  $> 140/90$  мм рт. ст., как минимум, в трех случаях, в то время как среднее 24-часовое и дневное значения АД находятся в пределах нормы. Диагноз изолированной офисной АГ может также опираться на показатели домашнего мониторинга АД (средняя величина нескольких домашних измерений  $< 135/85$  мм рт. ст., офисные значения  $> 140/90$  мм рт. ст.), при этом следует учитывать, что пациенты с изолированной офисной АГ, диагностированные по показателям мониторинга амбулаторного АД, возможно, полностью не относятся к той группе, которая диагностирована по данным домашнего измерения АД [133, 139]. Некоторые пациенты имеют высокое домашнее и нормальное амбулаторное АД и наоборот. Установление диагноза изолированной офисной АГ должно иметь, как следствие, поиск факторов метаболического риска и ПОМ. Медикаментозное лечение следует назначать в случае, если есть признаки ПОМ или высокий уровень СС риска. Для всех пациентов с изолированной офисной АГ рекомендуются модификация образа жизни и тщательное наблюдение даже тогда, когда фармакологическое лечение не назначается.

### 3.1.5 Изолированная амбулаторная, или скрытая (замаскированная) АГ

Этот феномен известен как явление, противоположное АГ «белого халата». Пациенты с нормальным офисным АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.) могут иметь повышенные значения амбулаторного или домашнего АД, и это состояние называют изолированной (скрытой) амбулаторной АГ [92, 95, 106, 132-134, 137, 139-141]. Распространенность ее в популяции такая же, как и изолированной офисной АГ. Подсчитано, что приблизительно 1 из 7-8 пациентов с нормальным офисным АД может относиться к этой категории. Об устойчивости этого феномена в течение продолжительного времени имеется лишь ограниченная информация, у таких лиц обнаружена большая распространенность ПОМ, увеличенная частота метаболических факторов риска в сравнении с пациентами с действительно нормальным АД. Результаты исследований показали, что скрытая АГ увеличивает СС риск, который приближается к уровню, соответствующему офисной и внеофисной АГ [92, 106, 133, 134, 137, 139, 141, 142].

В заключение следует отметить, что исследования, проведенные за последние несколько лет, обеспечили растущее количество доказательств клинической важности внеофисного АД, поскольку оно точнее характеризует степень тяжести АГ и указывает на более высокий уровень риска у больных с кажущимся нормальным АД. В недавнем длительном наблюдательном исследовании 12-летний риск летального исхода постепенно возрастал в группах нормального офисного, домашнего и суточного АД до гипертензивного состояния, которое подтверждалось с использованием одной, двух и всех трех методик измерения АД [133]. Амбулаторное и домашнее АД может обеспечить полезную информацию даже в том случае, когда очевидное повышение клинического АД отсутствует, особенно у пациентов, у которых присутствуют множественные факторы риска и ПОМ.

### 3.1.6 АД при физической нагрузке и стресс-тестировании

Чтобы оценить ответ АД на побуждающие стимулы и потенциальные возможности их применения в клинике изучены влияния факторов, вызывающих как физический, так и психический стресс. Физический стресс развивался в результате активной физической деятельности (динамические или статические упражнения) или применялся пассивный физический стресс, например холодный прессорный тест. Психический стресс вызывался посредством постановки задач математического, технического характера или при необходимости принятия решения [143].

Все стрессоры увеличивали уровень АД, вариации величины индивидуального ответа АД были оценены в плане прогноза возникновения АГ, ПОМ, развития СС заболеваний или смерти.

Данные по прогнозированию возникновения АГ противоречивы [144]. В некоторых исследованиях показаны значимый и независимый риск развития АГ у пациентов, которые показали избыточное повышение АД на физическую нагрузку, у государственных служащих мужского пола ответы АД на психический стресс предсказали будущие значения АД и АГ через 10 лет последующего наблюдения [145, 146]. Однако только небольшая часть отклонений в будущих показателях АД могла быть объяснена различными ответами на психический стресс, в других подобных исследованиях получены отрицательные результаты [147].

Что касается ПОМ, то большинство исследований с участием пациентов, имеющих нормальное или повышенное АД, не показали значимой корреляции между прессорным эффектом динамических упражнений и ГЛЖ после надлежащей стандартизации по уровню АД в состоянии покоя [148-154]. В одной недавней работе показано, что изменение САД от состояния покоя до субмаксимальной физической нагрузки является сильным прогностическим фактором ГЛЖ у лиц с регипертензией [155]. Значимость реакции АД на статические упражнения редко принимается во внимание, поскольку ни в одном исследовании не отмечена значимая связь между ответом АД на динамическую нагрузку кисти, а связь с массой миокарда левого желудочка отмечена лишь в одном исследовании, в то время как повышение

АД, вызванное холодным прессорным тестом, было связано с увеличением массы миокарда левого желудочка [153, 156]. Однако в другой работе эти данные не подтвердились [157]. В одном из исследований установлено, что ответ АД на арифметическую задачу был значимо связан с концентрической ГЛЖ, но не с массой миокарда левого желудочка, в то время как в других исследованиях не найдена положительная связь между структурой левого желудочка и типом реактивности АД [153, 157, 158].

Имеются противоречивые данные о том, может ли избыточный ответ АД на нагрузку на велоэргометре прогнозировать СС заболеваемость и смертность независимо от значений АД в состоянии покоя [149, 159]. Представленные недавно результаты 21-летнего проспективного наблюдения показали, что уровень АД в положении на спине и после нагрузки в течение 6 минут имеет значение относительно СС смерти, особенно у больных с небольшим повышением АД [160]. Однако при наличии более тяжелой формы АГ ситуация может быть совершенно другой. Даст ли наличие чрезмерного повышения АД во время физических нагрузок дополнительную прогностическую информацию к значениям АД в состоянии покоя — зависит от воздействия физической нагрузки на функциональное состояние сердца. Если увеличение сердечного выброса, произошедшее вследствие действия физической нагрузки, будет неполноценным, так как это наблюдается при тяжелой форме АГ, АД во время физических нагрузок не будет иметь самостоятельного прогностического значения. Имеются сведения о том, что ослабленное уменьшение системного сосудистого сопротивления при физической нагрузке связано с худшим прогнозом [159, 161].

Данные о независимой связи ответа АД на физические и психические стрессоры с АГ в будущем и ПОМ не убедительны, в случае, если эта связь достоверна, это может быть следствием небольшой величины разброса показателей. Что касается прогноза СС событий, то данные 21-летнего проспективного наблюдения, упомянутые выше, свидетельствуют о том, что тест с физической нагрузкой может дать некоторую дополнительную прогностическую информацию, как минимум, у тех пациентов, которые имеют незначительное повышение АД, потому что в отсутствии других факторов риска или ПОМ решение о необходимости терапевтического вмешательства может представлять определенные трудности [160]. Наконец, не следует забывать, что неинвазивное измерение АД во время физической нагрузки ограничено систолическими значениями и точность процедуры намного меньше, чем в состоянии покоя.

### 3.1.7 Центральное АД

Вследствие наложения переменных исходящей и отраженной волн давления вдоль артериального дерева аортальное систолическое и пульсовое давление (давление, оказывающее воздействие на сердце, мозг и почки) может отличаться от измеренного обычным путем давления на плечевой артерии [162]. Более того, давно установлено, что антигипертензивные средства могут поразному воздействовать на периферическое и центральное

систолическое и пульсовое давление [163]. Необходимость в инвазивном измерении центрального АД ограничивает исследование этой проблемы. Однако недавно описан метод неинвазивной оценки аортального АД путем вычисления индекса усиления от изобары пульсовой волны, зарегистрированной на периферической артерии [164, 165]. Использование этого метода подтвердило, что воздействие антигипертензивных средств на центральное систолическое и пульсовое давление не точно отражает изменения, увиденные на уровне брахиальной артерии [166, 167]. К тому же результаты, полученные в крупном субисследовании, выполняемом в рамках рандомизированного, показали, что центральное пульсовое давление, вычисленное с помощью индекса повышения, значимо связано с развитием СС событий [166]. Однако прогностическая роль центрального АД, как альтернативы периферическому, должна быть еще подтверждена в более крупномасштабных обсервационных и интервенционных исследованиях.

### 3.2 Семейный анамнез и история болезни

Необходимо знать полный семейный анамнез, при этом особое внимание уделять АГ, СД, дислипидемии, раннему развитию коронарной болезни сердца, инсультам, заболеваниям почек и периферических артерий.

История болезни должна включать:

- продолжительность и предыдущие уровни повышенного АД;
- симптомы, свидетельствующие о вторичных причинах АГ, приеме лекарств или веществ, которые могут повысить АД, например лакрица, капли в нос, кокаин, амфетамин, пероральные контрацептивы, стероиды, нестероидные противовоспалительные средства, эритропоэтин, циклоспорин;
- факторы образа жизни, такие как пищевой рацион, включающий жир (в частности животный), соль, алкоголь, определение уровня курения и физической активности, увеличение веса у взрослых;
- существующие на данный момент или в прошлом симптомы коронарной болезни сердца, сердечной недостаточности, цереброваскулярных или периферических сосудистых заболеваний, болезни почек, СД, подагра, дислипидемия, астма и любые другие существенные болезни, а также прием медикаментов для лечения указанных состояний;
- предшествующая антигипертензивная терапия, ее результаты и побочные эффекты;
- личные, семейные и воздействующие факторы внешней среды, которые могут влиять на АД, СС риск, течение болезни и результат терапии;
- врач должен выяснить у пациента и/или его супруга/супруги, храпит ли он во сне, поскольку храп может быть проявлением синдрома ночного апноэ и увеличенного СС риска.

### 3.3 Медицинское обследование

В дополнение к определению АД ЧСС должна быть тщательно измерена (при имеющейся аритмии подсчет пульса в течение 30 с и дольше), поскольку повторяющиеся показатели повышенных значений могут

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Итоговые положения: рекомендации****по семейному и индивидуальному анамнезу**

1. Длительность повышения и предыдущие уровни высокого АД.

2. Симптомы, свидетельствующие о вторичных причинах АГ:

а) семейный анамнез по заболеваниям почек (поликистозная почка);

б) болезни почек, инфекция мочевых путей, гематурия, злоупотребление анальгезирующими средствами (заболевание паренхимы почек);

в) прием медикаментов/веществ: пероральных контрацептивов, лакрицы, карбеноксолон, капель в нос, кокаина, амфетаминов, стероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, эритропоэтина, циклоспорина;

г) приступы потоотделения, головной боли, страха, учащенного сердцебиения (феохромочитома);

д) приступы мышечной слабости и тетании (альдостеронизм).

3. Факторы риска:

а) АГ и СС заболевания в семейном и индивидуальном анамнезе;

б) дислипидемия в семейном и индивидуальном анамнезе;

в) СД в семейном и индивидуальном анамнезе;

г) курение;

д) пищевые привычки;

е) ожирение, количество физических упражнений;

ж) храп, апноэ во сне (также информация от партнера);

з) особенности характера.

4. Симптомы ПОМ:

а) со стороны мозга и органов зрения: головная боль, головокружение, ухудшение зрения, транзиторные ишемические атаки, сенсорная или моторная недостаточность;

б) со стороны сердца: учащенное сердцебиение, боль в груди, затруднение дыхания, отеки лодыжки;

в) со стороны почек: жажда, полиурия, никтурия, гематурия;

г) со стороны периферических артерий: холодные конечности, перемежающаяся хромота.

5. Предыдущая антигипертензивная терапия:

а) использованные медикаменты, эффективность и побочные эффекты.

6. Индивидуальные, семейные факторы и факторы окружающей среды.

свидетельствовать об увеличении риска, возрастании симпатической или снижении парасимпатической активности либо о сердечной недостаточности [62-65]. При медицинском осмотре необходимо выявить наличие факторов риска, признаки, предполагающие вторичную АГ, или доказательства ПОМ. Должна быть измерена окружность талии пациента в положении стоя, а также определены масса тела и рост для вычисления ИМТ по стандартной формуле.

**Итоговые положения: физикальное исследование для выявления вторичной АГ, ПОМ и висцерального ожирения****Признаки предполагаемой вторичной АГ и ПОМ**

1. Типичная для синдрома Кушинга внешность.

2. Характерные признаки нейрофиброматоза на коже (феохромочитома).

3. Пальпация увеличенных почек (поликистозная почка).

4. Аускультация шума в области живота (вазоренальная АГ).

5. Аускультация шумов в прекардиальной области и груди (коарктация аорты).

6. Снижение или отсутствие пульсации на бедренной артерии и пониженное АД на бедре (коарктация аорты или болезни аорты и ее ветвей).

**Признаки ПОМ**

1. Со стороны мозга: шумы на шейных артериях, моторные или сенсорные дефекты.

2. Со стороны сетчатки: отклонения при фундоскопии.

3. Со стороны сердца: расположение и характеристики верхушечного толчка, нарушения ритма сердца, желудочковый галоп, хрипы в легких, периферические отеки.

4. Со стороны периферических артерий: отсутствие, ослабление или асимметрия пульса, холодные конечности, ишемические повреждения кожи.

5. Со стороны каротидных артерий: систолические шумы.

**Признаки ожирения по абдоминальному типу**

1. Масса тела.

2. Увеличенная окружность талии в положении стоя: М > 102 см; Ж > 88 см.

3. Увеличенный ИМТ [масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>): избыточная масса тела > 25 кг/м<sup>2</sup>; ожирение > 30 кг/м<sup>2</sup>.

**3.4. Лабораторные показатели**

Лабораторные измерения обеспечивают данные о дополнительных факторах риска, помогают определить вторичную АГ и ПОМ. Исследования выполняют от самых простых к более сложным. Общеизвестно, что, чем моложе пациент, чем выше АД, чем быстрее развивается АГ, тем более детализированным должно быть клиническое исследование больного для постановки диагноза. Однако минимальное необходимое количество лабораторных исследований требует дальнейшего обсуждения.

В достаточно однородной среде европейских стран, где СС заболевания являются преимущественной причиной заболеваемости и смертности, обязательные лабораторные и инструментальные исследования включают: анализ крови для определения глюкозы натощак, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ) натощак, анализы мочевой кислоты, креатинина, калия,

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

гемоглобина и гематокрита; исследование мочи с использованием экспресс-пробы с полосками, которая позволит обнаружить микроальбинурию; исследование мочи под микроскопом и ЭКГ. Креатинин сыворотки считается неточным показателем функции почек, даже небольшое повышение его уровня может указывать на существенное повреждение почечной функции и увеличенный риск СС заболеваний.

Уровень креатинина сыворотки также используется для вычисления клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта или для оценки уровня гломерулярной фильтрации по сокращенной формуле MDRD [51, 52]. Эти простые процедуры позволяют выявить пациентов

#### Итоговые положения: лабораторные и инструментальные исследования

##### Рутинные тесты:

- уровень глюкозы натощак;
- уровень ОХС в сыворотке крови;
- уровень сывороточного ХС ЛПНП;
- уровень сывороточного ХС ЛПВП;
- уровень сывороточных ТГ натощак;
- уровень калия в сыворотке крови;
- уровень мочевой кислоты в сыворотке крови;
- уровень креатинина в сыворотке крови;
- вычисление клиренса креатинина (формула Кокрофта-Голта) или уровня клубочковой фильтрации (формула MDRD);
  - гемоглобин и гематокрит;
  - анализ мочи (дополненный микроальбинурией с использованием экспресс-пробы с полосками и микроскопическим исследованием);
    - ЭКГ.

##### Рекомендованные анализы:

- ЭхоКГ;
- УЗИ сонных артерий;
- количественная протеинурия (если экспресс-проба позитивная);
- лодыжечно-плечевой индекс АД;
- фундоскопия;
- тест толерантности к глюкозе (если уровень глюкозы натощак > 5,6 ммоль/л (100 мг/дл);
  - мониторинг домашнего и амбулаторного (24-часового) АД;
  - измерение скорости распространения пульсовой волны (где доступно).

##### Расширенная оценка (выполняется специалистом).

Дальнейшее исследование поражений мозга, сердца, почек и сосудов. Предпочтительный метод при АГ с осложнениями.

Исследование для уточнения диагноза вторичной АГ, если она предполагается, медицинский осмотр или необходимые анализы:

- определение уровня ренина, альдостерона, кортикостероидов, катехоламинов в плазме и/или моче;
- артериография;
- УЗИ почек и надпочечников;
- компьютерная томография (КТ);
- магнитно-резонансная томография (МРТ).

со сниженной гломерулярной фильтрацией и увеличенным СС риском, но в то же время со значением креатинина сыворотки в нормальном диапазоне (раздел 3.6.3). Если глюкоза крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л (100 мг/дл), рекомендуется провести тест толерантности к глюкозе (ТТГ) [168]. Повторный уровень глюкозы крови натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл) и ненормальное значение ТТГ свидетельствуют о СД [168]. Хотя, по данным клинических исследований [169], повышенный уровень С-реактивного протеина (СРП) прогнозирует наличие СС событий, его дополнительное значение в определении суммарного СС риска остается неопределенным за исключением пациентов с МС, у которых повышение уровня СРП ассоциируется с дополнительным увеличением риска [170, 171, 172]. Значение других маркеров воспаления (фибриноген, цитокины, гомоцистеин, уровень мозгового натрийуретического пептида и т. д.) для стратификации СС риска является объектом активного исследования, но в настоящее время их определение для клинической практики при АГ не рекомендуется [173].

### 3.5 Генетический анализ

Часто у больных АГ в семейном анамнезе отмечается высокое АД, что свидетельствует о влиянии наследственности на патогенез заболевания. Идиопатическая АГ является высокогетерогенным заболеванием, которое имеет многофакторную этиологию и полигенные нарушения [174, 175]. Изменения в некоторых генах характеризуют индивидуальную чувствительность к данному фактору в окружающих условиях. У человека выявлено значительное количество мутаций в генах, в которых закодированы основные системы регулирования АД, но их точная роль в патогенезе идиопатической АГ еще неясна. Генетическое предрасположение пациента, включая активность энзимов, метаболизирующих медикаменты, может влиять как на эффективность, так и на появление побочных эффектов антигипертензивных средств. Появляются все новые и новые данные фармакогенетических и фармакогеномных исследований, которые заставляют всерьез подойти к этой проблеме, что недавно подытожено в обзоре литературы [176]. Более того, охарактеризовано несколько редких моногенных форм АГ, например глюкокортикоидкурабельный альдостеронизм, синдром Лидлла и другие, где мутация одного гена полностью объясняет патогенез АГ и определяет оптимальный механизм лечения [177].

### 3.6 Исследование субклинического ПОМ

Поскольку субклиническое ПОМ определяет стадию развития сосудистых заболеваний в контексте СС континуума, а также является определяющим фактором для оценки суммарного СС риска, поиск признаков ПОМ должен проводиться особенно тщательно. К настоящему времени имеется значительное количество доказательств о ключевой роли субклинических ПОМ в определении СС риска у больных как с наличием, так и с отсутствием АГ.

Неоднократно подтверждено, что микроальбинурия связана с увеличением частоты СС заболеваний не только

у пациентов с СД, но и у лиц без него [178-184]. Кроме того, показано увеличение риска при уровнях протеина в моче ниже тех, которые определяют как микроальбуминурию [181, 182, 185, 186].

Имеются убедительные доказательства неблагоприятной прогностической роли ГЛЖ, а также толщины комплекса интимы-медиа сонных артерий [187-189, 190-193]. Также установлено, что эти состояния у пациентов с АГ встречаются гораздо чаще и их показатели остаются повышенными, когда выполняются только стандартные исследования [194]. Без ультразвуковых исследований, направленных на выявление ГЛЖ и увеличение толщины сосудов или бляшек, вплоть до 50% пациентов с АГ могут быть ошибочно классифицированы как имеющие низкий или умеренный дополнительный риск, тогда как наличие кардиальных или васкулярных повреждений определяет их в группы с более высоким риском [194].

Ретроспективный анализ проспективных исследований показал, что уменьшение протеинурии и ГЛЖ в результате лечения связано со снижением частоты СС событий, что позволяет предположить, что исследование ПОМ целесообразно не только для количественного определения суммарного СС риска, но и для осуществления мониторинга протекторного влияния лечения [57-61, 195].

Вследствие этих причин в настоящих Рекомендациях, так же как и в предыдущих, специальный раздел посвящен обсуждению доказательств о риске, который представлен в виде ПОМ, и методам их обнаружения. Скрининг для обнаружения микроальбуминурии необходимо сделать стандартной процедурой для всех пациентов с АГ, а также для лиц с МС, даже если у последних имеется высокое нормальное АД. Можно рекомендовать ЭхоКГ и сонографию сосудов, особенно пациентам, у которых повреждение органов при стандартных исследованиях, таких как ЭКГ, не обнаруживается, а также для пациентов пожилого возраста, у которых часто встречаются гипертрофия сердца и заболевания артерий. Полезная информация о повреждении сосудов может быть получена при измерении жесткости артерии с помощью скорости распространения пульсовой волны. Однако этот метод в настоящий момент не имеет широкого применения, поэтому такая информация остается желательной.

Методы для оценки повреждения органов подробно приведены ниже.

### 3.6.1 Сердце

ЭКГ – обязательный элемент стандартного набора оценки пациентов с повышенным АД, ее чувствительность в обнаружении ГЛЖ низкая, но, тем не менее, гипертрофия, обнаруженная с использованием индекса Соколова-Лайона ( $SV1 + RV_{5-6} > 38$  мм) или вольтажного критерия Корнелла длительности желудочкового комплекса QRS ( $> 2440$  мм x мс), является независимым прогностическим фактором СС событий, и использование их в качестве маркера кардиального повреждения и его регресса при лечении пациентов незаменимы, по меньшей мере, для лиц старше 55 лет [187, 195, 196]. ЭКГ также можно использовать для обнаружения признаков перегрузки желудочка объемом или сопротивлением

### Итоговые положения: исследование субклинического ПОМ

Субклиническое ПОМ определяет стадию развития заболевания в контексте СС континуума, а также является определяющим фактором для оценки СС риска, поэтому поиск признаков поражения органов должен проводиться тщательно с использованием соответствующих методов.

1. *Сердце.* ЭКГ должна быть частью стандартного обследования пациентов с высоким АД для того, чтобы определить ГЛЖ, признаки перегрузки, ишемию и аритмию. ЭхоКГ рекомендуется, если необходимо более точное определение ГЛЖ. С помощью эхокардиографа можно определить геометрические характеристики, в том числе выявить концентрическую гипертрофию как наиболее прогностически неблагоприятную. Диастолическая дисфункция может выявляться с помощью доплеровского исследования.

2. *Кровеносные сосуды.* УЗИ сонных артерий рекомендуется для обнаружения гипертрофии стенки сосудов или бессимптомного атеросклероза. Жесткость крупных артерий, вызывающая изолированную систолическую АГ у лиц пожилого возраста, может быть оценена при определении скорости распространения пульсовой волны. Метод рекомендован к более широкому использованию при наличии уточняющих данных. Низкие значения лодыжечно-плечевого индекса свидетельствуют о значительном поражении периферических артерий.

3. *Почки.* Диагноз повреждения почек, вызванного АГ, базируется на снижении их функции или на повышенном содержании альбумина в моче. С помощью уровня креатинина в сыворотке рассчитывают скорость клубочковой фильтрации (формула MDRD, включающая данные возраста, пола, расы) или клиренс креатинина (формула Кокрофта-Голта с данными веса тела), что должно быть обязательной процедурой. Альбумин в моче измеряется у всех пациентов с помощью экспресс-пробы с использованием полосок. Если экспресс-проба отрицательная, альбуминурия слабой степени (микроальбуминурия) должна быть определена при помощи более чувствительных методов и рассчитано соотношение альбумина к креатинину в моче.

4. *Фундоскопия.* Исследование глазного дна рекомендовано только при тяжелой степени АГ. Слабые ретинальные изменения проявляются по-разному, особенно у пациентов молодого возраста. Кровоизлияния, экссудаты, отек диска зрительного нерва присутствуют только в случае тяжелого течения АГ, их наличие связано с возрастанием СС риска.

5. *Мозг.* Латентные (немые) инфаркты мозга, лакунарные инфаркты, микрокровоизлияния, повреждение белого вещества мозга довольно часто встречаются у больных, страдающих АГ, которые могут быть определены с помощью МРТ или КТ. Низкая доступность и высокая стоимость этих методов препятствуют их широкому использованию. У лиц пожилого возраста с АГ начало ухудшения состояния мозга может быть определено с помощью когнитивных тестов.

В таблице 4 подытожены наличие, прогностические значения и стоимость процедур определения субклинического ПОМ.

(эти признаки указывают на более серьезный риск), ишемии, нарушений проведения, аритмий, в том числе фибрилляции предсердий, которые нередко встречаются у лиц пожилого возраста, страдающих АГ [187]. При АГ показано холтеровское мониторирование ЭКГ, если необходимо обнаружить аритмию или ишемические эпизоды. ЭКГ представляет данные о вариабельности сердечного ритма, которая может происходить при тяжелой форме АГ [72]. Однако отрицательная прогностическая значимость этих нарушений, хотя и была продемонстрирована при сердечной недостаточности и после инфаркта миокарда, их прогностическая роль при АГ остается недоказанной [197-199].

Хотя ЭхоКГ имеет технические ограничения: вариабельность результатов при проведении исследования разными врачами, низкое качество изображения при обследовании полных пациентов, больных с obstructивным заболеванием легких и т. д. Она является более чувствительной, чем ЭКГ, при выявлении ГЛЖ и прогнозировании СС риска, может помочь в более точной стратификации суммарного риска и в выборе правильной стратегии терапии [188, 194, 200].

Корректная оценка включает измерения толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка и конечного диастолического диаметра, а также вычисление массы левого желудочка согласно надлежащим формулам [201]. Отношение между индексом массы левого желудочка и СС риском – постоянная величина, пороговые величины  $125 \text{ г/м}^2$  для мужчин и  $110 \text{ г/м}^2$  для женщин широко используются для консервативных оценок ГЛЖ. Наличие концентрической гипертрофии (соотношение относительной толщины стенки к радиусу  $\geq 0,42$  с увеличенной массой левого желудочка), эксцентрической гипертрофии (увеличенная масса левого желудочка с соотношением стенка/радиус  $< 0,42$ ) и концентрического ремоделирования соотношение стенка/радиус  $\geq 0,42$  при нормальной величине массы левого желудочка) прогнозирует увеличение риска развития СС заболеваний, однако концентрическая гипертрофия, судя по накопленным данным, является состоянием, которое увеличивает риск наиболее значимо [202, 203, 204].

Кроме того, ЭхоКГ считается инструментом оценки систолической функции левого желудочка. Общая фракция изгнания, а также региональные фракции и фракция укорочения были предложены как возможные дополнительные прогностические факторы СС событий [205, 206]. Диастолическое наполнение левого желудочка (оценка так называемой диастолической функции) можно оценить с помощью доплеровской ЭхоКГ при измерении отношения между Е- и А-волнами трансмитрального потока, времени раннего диастолического расслабления и оттока крови из легочных вен в левое предсердие [207]. Полезная информация может быть получена при тканевом доплеровском исследовании латеральной части митрального кольца [208]. Все эти исследования в настоящее время представляют огромный интерес, поскольку признано, что значительное количество (около 50%) случаев сердечной недостаточности объясняется диастолической

дисфункцией, без нарушения или же с незначительным ухудшением систолической функции, и так называемая диастолическая сердечная недостаточность представляет собой угрожающее состояние [209]. Нарушения диастолической функции часто встречаются у лиц с АГ, особенно у больных пожилого возраста с повышенным АД (у одного из четырех пациентов) [210]. Эти нарушения могут происходить при отсутствии изменений систолической функции и даже без ГЛЖ. Имеются данные, что диастолическая дисфункция увеличивает риск фибрилляции предсердий [211]. Более того, в двух исследованиях показано, что диастолическая дисфункция прогнозирует развитие в дальнейшем сердечной недостаточности, она связана с увеличением показателя общей смертности, хотя в другом исследовании установлено, что эта связь не является независимой и обусловлена сопутствующими факторами [206, 212, 213]. Наконец, ЭхоКГ предоставляет информацию о наличии и степени увеличения левого предсердия, которое связано с риском фибрилляции предсердий, СС заболеваний и смерти, а также данные о сегментальных дефектах сокращения стенки левого желудочка вследствие ишемии или предшествующего инфаркта миокарда [214-216].

Другие диагностические кардиальные процедуры, например ядерно-магнитный резонанс, скintiграфия сердца, нагрузочные пробы и коронароангиография применяются при специфических показаниях. Рентгенологическое исследование грудной клетки может быть полезной дополнительной диагностической процедурой при наличии жалоб на одышку или тогда, когда необходимо получить информацию о крупных внутригрудных артериях или о состоянии малого круга кровообращения, но в целом данное исследование грудной клетки уже является устаревшей стандартной процедурой для обнаружения поражений при АГ.

В последние годы повысился интерес к возможности оценки степени кардиального фиброза для увеличения диагностической ценности выявления повышенной массы миокарда левого желудочка. Использовались методы, основанные на способности тканей сердца по-разному отражать ультразвуковые лучи: циклические вариации обратного сигнала могут до некоторой степени отражать снижение сократительных способностей миокарда больше, чем содержащее коллагена, тогда как изменения отражения непосредственно коррелирует с фиброзом, измеренным гистологически [217, 218]. Изучение отраженных сигналов показало, что структура тканей при ГЛЖ может изменяться и медикаменты, которые благоприятно воздействуют на его регресс, отличаются по воздействию на уменьшение степени фиброза [219]. На сегодня самым точным методом оценки структуры кардиальной ткани остается ядерно-магнитный резонанс, но дороговизна исследования не дает возможности сделать эту процедуру широко доступной. Кроме того, проводятся исследования роли циркулирующих маркеров состава коллагеновой ткани, но их содержание только частично обусловлено сердечным происхождением [219].

### 3.6.2 Кровеносные сосуды

Несколько неинвазивных скрининговых тестов могут идентифицировать патологию структуры и функции крупных артерий при АГ. Данные УЗИ сонных артерий с измерением ТИМ или выявлением бляшек показали, что с помощью их можно прогнозировать развитие как инсульта, так и инфаркта миокарда [190-193]. Связь между ТИМ сонных артерий и частотой СС событий прямая и непрерывная, но для общих сонных артерий ТИМ > 0,9 мм может считаться пороговой для констатации существующих нарушений. УЗИ ограничено областью общих сонных артерий (редко встречающееся местоположение атеросклероза) и предназначено, вероятно, только для измерения гипертрофии сосудов, тогда как для оценки степени атеросклеротического поражения требуется проведение исследования бифуркаций и/или внутренних сонных артерий, где бляшки встречаются чаще. Присутствие бляшки можно идентифицировать, если ТИМ > 1,3 или 1,5 мм или очаг утолщения стенки на 0,5 мм или 50% больше в сравнении с близлежащей ТИМ [220-222]. Имеются доказательства того, что у больных АГ без ПОМ, не выявленных при стандартных исследованиях, которым не проводилось лечение, изменения в сонных артериях достаточно распространены, поэтому только с помощью УЗИ можно выявить повреждение сосудов, что позволяет сделать стратификацию риска более точной [194]. Кроме того, о повреждении артерий может свидетельствовать величина лодыжечно-плечевого индекса АД < 0,9, который определяют с помощью непрерывного доплеровского исследования или обычного сфигмоманометра. Низкое значение лодыжечно-плечевого индекса свидетельствует о поражении периферических артерий и о развитии атеросклерозе, тогда как утолщение комплекса ТИМ в сонных артериях обнаруживает более ранние изменения [56, 220]. Таким образом, уменьшение лодыжечно-плечевого индекса ассоциируется с развитием стенокардии, инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности, инсульта, необходимостью в операции коронарного шунтирования, хирургией сонных и периферических артерий, а у пациентов с множественными сосудистыми поражениями это является дополнительным фактором риска [15, 223-226, 227].

За прошедшие 10 лет накоплено большое количество данных о клинической значимости оценки жесткости крупных артерий и феномена отражения волны, которые считаются наиболее важными определяющими патофизиологическими факторами при изолированной систолической АГ и повышении пульсового АД [228]. Измерение жесткости стенки артерий методом определения диаметра сосудов в сопоставлении с изменением АД является сложной процедурой, которая не подходит для стандартного клинического использования. С другой стороны, измерение скорости распространения пульсовой волны бедренной артерии позволяет выполнить полную неинвазивную оценку жесткости артерий, которая считается точной и простой в осуществлении процедурой, поэтому может рассматриваться как потенциально диагностическая [28]. Результаты этого исследования могут иметь независимое предсказывающее

значение для прогноза общей смертности, СС заболеваемости, коронарных событий и инсультов у больных неосложненной эссенциальной АГ [54, 55, 229, 230]. Хотя связь между жесткостью аорты и частотой развития осложнений остается непрерывной при всех значениях, однако пороговая величина > 12 м/с может считаться надежным критерием для выявления значимых изменений функции аорты у лиц среднего возраста, страдающих АГ. Более широкое клиническое использование метода определения скорости пульсовой волны и измерений индекса аугментации поможет уточнить возможности в оценке поражения артерий, но в настоящий момент пригодность этих методов ограничена использованием преимущественно в исследовательских центрах.

Как показано в таблице 4, некоторые методы выявления поражения сосудов органа не могут широко использоваться в клинической практике по ряду причин. Увеличение отношения просвета сосуда к стенке в небольших артериях может быть изучено в подкожных тканях, полученных посредством биопсии мышц ягодичной области. Эти исследования выявляют ранние изменения при СД и АГ и имеют значение для прогноза СС заболеваемости и смертности, но инвазивность метода делает его неподходящим для широкого использования [231-234, 235]. Накопление кальция в коронарных сосудах, по данным КТ сердца высокого разрешения также может использоваться для прогнозирования СС заболеваний, но ограниченная доступность и высокая стоимость оборудования создают серьезные препятствия для его использования [236].

Эндотелиальная дисфункция считается маркером прогноза при некоторых СС заболеваниях, хотя доказательная база по АГ остается довольно скудной [237, 238, 239]. К тому же методы, необходимые для исследования эндотелиальной ответной реакции на различные стимулы, являются инвазивными либо трудоемкими и занимают много времени. Наконец, методы до сих пор не стандартизированы и нет никакой уверенности в том, являются ли значения оценки эндотелиальной функции в одном органе репрезентативными для сосудов другой локализации, поэтому в настоящее время при стандартном клиническом обследовании больного АГ проведение оценки состояния эндотелиальной функции считается нецелесообразным. Однако обещающими остаются продолжающиеся исследования циркулирующих маркеров эндотелиальной активности, а также эндотелиальных клеток-предшественников, очевидно, в будущем могут стать доступными более простые методы оценки или определения маркеров эндотелиальной дисфункции или повреждения [240]. Это будет способствовать изучению их прогностической значимости в исследованиях большего масштаба и внедрению данных методов для широкого клинического использования.

### 3.6.3 Почки

Диагноз АГ, вызванной повреждением почек, должен основываться на выявлении снижения функции почек и/или обнаружения повышения выделения альбумина с мочой [241]. Почечная недостаточность на сегодняшний день классифицируется согласно

показателю клубочковой фильтрации, которая вычисляется по сокращенной формуле MDRD с учетом возраста, пола, расы и креатинина сыворотки [52]. Значения рассчитанного уровня скорости клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> указывают на 3-ю стадию хронического поражения почек, тогда как значения ниже 30 и 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – на 4-ю и 5-ю стадии соответственно [242]. С помощью формулы Кокрофта-Голта оценивается клиренс креатинина, он базируется на показателях возраста, пола, веса тела и определении креатинина сыворотки [51]. Формула хорошо работает при значениях  $> 60$  мл/мин, но может завышать уровень клиренса креатинина при хроническом поражении почек от 3-й до 5-й стадии [242]. Обе формулы помогают обнаружить даже незначительное нарушение функции почек вопреки значениям креатинина сыворотки, которые находятся в пределах нормы [242]. Повышение сывороточного уровня цистатина С также может свидетельствовать о снижении скорости клубочковой фильтрации и увеличении СС риска [243].

Небольшое увеличение креатинина в сыворотке (вплоть до 20%) происходит при назначении или усилении антигипертензивной терапии, но такое увеличение не следует расценивать как признак нарастающего ухудшения функции почек. У пациентов с АГ, которым не проводилось лечение, часто встречается гиперурикемия (особенно при преэклампсии), ее наличие также коррелирует со снижением почечного кровотока и наличием нефросклероза [244].

Возросшая концентрация креатинина в сыворотке или низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации (или клиренса креатинина) указывают на снижение клубочковой фильтрации, возросший уровень альбумина или белка в моче – на нарушение барьера в клубочках. Микроальбуминурия (табл. 3) может свидетельствовать о выраженной диабетической нефропатии при СД как 1-го, так и 2-го типа, наличие протеинурии – на существование паренхиматозного повреждения почек [245, 246]. У больных АГ как с СД, так и без него доказано, что микроальбуминурия даже ниже пороговых значений в настоящее время считается предвестником СС осложнений [178-186, 247, 248]. В ряде исследований показано, что эта зависимость микроальбуминурии с СС, но не СС смертностью, имеет непрерывный характер, как и зависимость между смертностью и соотношением протеин/креатинин в моче  $\geq 3,9$  мг/г у мужчин и 7,5 мг/г у женщин [185, 186]. Поэтому используемый термин «микроальбуминурия» может вводить в заблуждение (он предполагает незначительное повреждение) и теоретически должен быть заменен на «слабо выраженная альбуминурия» [248]. Микроальбуминурию измеряют в пробах мочи (собранных за 24 часа, образцы ночной мочи не очень подходят вследствие погрешности при их сборе) как саму по себе, так и в отношении к концентрации креатинина в моче [242]. Классические тест-полоски определяют альбуминурию свыше 300 мг/г креатинина, специальные экспресс-пробы для определения микроальбуминурии устанавливают уровень альбумина свыше 30 мг/г креатинина.

В настоящее время исследуются более чувствительные экспресс-пробы для низшего диапазона альбуминурии.

Нарушения функции почек у больного АГ, которые проявляются любым из отклонений, упомянутых выше, достаточно частые и представляют очень сильный негативный прогностический фактор развития СС осложненной и смерти даже у пациентов, которым было проведено лечение [179, 249-253]. Поэтому следует оценивать уровень клубочковой фильтрации, а также наличие белка в моче (измеренное экспресс-пробой) у всех пациентов с АГ. У лиц с негативной экспресс-пробой на тест-полосках слабо выраженная альбуминурия может быть определена путем использования любых других утвержденных методов не менее двух раз. Кроме того, следует определять соотношение содержания альбумина и креатинина в моче, не забывая при этом, что для нормальных значений существуют половые различия.

### 3.6.4 Фундоскопия

По сравнению с 30-ми годами ХХ века, когда Keith, Wagener и Barker разделили ретинальные изменения, связанные с АГ, на четыре стадии [254], сегодня крайне редко можно наблюдать пациентов с тяжелой формой АГ в самом начале заболевания, которые имеют кровоизлияния и выпоты (3-я стадия), а также отек зрительного нерва (4-я стадия). Наоборот, сегодня намного чаще встречается 1-я (сужение артерий либо фокальное, либо генерализованное) и 2-я (артериовенозное защемление) стадии ретинальных изменений, при этом отсутствуют маркеры ПОМ с доказанной клинической значимостью (ГЛЖ, бляшки в сонных артериях, микроальбуминурия) [255]. Значимость этих более мягких степеней ретинопатии, выявленных при исследовании глазного дна как прогностических факторов, остается сомнительной [255-257]. Это объясняется тем, что такие изменения, по-видимому, являются в значительной степени неспецифическими изменениями артерий, за исключением, возможно, пациентов молодого возраста, у которых любые отклонения от нормальной сетчатки должны быть предметом медицинского вмешательства. В противоположность этому 3-я и 4-я стадии ретинальных изменений связаны с повышенным риском развития СС событий [258, 259]. В последние годы разработаны более селективные методы для объективного исследования повреждения глазного дна при АГ [260]. Например, можно проанализировать оцифрованные фотографии сетчатки с использованием полуавтоматической программы для определения количества геометрических и топологических свойств артериолярного и венозного дерева. Этот метод позволяет выявить связанные с АГ топологические изменения сосудистой сети сетчатки, на основании этого метода выявлено, что артериолярное и веноулярное сужение может предшествовать развитию АГ [261, 262, 263]. Однако использование этого метода ограничено научными исследованиями.

### 3.6.5 Мозг

У пациентов, которые перенесли инсульт, методы визуализации позволяют уточнить наличие, природу и расположение повреждения [264, 265]. Краниальная КТ

является стандартной процедурой для постановки диагноза инсульта, но для немедленного распознавания внутрисердечного кровотечения КТ в настоящее время успешно заменяется методом МРТ. Диффузионно-взвешенная МРТ идентифицирует ишемическое повреждение в пределах нескольких минут после закупорки артерии. При обнаружении латентных инфарктов мозга, большинство которых небольшие и расположены в глубине (лакунарные инфаркты), МРТ намного превосходит КТ, особенно при использовании технологии FLAIR. В нескольких исследованиях показано, что определяемые с помощью МРТ небольшие латентные инфаркты мозга, микрокровоизлияния и повреждения белого вещества – не редкий феномен в общей популяции, их распространенность увеличивается с возрастом и при наличии АГ, что связано с возрастанием риска возникновения инсульта, когнитивных расстройств и деменции [266, 267-269]. Низкая доступность и большая стоимость этого метода не позволяют широко использовать МРТ у всех лиц пожилого возраста, страдающих АГ. Всем больным АГ с нарушением неврологического статуса, особенно потерей памяти, следует проводить МРТ для выявления латентных инфарктов мозга. Поскольку когнитивные нарушения у больных пожилого возраста частично обусловлены АГ [270-272], при клинической оценке таких пациентов необходимо проводить тесты, оценивающие когнитивную функцию.

#### 4. Обоснование терапевтического лечения АГ

##### 4.1 Введение

Рекомендациям по лечению АГ в данном разделе предшествуют некоторые замечания об обоснованности имеющихся доказательств пользы, связанной с антигипертензивным лечением, а также об относительных преимуществах использования различных классов лекарственных препаратов. Бесспорным остается факт, что крупные рандомизированные исследования (трайлы), оценивающие частоту развития фатальных и нефатальных событий, представляют наиболее обоснованные доказательства. Однако следует признать, что и они имеют свои ограничения [3, 273, 274].

Эти ограничения включают необходимость отбора пациентов пожилого возраста либо других больных с высоким риском, чтобы максимально увеличить количество событий для большей достоверности исследования. Это приводит к тому, что молодые пациенты без осложнений и с более низким риском включаются в исследования реже. Такой механизм отбора, к сожалению, приводит к тому, что о результатах лечения большей подгруппы пациентов с АГ имеется незначительная информация. Более того, схемы лечения пациентов в трайлах часто отклоняются от обычной клинической практики, поскольку в начале исследования медикаменты распределяются методом рандомизации, их больные продолжают принимать даже в отсутствие понижающего воздействия на АД, в то время как на практике врачи обычно отменяют неэффективные лекарства. Поэтому в исследованиях, в отличие от практики, польза от назначаемых медикаментов ослабляется ее отсутствием у лиц, у которых не отмечалось улучшение на назначениях.

Самое главное ограничение – короткая продолжительность исследования (в большинстве случаев от 4 до 5 лет), тогда как ожидаемая продолжительность жизни, и, следовательно, необходимость продолжительности лечения у пациентов среднего возраста с АГ составляет 20-30 лет. Недавно после окончания исследований изучались продолжительные терапевтические эффекты, а также отличия в пользу назначения различных классов препаратов [275, 276]. Однако такое наблюдение может проводиться только неконтролируемым способом, что ограничивает ценность результатов.

Дополнительный подход к оценке пользы лечения – использование промежуточных конечных точек, таких как субклинические ПОМ. Данные исследований, использующих такие конечные точки, не имеют такого значения, как те, что основаны на жестких конечных точках (фатальный или нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, СС или общая смертность). Большое количество данных свидетельствует о том, что некоторые параметры субклинического ПОМ имеют важное прогностическое значение для развития последующих фатальных и нефатальных событий, и изменения в протеинурии и ГЛЖ, по данным ЭхоКГ или ЭКГ, вызванные лечением, связаны с сокращением числа жестких конечных точек (разделы 3.6 и 4.5). Эти факты, а также простое понимание, что осложнения не могут возникать в здоровой СС системе, им всегда должны предшествовать изменения в структуре или функции органов, делает этот подход ценным для анализа информации, полученной в результате исследований, где в качестве конечных точек использовали ПОМ. Аналогично ценный подход, расширяющий базы данных о пользе лечения в течение более длительного времени, основан на использовании в качестве конечной точки числа новых случаев возникновения или ухудшения заболеваний с неблагоприятным прогнозом, таких как СД, нарушение метаболизма, терминальная стадия заболевания почек. Последняя связана с резким увеличением СС риска и действительно была использована в качестве конечной точки в нескольких исследованиях [186, 277]. Впервые выявленный СД также используется в качестве промежуточной конечной точки, его прогностическое значение будет обсуждено в разделе 4.5.5.

Наконец, вся информация, представленная в метаанализах, рассматривалась в Рекомендациях с должным вниманием, хотя считается, что они представляют доказательства не обязательно высокого уровня. Действительно, метаанализы имеют большую статистическую значимость по сравнению с отдельными исследованиями и могут быть полезны для оценки эффективности лечения в целом, но они имеют ограничения. По определению, они являются ретроспективными анализами, выбор включаемых исследований в них часто произвольный, включаемые исследования не гомогенны и имеют отличия, которые не всегда подходят для статистической оценки. Поэтому данные метаанализов рассматривались под критическим углом как основанные на других источниках информации.

#### 4.2 Исследования, сравнивающие активное лечение и плацебо

Проведено значительное число рандомизированных контролируемых плацебо исследований, цель которых определить пользу от снижения АД, и они показали абсолютно четкие результаты [278-291]. Данные исследований включены в метаанализы, которые основаны на впечатляющем количестве вовлеченных пациентов [10, 292-299]. Их результаты могут быть суммированы следующим образом.

1. Антигипертензивное лечение приводит к значительному сокращению СС заболеваемости и смертности, в то же время менее значимо влияет на смертность от всех причин.

2. Польза от лечения наблюдается у пациентов старших возрастных групп, в том числе у больных изолированной систолической АГ.

3. Как у мужчин, так и у женщин эквивалентно уменьшается СС риск, лечение благоприятно воздействует на представителей белой, желтой и черной рас, что подтверждает его пользу для различных этнических групп.

4. Анализ влияния антигипертензивной терапии на частоту возникновения специфических осложнений показал, что в наибольшей степени снижается риск развития фатального и нефатального инсультов (около 30-40%), степень снижения коронарных осложнений была несколько меньше (20%). Наконец, лечение значительно сокращает число случаев сердечной недостаточности.

Метаанализы контролируемых плацебо исследований выборочно обращались к оценке эффективности лечения различными препаратами, хотя такие сравнения затруднительны вследствие различия в степени снижения АД при активном лечении и плацебо в различных исследованиях. Однако суммарные результаты показывают благоприятное воздействие на СС заболевания и смертность, а также на специфические осложнения, когда в качестве стартового лечения назначался тиазидный диуретик или  $\beta$ -блокатор. Благоприятный эффект отмечался и в тех исследованиях, когда лечение начиналось с назначения блокатора кальциевых каналов или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [292, 293].

Эффект снижения АД сделал этически неприемлемым выполнение контролируемых плацебо исследований в соответствии с предыдущим дизайном, то есть при наличии группы плацебо, которая не получала лечения. По этой причине в новых исследованиях препараты сравнивали с плацебо в группах пациентов, принимавших другие антигипертензивные препараты. Это обеспечило дополнительные доказательства благоприятного воздействия различных антигипертензивных средств. Польза от лечения может быть существенна, даже если дополнительное снижение АД небольшое, а исходное АД находится ниже традиционного порогового значения, определяющего АГ. В исследовании HOPE у больных, имеющих высокий СС риск (в большинстве случаев вследствие перенесенного инфаркта миокарда), получавших многокомпонентное медикаментозное лечение, применение рамиприла вызвало умеренное снижение АД (САД – около 3 мм рт. ст.) и привело

к выраженному сокращению (на 22%) случаев СС событий в сравнении с группой плацебо [300]. В исследовании FEVER антагонист кальция фелодипин сравнивали с плацебо у больных АГ умеренного риска, АД которых стало ниже 160/90 мм рт. ст. на фоне базисной терапии [301]. В группе фелодипина, в которой АД уменьшилось немного больше, чем в группе плацебо (на 3,5/1,5 мм рт. ст.), частота случаев всех СС конечных точек снизилась значительно – до 28%. В исследовании EUROPA [302] у больных с ишемической болезнью сердца (получавших многокомпонентное базисное лечение) снижение АД (на 5/2 мм рт. ст.) вследствие приема иАПФ (периндоприла с возможным добавлением индапамида) сопровождалось благоприятными СС эффектами в сравнении с группой плацебо независимо от исходного значения АД. В исследовании ACTION у пациентов со стенокардией умеренное снижение АД вследствие приема медленно высвобождающегося нифедипина достоверно уменьшало количество СС событий в сравнении с группой плацебо, хотя это наблюдалось только в подгруппе пациентов, которые имели АГ [303, 304]. Уменьшение частоты возникновения СС осложнений наблюдалось и в исследовании CAMELOT, при добавлении амлодипина коронарным больным, которым было проведено лечение, исходно снижалось АД на несколько мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо [305]. При этом неожиданными стали результаты другого исследования у больных ишемической болезнью сердца, в котором иАПФ сравнивали с плацебо, подобные результаты в разнице уровней АД не показали никаких преимуществ такого лечения [306].

При изучении нового класса препаратов – антагонистов рецепторов ангиотензина II – в исследовании SCOPE больным старше 70 лет с АГ назначали кандесартан на фоне диуретика, что привело к умеренному дополнительному снижению АД по сравнению с группой плацебо, в которой на фоне диуретика добавляли стандартную терапию (разница составила 3,2/1,6 мм рт. ст.), достоверно сократился риск нефатального инсульта [307]. В исследованиях RENAAL и IDNT у больных АГ с сопутствующим СД 2-го типа и нефропатией дополнительное назначение антагонистов рецепторов ангиотензина лозартана и ирбесартана на фоне комбинированной антигипертензивной терапии замедлило развитие поражения почек (первичная конечная точка), но не показало достоверного благоприятного влияния на большинство вторичных СС конечных точек, оценка которых не была основной целью исследования [308, 309]. Когда эти два исследования были сведены в метаанализе, в группе лечения антагонистом рецепторов ангиотензина было обнаружено существенное уменьшение СС заболеваемости [310]. Таким образом, можно заключить, что антагонисты рецепторов ангиотензина также приносят пользу в снижении АД.

#### 4.3 Исследования, сравнивающие более и менее интенсивное снижение АД

Большинство доступной информации по этому вопросу основывается на результатах крупнейшего исследования HOT [311]. Однако есть и дополнительные данные,

полученные в меньших исследованиях, преимущественно у пациентов с СД. Данные пяти исследований, включавших около 22 тыс. пациентов, вошли в метаанализ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists (BPLTT) и показали достоверную пользу более интенсивного снижения АД по снижению частоты развития инсульта и основных СС осложнений особенно у больных СД [292, 296]. Дополнительная информация получена также из анализа последних контролируемых плацебо исследований (см. выше), в которых группа плацебо часто получала менее интенсивную антигипертензивную терапию. Наконец, некоторые косвенные данные могут быть взяты из таких исследований, как HDFP, в котором сравнивали режимы активного лечения различной интенсивности и степень снижения АД, которая в группах лечения была неодинаковой [312]. Результат всех исследований был один: большее снижение АД сопровождается, как минимум, тенденцией к уменьшению количества инсультов (раздел 4.4).

#### 4.4 Исследования, сравнивающие группы активного лечения

После публикации Рекомендаций ESH/ESC в 2003 г. при сотрудничестве с BPLTT опубликован крупный метаанализ исследований, сравнивающих группы активного лечения [220, 222, 313-327, 292]. Мы взяли этот метаанализ как основу для дальнейшего обсуждения. Кроме того, мы изучили результаты новых исследований, не включенных в этот метаанализ, критически рассмотрели некоторые проблемы, свойственные многим из этих исследований, а также различным видам анализов [328, 329].

Действительно, эти исследования обеспечивают важную информацию об относительной эффективности различных классов антигипертензивных препаратов, но их прямая интерпретация часто трудна из-за невозможности достичь сопоставимых значений АД в группах с различным лечением. По общему признанию, разница в АД обычно небольшая, но даже она может сопровождаться большими отличиями в результатах, поскольку статистическая корректировка не является достаточно надежным способом в перекрытии неудачи в соответствии с требованиями протокола [273, 274]. Метарегрессионный анализ может обеспечить информацию, которая принимает во внимание отличия в эффективности воздействия на АД, если учитывается тот факт, что гомогенность исследований, входящих в метарегрессию, должна быть даже ниже гомогенности в классических метаанализах. Наконец, исследования, сравнивающие различные препараты, фактически сравнивают режимы лечения, в которых только на начальном этапе используются оговоренные препараты, поскольку большинство рандомизированных пациентов переходят потом на комбинированную терапию, заканчивая исследование, применяют средства, равным образом распределенные между группами сравнения.

##### 4.4.1 Антагонисты кальция в сравнении с тиазидными диуретиками и β-блокаторами

Последний метаанализ девяти исследований, сравнивающих антагонисты кальция со стандартными препаратами, включал данные, основанные на наблюдении

более 68 тыс. пациентов [292]. Для снижения уровня АД, который был одинаковым или только незначительно различался между группами, вероятность успешного исхода, выражающая возможное преимущество антагонистов кальция перед стандартными препаратами, была близка к единице и не достоверна для показателей общей и СС смертности, всех СС событий и инфаркта миокарда. Терапия антагонистами кальция приводила к немного лучшей защите от инсульта, но они показали меньшую способность в сравнении со стандартной терапией в защите от сердечной недостаточности. Результаты были сходными при проведении отдельного анализа больных с СД и без него [296]. Данные исследования ASCOT добавили новую информацию относительно эффективности лечения антагонистом кальция (амлодипином) по сравнению со стандартными препаратами [330]. Исследование INVEST, не включенное в метаанализ, также показало одинаковую частоту СС событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, в лечении которых использовали антагонист кальция (верапамил, часто в сочетании с иАПФ) или β-блокатор (атенолол, часто в сочетании с диуретиком) [331]. Лечение на основе амлодипина привело к немного большему снижению АД, которое сопровождалось достоверным уменьшением смертности вследствие инсультов, СС событий и всех причин. Как и в большинстве исследований, основная часть пациентов ASCOT получала комбинированную терапию (антагонист кальция с иАПФ в сравнении с β-блокатором, дополненным тиазидным диуретиком).

##### 4.4.2 Ингибиторы АПФ в сравнении с тиазидными диуретиками и β-блокаторами

База метаанализа BPLTT сравнения эффективности иАПФ с тиазидными диуретиками и β-блокаторами основана на результатах шести рандомизированных исследований, в которые были включены около 47 тыс. пациентов [292]. Значения относительного риска эффективности иАПФ в сравнении со стандартным лечением были очень близки к единице и не были достоверно значимыми для общей и СС смертности, всех СС и коронарных событий. Однако выявлены положительные тенденции, хотя и недостоверные, протекторного действия иАПФ в отношении инсульта и сердечной недостаточности. Анализ, в котором оценены результаты лечения пациентов как с СД, так и без него, также показал отсутствие различий в эффективности лечения для общей смертности и частоты развития СС событий [296].

Следует упомянуть, что исследования, сравнивающие иАПФ с диуретиками, не всегда показывали полностью согласующиеся результаты. Во втором австралийском исследовании АД ANBP-2 больные АГ, рандомизированные в группу иАПФ, имели меньшее количество СС событий в сравнении с теми, кто принимал тиазидные диуретики [327]. Хотя разница была небольшой и достоверной только у пациентов мужского пола и только при включении в анализ повторных событий. В исследовании ALLHAT, наоборот, у больных АГ, получавших диуретик хлорталидон, отмечено одинаковое снижение частоты коронарных событий (первичная конечная

точка) в сравнении с теми, кто принимал иАПФ лизиноприл, но частота сердечной недостаточности и инсульта были значительно ниже в группе пациентов, получавших диуретик, в которой также выявлено большее снижение АД [322].

#### 4.4.3 Ингибиторы АПФ в сравнении с антагонистами кальция

Сравнение этих двух классов препаратов, выполненное в метаанализе VPLTT, основано на анализе почти 26 тыс. пациентов, вовлеченных в шесть исследований [292]. Результаты показали, что отношение пользы от этих двух режимов было близко к единице и, таким образом, не выявлено достоверной разницы в эффективности предупреждения всех коронарных событий, СС и общей смертности, а также осложнений ишемической болезни сердца. С другой стороны, защита в отношении инсульта была более эффективной при лечении антагонистами кальция, в то время как защита против сердечной недостаточности была лучше при использовании иАПФ.

#### 4.4.4 Антагонисты рецепторов ангиотензина в сравнении с другими препаратами

Эффективность антагонистов рецепторов ангиотензина с другими антигипертензивными препаратами сравнивали в пяти исследованиях. Использование различных групп препаратов для сравнения затруднило проведение этого метаанализа. В исследовании LIFE у более 9 тыс. больных АГ с ГЛЖ, по данным ЭКГ, уровень АД в среднем снизился в одинаковой степени, как и в группах, где лечение начиналось либо лозартаном, либо  $\beta$ -блокатором атенололом [332]. После 5-летнего периода последующего наблюдения у пациентов, принимавших лозартан, было отмечено достоверное снижение СС событий на 13% (первичная конечная точка) без различий в частоте возникновения инфаркта миокарда, но с 25% разницей в количестве развившихся инсультов. Достоверное сокращение нефатальных инсультов (хотя это не было первичной конечной точкой) также отмечалось у пациентов пожилого возраста в исследовании SCOPE, где в группе кандесартана АД снизилось несколько больше, чем в группе плацебо с обычным лечением [307]. В исследовании MOSES, которое включало 1 500 больных АГ с предшествующим цереброваскулярным событием, сравнивали лечение, начатое либо эпросартаном, либо антагонистом кальция нитрендипином [333]. В течение последующего наблюдения, в среднем 2,5 года, при одинаковом снижении АД СС события развивались значительно реже у пациентов, принимавших эпросартан, тогда как снижение частоты инсультов выявлялось только в анализе, в котором учитывалось развитие повторных инсультов у одного и того же пациента. В исследовании JKEY HEART с участием более 3 тыс. больных АГ с высоким риском вследствие сопутствующих ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, СД или множественных факторов риска японской популяции добавление валсартана снизило уровень АД с 139/81 до 132/78 мм рт. ст. [334]. После 3-х летнего постоянного лечения отмечено

уменьшение количества инсультов (на 40%) в сравнении с группой, в которой значения АД (132/78 мм рт. ст.) были достигнуты с помощью назначения не антагонистов рецепторов ангиотензина, а других препаратов. Наконец, в исследовании VALUE, которое включало более 15 тыс. пациентов с АГ и имеющих высокий риск, больные были рандомизированы на две группы: принимавшие валсартан либо антагонист кальция амлодипин [335]. После 5-летнего последующего наблюдения у пациентов, принимавших амлодипин, уровень АД был несколько ниже, чем у больных, получавших валсартан. Количество сердечных событий и смерти (первичная конечная точка) значимо не различалось между группами, однако отмечены достоверное уменьшение случаев инфаркта миокарда и тенденция к уменьшению количества инсультов в группе амлодипина. С другой стороны, снижение риска развития сердечной недостаточности имело тенденцию в пользу валсартана. Данные этих исследований показали, что эффект антагонистов рецепторов ангиотензина для предотвращения развития сердечной недостаточности более выражен у пациентов с СД, однако количество наблюдений остается пока небольшим [296].

Недавно была сделана попытка доказать, что антагонисты рецепторов ангиотензина имеют меньший протекторный эффект от инфаркта миокарда, чем другие антигипертензивные препараты [336]. Однако всесторонние метаанализы эти данные не подтвердили, а показали, что частота возникновения инфаркта миокарда была одинаковой и при лечении другими препаратами [337, 338]. Прямые сравнения суммарного и специфического протекторного эффекта антагонистов рецепторов ангиотензина и иАПФ (то есть классов, специфически блокирующих неблагоприятные СС воздействия ренин-ангиотензиновой системы) при АГ остаются пока недоступными, поэтому крайне важными будут результаты продолжающегося крупномасштабного исследования, включающего как гипертензивных, так и нормотензивных пациентов с высоким риском, рандомизированных в группы рамиприла или телмисартана (ONTARGET) [339]. Сравнительные рандомизированные исследования пациентов с сердечной недостаточностью или после инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка не выявили никаких значимых отличий в количестве инсультов, основных коронарных событий и сердечной недостаточности у пациентов, принимавших либо иАПФ, либо антагонисты рецепторов ангиотензина [340-342]. Недавний анализ VPLTT с использованием метода метарегрессии показал, что антагонисты рецепторов ангиотензина имеют тот же самый зависящий от АД благоприятный эффект на коронарные события, как и иАПФ, хотя последние могут иметь незначительный дополнительный эффект, не зависящий от влияния на АД [329].

#### 4.4.5 Исследования $\beta$ -блокаторов

Сомнения в пользе  $\beta$ -блокаторов в сравнении с другими антигипертензивными препаратами стали обсуждать в связи с результатами двух крупных рандомизированных исследований – LIFE и ASCOT [330, 332]. Они показали превосходство антагониста рецепторов

ангиотензина и, соответственно, антагониста кальция перед терапией, начатой с  $\beta$ -блокаторов, с акцентом на частоту инсульта (LIFE) или инсульта и смертности (ASCOT). Результаты этих двух больших исследований сильно повлияли на данные последнего метаанализа, в результате которого было установлено, что стартовая терапия  $\beta$ -блокаторами уступает другим препаратам в предотвращении инсульта, но не инфаркта миокарда и снижения смертности [343]. На основании метаанализа NICE Национальный институт клинического мастерства (Великобритания) рекомендовал использование  $\beta$ -блокаторов только в качестве четвертой линии антигипертензивных препаратов [344]. Это заключение следует принимать осторожно, с критической точки зрения. Исследования LIFE и ASCOT охарактеризованы как проекты, заключающие в себе раннее использование комбинированной терапии таким образом, что преобладающее число пациентов, рандомизированных для лечения  $\beta$ -блокатором, фактически получали комбинацию  $\beta$ -блокатора и тиазидного диуретика. Подобную комбинацию часто использовали в группе лечения хлорталидомом в исследовании ALLHAT, в котором не удалось подтвердить более низкую эффективность этой комбинации даже в плане предотвращения инсульта [322]. В исследовании INVEST стратегия лечения, основанная на исходном применении  $\beta$ -блокаторов, после чего большинство пациентов получали в дополнение тиазидный диуретик, показала, что количество всех СС и специфических осложнений было сходным с таковыми в группе, где лечение начиналось с антагониста кальция верапамила, а затем был добавлен иАПФ трандолаприл [331]. Наконец, недавний метаанализ показал, что в сравнении с плацебо терапия, в основе которой был  $\beta$ -блокатор, действительно значительно сократила количество инсультов [297]. Это свидетельствует о том, что частично меньшая эффективность комбинации  $\beta$ -блокатора с тиазидом, о которой сообщалось в исследовании ASCOT, возможно, зависела от меньшего снижения АД, особенно центрального, наблюдаемое в этом исследовании при использовании данных режимов лечения [166, 330].

Тем не менее длительное применение комбинации  $\beta$ -блокатора с тиазидом бесспорно связано с развитием метаболических расстройств и появлением новых случаев СД (раздел 4.5.5), и, возможно, она имеет специфические противопоказания у пациентов, склонных к диабету. Так или иначе, вышеуказанные метаанализы исследований, где лечение начиналось с  $\beta$ -блокаторов, хорошо иллюстрируют сложности, характерные для многих последних исследований, в которых применение комбинированной терапии препятствует выяснению наличия пользы или вреда от ее индивидуальных компонентов [297, 343].

#### 4.4.6 Заключение

Сравнительные рандомизированные исследования показывают, что при одинаковом снижении АД различия в СС заболеваемости и смертности между различными классами препаратов небольшие, и этот факт подкрепляет вывод о том, что их преимущество в значительной степени зависит от снижения АД как такового. В нескольких исследованиях не удалось достичь снижения АД

до одинакового уровня в сравниваемых группах активного лечения, поэтому данные были проанализированы с помощью метода метарегрессии, при котором принимаются во внимание эти различия при достигнутом АД. Несмотря на некоторые ограничения этого подхода, о которых было сказано выше, все последние данные анализа с помощью метода метарегрессии подчеркивают важную роль снижения АД для профилактики всех, за исключением сердечной недостаточности, специфических осложнений: при снижении САД на 10 мм рт. ст. независимо от используемого препарата частота развития инсультов и коронарных событий значительно снижалась [328, 329]. Эти анализы с использованием метарегрессии также свидетельствуют о том, что некоторые антигипертензивные препараты могут иметь специфические благоприятные эффекты, которые не зависят от снижения АД (снижение частоты осложнений при отсутствии разницы в уровне АД): антагонисты кальция – на инсульт, иАПФ – на коронарные события. Такой эффект является значительно более слабым (5-10%) по сравнению с доминирующим протекторным эффектом вследствие снижения АД. С другой стороны, отдельные исследования и их метаанализы в целом согласуются в вопросе меньшей защиты антагонистов кальция в сравнении с диуретиками/ $\beta$ -блокаторами, иАПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина в предотвращении новых случаев сердечной недостаточности независимо от возможных отличий в показателях АД между группами [292, 296]. Было отмечено, что диагностика новых случаев сердечной недостаточности часто затруднительна и при применении антагонистов кальция диагноз может быть ложным вследствие отека лодыжки из-за вазодилатации. Более того, препараты типа диуретиков могут не предотвращать развитие сердечной недостаточности, а только маскировать ее симптомы [3, 345, 346]. Последние исследования, например VALUE, в котором учитывали частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в качестве конечной точки, предоставляют более убедительные доказательства недостаточного протективного воздействия антагонистов кальция в сравнении с антагонистами рецепторов ангиотензина относительно появления этого клинического осложнения [335]. Есть все основания предполагать, что в предотвращении развития сердечной недостаточности могут иметь прямое значение гуморальные эффекты, на которые различные антигипертензивные агенты влияют по-разному. Но даже при этих обстоятельствах снижение АД, вероятно, остается наиболее важным, поскольку у коронарных пациентов с АГ в исследовании ACTION, принимавшей медленно высвобождающийся нифедипин, снижение АД на 14,6/7,6 мм рт. ст. ассоциировалось с 38% снижением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности по сравнению с группой плацебо [304].

*Продолжение читайте в следующем номере.  
Перевод материала осуществлен при поддержке  
Комитета по образованию Украинской ассоциации кардиологов.*

# РаміГЕКСАЛ® КОМПОЗИТУМ

»»» ПЕРША «««

*фіксована комбінація  
раміприлу в Україні*



✓ Антигіпертензивний засіб тривалої дії.

 **SANDOZ**

*Здоров'я на першому місці.*

Представництво в Україні: 03056, м. Київ, вул. Борщагівська, 145. Тел.: (044) 495 29 43

Реєстраційне посвідчення РП №UA/4259/01/01, UA/4259/01/02

# Неиспользованные возможности профилактики мозгового инсульта

**Ц**ереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) занимают 2-3-е место в структуре заболеваемости и смертности во всем мире, распространенность их постоянно возрастает. В 2004 году Всемирная организация здравоохранения констатировала факт, что мозговой инсульт (МИ) является глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения мира. Актуальна эта проблема и для Украины, в которой, по данным официальной статистики Министерства здравоохранения, зарегистрировано более 3 млн пациентов с различными формами ЦВЗ, ежегодно у 100-120 тыс. жителей страны развивается инсульт впервые, у 25-28% из них – повторно.

Решающее значение в снижении уровня смертности и инвалидизации населения вследствие МИ принадлежит первичной и вторичной профилактике, которые заключаются в превентивном лечении бессимптомных больных с выраженными факторами риска развития инсульта и активном снижении риска повторного инсульта у лиц, перенесших МИ.

Ключевыми факторами риска развития МИ признаются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет (СД), болезни сердца, курение, злоупотребление алкоголем и др. Эти факторы, а также их сочетания отмечаются практически у всех пациентов с ЦВЗ. Воздействуя на перечисленные факторы, можно значительно уменьшить частоту сосудистых заболеваний головного мозга, что доказано в многочисленных исследованиях. Так, снижение диастолического артериального давления (АД) на 5-6 мм рт. ст. уменьшает риск развития МИ на 42%, в целом АД – на 10%, инсульта – на 30%. Имеется достаточное количество данных о том, что болезни сердца, СД, курение, злоупотребление алкоголем повышают частоту развития МИ. В то же время относительно гиперхолестеринемии как фактора развития ЦВЗ долгое время вопрос оставался спорным. Только в последнее время появились убедительные данные, свидетельствующие о том, что коррекция дислипидемии снижает частоту развития ишемического инсульта (ИИ).

Давно известно и абсолютно четко доказано, что гиперхолестеринемия является мощным фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), а различные фармакологические препараты и немедикаментозные методы лечения, способные снизить уровень холестерина, значительно уменьшают заболеваемость ИБС.

Во многочисленных клинических исследованиях показано, что длительный прием статинов уменьшает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 30%, главным образом за счет снижения частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) и других проявлений ИБС, поэтому статины занимают лидирующие позиции в клинических рекомендациях по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [1-8]. Роль холестерина в развитии ИБС сегодня ни у кого не вызывает сомнения.

В то же время повышенный уровень холестерина в патогенезе развития МИ изучен значительно хуже, чем в патогенезе ИБС, а имеющиеся по этому вопросу данные носят противоречивый характер. До последнего времени считалось, что холестерин играет весьма незначительную роль или вообще не играет роли в патогенезе ЦВЗ. Есть несколько причин, которые объясняют этот факт. Основная состоит в том, что МИ является гетерогенным состоянием, поэтому существует множество причин и механизмов его развития. Известно, что 15-25% (в разных странах) всех инсультов составляют геморрагические инсульты (ГИ), 75-85% – ИИ, последние могут развиваться по типу атеротромбоэмболии (25-29%) и кардиоэмболии (25-30%); лакунарные – 20-25% из всех ИИ, неизвестной этиологии – 20-25%. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень холестерина предрасполагает к атеротромботическому ИИ, а низкий уровень холестерина повышает риск развития ГИ. Однако взаимоотношения между низким уровнем холестерина и ГИ до конца не установлены и требуют дальнейшего изучения. Таким образом, если этиология МИ не определена, то нет и взаимосвязи между уровнем холестерина и инсультом. Анализ 45 проспективных групп наблюдения (450 тыс. человек), из которых у 13 397 развился МИ, не показал независимой взаимосвязи между исходным уровнем холестерина и риском МИ, она была установлена между снижением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и частотой развития ИИ.

Данные недавно проведенных двух метаанализов показали, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л под влиянием статинов способствует уменьшению частоты МИ на 10-17% [8, 9].

В 2005 г. опубликованы результаты эпидемиологического исследования, проведенного в Корее, в котором в течение 11 лет наблюдали 787 тыс. человек в возрасте от 30 до 64 лет [10]. За этот период времени произошло 6 328 ИИ и 3 947 ГИ, 4 417 ИМ. Результаты этого исследования подтвердили тесную взаимосвязь между повышенным уровнем холестерина в сыворотке крови и инфарктом миокарда, а также между высоким уровнем холестерина и ХС ЛПНП и риском развития ишемического инсульта.

Два метаанализа по результатам исследований, проведенным до 1995 г., показали, что снижение уровня холестерина с помощью диет или липидоснижающих препаратов (не статинов) не снижает заболеваемости и смертности от МИ [9]. Клофибрат, обладающий мощным эффектом по снижению триглицеридов и повышению липопротеидов высокой плотности, оказывается, увеличивает риск фатального инсульта, несмотря на 8% снижение общего холестерина в сыворотке крови.

Лечение статинами снижает риск развития МИ. За последние годы проведено много исследований по оценке эффективности статинов в профилактике ИБС и ИМ. Вторичными конечными точками в этих исследованиях были данные о влиянии статинов на частоту развития МИ; эти исследования касались только роли статинов в первичной профилактике МИ.

Так, данные крупных исследований по статинам (4S, WOSCOPS, CARE, LIPD, HPS, ASCOT-LLA и др.), проведенные в последние 10 лет, убедительно показывают, что эти препараты снижают риск развития ИИ на 25-30% [1, 2, 12].

Скандинавское исследование 4S было первым крупным исследованием по изучению эффективности статинов [1]. Оно кардинально изменило отношение клиницистов к лечению дислипидемий. За больными наблюдали 5,4 года. Основные результаты исследования таковы: под влиянием терапии симвастатином общая смертность снизилась на 30%, сердечно-сосудистая – на 42%. В исследовании отмечено значительное снижение количества смертельных и несмертельных инсультов (70 против 98) в группе симвастатина по сравнению с группой плацебо, ИИ (неэмболические) и транзиторные ишемические атаки (ТИА) снизились на 51 и 35% соответственно.

В исследовании CARE в группе пациентов, принимавших правастатин, показано уменьшение частоты всех инсультов на 31%. Стоит отметить, что увеличения доли ГИ не наблюдалось.

В недавнем исследовании по вторичной профилактике LIPID правастатин значительно снижал частоту инсультов (на 19%).

В исследовании ASCOT зарегистрировано снижение риска ИИ на 40%, что достигалось как за счет контроля АД, так и за счет приема аторвастатина [2].

В исследовании по первичной профилактике WOSCOPS развилось приблизительно одинаковое количество инсультов в группах правастатина и плацебо. Снижение частоты инсультов с помощью статинов подтверждено также в кратких клинических исследованиях. Уровень общего холестерина, который в исследовании

MRFIT связывали с повышенным риском ГИ, не приводил к какому-либо повышению частоты ГИ в исследованиях по статинам.

Большое влияние на применение статинов в лечении больных с ЦВЗ оказали результаты исследования HPS [11, 12]. Они не только расширили доказательную базу использования статинов, но и послужили основанием для пересмотра стандартов лечения пациентов с высоким риском осложнений атеросклероза независимо от показателей липидного обмена. Данные исследования HPS свидетельствуют о снижении числа инсультов с помощью статинов, подтверждают отсутствие взаимосвязи между исходным уровнем холестерина и снижением инсультов. У 20 536 пациентов с высоким риском сосудистых событий лечение симвастатином снизило риск сосудистых событий на 24%, инсультов любой этиологии – на 27%. Это относилось и к пациентам с относительно низким уровнем ХС ЛПНП и общего холестерина.

В исследовании TNT оценивали действие аторвастатина на сосудисто-мозговые события у больных с ИБС [13]. Больные получали аторвастатин в дозе 10 и 80 мг, длительность наблюдения составила пять лет. В ходе исследования показано, что лечение больных ИБС аторвастатином в дозе 80 мг/сут с достижением уровня холестерина ХС ЛПНП ниже 100 мг/дл снижает риск МИ еще на 20% в дополнение к снижению на 25%, достигаемому при лечении аторвастатином в дозе 10 мг/сут. Очень важно и то, что при низких уровнях ХС ЛПНП не отмечено повышения риска ГИ.

В четыре метаанализа вошли случаи инсультов всех исследований по применению статинов для предотвращения ИБС. Лечение статинами значительно снижало риск МИ [13, 14]. Также было установлено положительное влияние статинов при различных типах ИИ: атеротромботическом, кардиоэмболическом, лакунарном.

Изучено влияние аторвастатина в дозе 40 мг/сут на реактивность сосудов головного мозга, на L-аргинин и функцию системного эндотелия на основании опосредованной патологии дилатации у больных с лакунарными инфарктами. Показано, что лечение аторвастатином даже в течение трех месяцев улучшает функцию эндотелия у больных с лакунарными инфарктами [15].

Предположение о том, что снижение холестерина эффективно и для уменьшения выраженности каротидной болезни, подкрепляется результатами ультразвуковых дуплексных исследований толщины комплекса интимы-медиа (КИМ) сонной артерии. Показатель толщины КИМ сонной артерии является маркером генерализации атеросклеротического процесса и предиктором МИ. Изменения толщины КИМ сонной артерии показывают, что снижение холестерина ХС ЛПНП на 25% и более предотвращает любое прогрессирование в толщине КИМ, уменьшает риск развития новых поражений у пациентов как с симптомным, так и асимптомным каротидным и коронарным атеросклерозом.

Метаанализ исследований, в которых участвовали более 90 тыс. больных, показал, что применение статинов

в течение пяти лет приводит к снижению риска развития МИ в среднем на 17-21%. При этом установлено, что чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем более значительно уменьшается риск развития инсульта [13].

Таким образом, проведенные исследования показали, что статины снижают заболеваемость инсультом среди лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Однако оставалось неясным, снижают ли они риск инсульта у больных, которые уже перенесли МИ и ТИА. С этой целью было проведено исследование SRARCL [16]. В исследование был включен 4 731 пациент, который за 1-6 месяцев до начала исследования перенес МИ или ТИА, средний возраст обследованных составил 63 года. У всех пациентов не наблюдались проявления ИБС, поражения магистральных сосудов нижних конечностей. Пациентов с кардиоэмболическим МИ и ТИА в исследование не включали, 60% больных страдали АГ, 17% – СД. Пациенты получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут или плацебо, наблюдение продолжалось около пяти лет. Средний уровень холестерина на протяжении исследования составил 73 мг/100 мл (1,9 ммоль/л) в группе аторвастатина и 129 мг/100 мл (3,3 ммоль/л) в группе плацебо. На протяжении наблюдения МИ (фатальный или нефатальный) развился у 265 (11,2%) больных, получавших аторвастатин, у 311 (13,2%) – плацебо. Абсолютное снижение риска МИ за пять лет составило 2,2%, основных сердечно-сосудистых событий – 3,5%, показатели общей смертности были сходны как в группе аторвастатина, так и в группе плацебо.

Особенно важно применение статинов у пациентов со стенозом сонных артерий. Это одно из важных направлений в снижении риска развития не только МИ, но и ИМ. Данные исследования NASCET свидетельствуют о том, что при симптомном стенозе (степень стеноза > 70%) риск МИ в течение 2 лет составляет 26%, а смертность в течение 10 лет от ИМ (по данным результатам исследования ECST) – 30%. У асимптомных пациентов ежегодный риск МИ, согласно данным исследования ACAS, – 2%.

Образовательная программа по гиперхолестеринемии у взрослых рекомендует стремиться к снижению уровня ХС ЛПНП у пациентов с симптомным стенозом сонных артерий выше 50% до 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), у пациентов с очень высоким риском – ниже 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) [5, 7, 8]. Причем установлено, что лечение статинами показано как до, так и после ангиохирургического вмешательства. Оно позволяет снизить частоту рестенозов сонных артерий, а также влияет на показатель смертности.

Такие же рекомендации относятся и к пациентам с асимптомным стенозом или стенозом > 50%.

В исследование SPARCL было включено более 1 тыс. пациентов со стенозом сонных артерий. Именно у этой группы пациентов агрессивное снижение ХС ЛПНП с помощью аторвастатина способствовало снижению риска МИ до 40%, потребность в каротидной эндартерэктомии снизилась почти наполовину [16].

Очень важно отметить, что препарат хорошо переносится пациентами, случаев рабдомиолиза не отмечалось. Повышенный уровень активности ферментов печени чаще отмечался у больных, получавших аторвастатин.

Таким образом, на основании статистического анализа установлено, что аторвастатин уменьшает риск развития ИИ и ТИА на 23%, больших коронарных событий – на 35%, всех коронарных событий – на 43%, больших сердечно-сосудистых событий – на 20%. Эти данные дают основание для использования аторвастатина с целью профилактики повторного МИ у больных, перенесших ИИ или ТИА. Особенно эффективно назначение статинов у пациентов с СД, метаболическим синдромом, каротидным стенозом. Результаты этого исследования стали основанием для изменений рекомендаций по вторичной профилактике МИ.

Как показывает анализ проведенных клинических исследований, статины доказали свою эффективность как в первичной, так и во вторичной профилактике МИ, что обусловлено не только их гиполипидемическими свойствами, но и другими эффектами: влиянием на биологическую доступность азотной кислоты, противовоспалительными, антитромботическими, антиоксидантными и другими действиями [19].

В настоящее время выявлено более двадцати плейотропных свойств статинов. Длительный опыт их применения, данные доказательной медицины показывают, что плейотропные свойства статинов проявляются в определенной последовательности [17, 18].

Некоторые авторы считают, что первые 3-4 месяца статины воздействуют на восстановление эндотелиальной функции, в результате усиливается экспрессия закиси азота, проявляются их антиишемический, антитромботические и антиатерогенные эффекты. В этот промежуток времени происходит стабилизация нестабильных атероматозных бляшек. После двух лет приема статинов прекращается прогрессирование, отмечается частичный регресс атеросклероза коронарных и периферических артерий. И только через 4-5 лет приема препарата можно достичь стратегических целей – снижения уровня общей и кардиальной смертности, уменьшения числа сердечных осложнений. После этого наступает период, когда статины оказывают благоприятное влияние на неатерогенные кардиологические эффекты (гипотензивный, антиаритмический, кардиотонический и др.). И, наконец, наступает наиболее важное воздействие статинов на некардиальную патологию (предупреждение МИ, СД, деменций).

Таким образом, статины являются более чем гиполипидемическим средством. Многочисленные плейотропные эффекты статинов играют важную роль в профилактике и лечении атеросклероза, а также его опасных осложнений, к которым относят ЦВЗ. Возникают вопросы: какие статины и в какой дозировке нужно назначать пациентам с целью профилактики МИ?

Известно, что исследования проведены не по всем группам статинов. По-видимому, сегодня можно говорить о том, что не играет роли, какой препарат из статинов и в какой дозе будет назначен. Основная цель – снижение ХС ЛПНП.

Атеросклероз является генерализованным процессом. Назначая пациентам статины, мы снижаем у них не только риск развития МИ, но и ИМ, внезапной коронарной смерти – основных причин смерти у больных ЦВЗ.

Препаратами выбора могут служить: аторвастатин (40-80 мг), ловастатин (10-40 мг), правастатин (10-40 мг), симвастатин (10-80 мг), флювастатин (20-80 мг), розувастатин (5-20 мг) один раз в сутки.

Остается открытым вопрос относительно эффективности статинов в остром периоде ИИ. Исследования по этой проблеме начаты, но окончательных результатов еще нет.

С учетом плейотропных свойств статинов можно предположить, что они будут полезны, однако не будут ли они повышать риск развития геморрагических церебральных осложнений? Пока этот вопрос остается нерешенным.

Широкое и правильное применение статинов способно снизить высокую распространенность и смертность от ЦВЗ, которая наблюдается в Украине в последние десятилетия. В нашей стране статины, как правило, назначают кардиологи, терапевты, эндокринологи и очень редко неврологи.

К сожалению, статины не находят должного применения для вторичной профилактики МИ. По данным эпидемиологического исследования REACH, которое проводилось в ведущих клиниках Украины, только 13% пациентов после МИ и ТИА получают статины. Для сравнения, в мире около 60% пациентов применяют статины после перенесенного МИ или ТИА.

Эффективное целенаправленное применение статинов может стать одним из перспективных направлений в предотвращении развития МИ в нашей стране.

## Литература

1. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383-1389.
2. Sever P., Dahlof B., Poulter N. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentration in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial – Lipid Lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149-1158.
3. Blankenhorn D.H. MARS Research Group: Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: The Monitored Atherosclerosis Study (MARS) // *Ann Intern Med*. – 1993. – Vol. 119. – P. 969-976.
4. Shepherd J., Blauw G., Murphy M. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk vascular disease (PROSPER) a randomized controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 162-163.
5. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Diseases: 2006 // *Update JACC*. – 2006. – Vol. 47. – P. 2130-2139.
6. ESC Guidelines for the Management of Stable Angina Pectoris // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27. – P. 1341-1381.
7. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // *Eur Heart J*. – 2003. – Vol. 24. – P. 1601-1610.
8. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adult. Executive summary of the third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adult (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486-2497.
9. Sacco R.L., Adams R., Albert M.J., Benavente O., Furie K., Kelly M., Schwamm L.H., Tomsick T. et al. American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology; Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke and transient ischemic attack: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 577-617.
10. Ebrahim S., Sung J., Song M., Ferrer R., Lawlor D., Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333. – P. 22-25.
11. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diagnostic blood pressure, and stroke: 13000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts // *Lancet*. – 1995. – Vol. 346. – P. 1647-1653.
12. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on cholesterol lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high risk conditions // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 757-767.
13. Cholesterol Treatment Collaboration, Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment; prospective meta-analysis of data from 90056 individuals in 14 randomized trials of statins // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267-1278.
14. Cannon C.P., Steinberg B.A., Murphy S.A., Mega J.L., Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 48. – P. 438-445.
15. Sanossian N., Saver J.L., Liebeskind D.S., Kim D., Razinia T., Ovbiagele B. Achieving target cholesterol goals after stroke: is in-hospital statin intention the key? // *Arch Neurol*. – 2006. – Vol. 63. – P. 1081-1083.
16. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A., Goldstein L.B., Hennerici M., Rudolph A.E., Silleisen H. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 355. – P. 549-559.
17. Selco S., Saver J.L., Goldhaber J.L. Disability-adjusted life years: applying the World Health Organization Global Burden of Disease methodology to determine optimal secondary prevention of vascular events after stroke // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64. – P. A421.
18. Аронов Д.М. Каковы результаты лечения симвастатином при длительном (более 10 лет) применении? Возникает ли толерантность к симвастатину? Каковы плейотропные эффекты статинов? // *Лечащий врач*. – 2001. – №1. – С. 5-6.
19. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов // *Кардиология*. – 2004. – № 10. – С. 85-94.

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



# Медикаментозное лечение ишемического инсульта в остром периоде

Рекомендации Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA)  
по раннему ведению острого инсульта у взрослых (2007)

В основу рекомендаций положен комплексный научный обзор имеющихся данных доказательной медицины по диагностике и подходам к лечению острого ишемического инсульта (ОИИ) у взрослых пациентов в течение первых 48 часов.

В обзор, основанный на рекомендациях 2003 г., также были включены задокументированные данные по ведению больных с инсультом, датированные в период 2003-2007 гг. В рекомендациях 2007 г., как и в предыдущие, включены аспекты организации оказания помощи пациентам с ОИИ, четко регламентированы вопросы срочной транспортировки больных в специализированные отделения, мероприятия по качественной и своевременной диагностике ОИИ и дальнейшему лечению. Большинство включенных утверждений основаны на имеющейся научной базе, однако, по мнению экспертов, некоторые еще нуждаются в дальнейшем подтверждении. Рекомендации содержат несколько разделов, в каждом из которых все утверждения разделены на три класса; определенные положения были пересмотрены и изменены, другие включены впервые. Основу документа составляют, в первую очередь, положения, которые касаются лечения больных.

Раздел, где представлены рекомендации по поддерживающей терапии жизненно важных функций организма и лечению неотложных состояний ОИИ, включает дополнения, касающиеся коррекции артериального давления (АД). Согласно рекомендациям существует необходимость в проведении мероприятий по контролю АД в период проведения обследования или подготовки к выполнению других неотложных мероприятий (класс I, уровень доказательности C). При значительно повышенном АД можно назначать антигипертензивную терапию, цель которой – снижение АД на 15% в течение первых 24 часов от развития инсульта. Уровень АД, при котором необходимо начинать терапию, четко не определен, но антигипертензивную терапию не рекомендуется проводить при систолическом АД менее 220 мм рт. ст. или диастолическом – менее 120 мм рт. ст. (класс I, уровень доказательности C). Нет доказанных преимуществ назначения того или иного лекарственного средства с целью снижения уровня АД при лечении ОИИ, препараты и схемы были изменены по сравнению с предыдущими рекомендациями (класс IIa, уровень доказательности C). В настоящее время проводится много исследований по этой теме, поэтому рекомендации по данному вопросу будут пересмотрены в дальнейшем.

В данном документе акцентируется внимание на артериальной гипотензии, говорится о необходимости выявления и устранения ее причины. При наличии гиповолемии коррекцию АД проводят физиологическим солевым раствором. В случае развития аритмии, влияющей на функцию сердца, необходимо провести соответствующие мероприятия по их устранению (класс I, уровень доказательности C).

Также были внесены некоторые изменения, касающиеся коррекции гипергликемии. Доказано, что гипергликемия (более 140 мг/дл) в течение первых 24 часов после инсульта ассоциируется с худшими исходами. На основании этого эксперты пришли к выводу, что необходимо проводить коррекцию гипергликемических состояний. При уровне глюкозы 140-185 мг/дл предполагается назначение инсулина подобно тому, как это проводится при других острых состояниях, сопровождаемых гипергликемией (класс IIa, уровень доказательности C). Рекомендуется также постоянно проводить контроль уровня гликемии и корректировать

назначение доз инсулина в соответствии с полученными результатами, чтобы избежать гипогликемии. Назначение глюкозы и калиевой смеси допускается при наличии показаний. Ясность в вопросе контроля гипергликемии при остром инсульте должны внести результаты текущих исследований.

Данные о пользе гипербарической оксигенации являются неполными, а некоторые свидетельствуют о вероятном вреде при ОИИ. Поэтому, за исключением случаев инсульта, причиной которого является воздушная эмболия, это вмешательство не рекомендуется для лечения пациентов с ОИИ (класс III, уровень доказательности B).

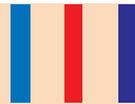
Рекомендации, включенные в класс I, по проведению внутривенного тромболитика не претерпели изменений по сравнению с предыдущими, в соответствии с которыми tPA следует назначать в пределах терапевтического окна (0-180 мин) при отсутствии противопоказаний. Было добавлено утверждение, касающееся внутриаартериального тромболитика, согласно которому проведение данной процедуры обосновано у пациентов, имеющих противопоказания к использованию внутривенного тромболитика, например, недавно перенесенные хирургические вмешательства (класс IIa, уровень доказательности C).

Рекомендации по антикоагулянтной терапии не претерпели изменений в сравнении с предыдущими. В раздел по антитромбоцитарной терапии включено несколько новых рекомендаций. Первая касается применения аспирина, начальная доза которого составляет 325 мг и может назначаться в течение первых 24-48 часов (класс I, уровень доказательности A). При ОИИ не рекомендуется назначение клопидогреля в монотерапии или в комбинации с аспирином (класс III, уровень доказательности C). Также внесены изменения относительно внутривенных антитромбоцитарных средств, ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, применение которых не рекомендовано при ОИИ (класс III, уровень доказательности B).

Что касается гемодилюции и назначения сосудорасширяющих средств, рекомендации не изменились в сравнении с предыдущими. По индуцированной артериальной гипертензии появились некоторые дополнения к ранее опубликованному. Говорится о том, что в исключительных случаях врач может назначать вазопрессорные препараты для улучшения мозгового кровотока, при этом необходимо проводить постоянный неврологический и кардиологический мониторинг (класс I, уровень доказательности C). Также указано, что индуцированная артериальная гипертензия, которая проводится вне контролируемых клинических исследований, не показана для большинства пациентов с ОИИ (класс III, уровень доказательности B).

Несмотря на то, что рекомендации по использованию нейропротекторных средств не были изменены, согласно которым никакое вмешательство с предполагаемым нейропротективным действием не было установлено как эффективное в улучшении результатов после инсульта и не может рекомендоваться (класс III, уровень доказательности A), эксперты привели данные исследования 2005 года (G. Ladurner et al. Neuroprotective treatment with cerebrolisin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial), подтверждающего нейропротективное и нейротрофическое действие церебрелизина, применение которого при ОИИ безопасно и способно улучшать исходы инсульта.

<http://stroke.ahajournals.org>



# Трентал™



ПЕРЕВІРЕНИЙ ЧАСОМ  
КОРЕКТОР РЕОЛОГІЇ КРОВІ



Здоров'я - це важливо

# Пентоксифиллин в лечении различных проявлений атеросклероза

**Н**а современном фармакологическом рынке уже произошло формирование основных групп препаратов, способных тем или иным образом повлиять на свойства сосудистой стенки и реологические свойства крови. В ходе подготовки разнообразных рекомендаций по профилактике и ведению больных с различными проявлениями атеросклероза (цереброваскулярных заболеваний, ишемической болезни сердца, заболеваний периферических артерий) анализируется и пересматривается доказательная база по основным действующим веществам и препаратам, способным повлиять на прогноз, течение и исходы заболеваний.

Во многих научных работах ученые часто обращают внимание на лекарственные средства, которые обладают возможностью комплексно улучшать микроциркуляцию и вместе с тем могут влиять на сосудистую стенку. Одним из таких препаратов является пентоксифиллин (трентал). Он относится к группе вазодилататоров, но в то же время обладает многими антиагрегантными и ангиопротекторными свойствами. Хотя свойства пентоксифиллина уже достаточно изучены, однако в самых разных областях медицинской науки вновь и вновь проводятся различного рода исследования.

## Фармакологические свойства

Вначале необходимо остановиться на уникальных свойствах пентоксифиллина. Он является производным ксантина и по химической структуре близок к теобромину и теофиллину. На сегодняшний день в основе положительного лечебного эффекта пентоксифиллина лежит его влияние на биохимические свойства клеточных элементов крови, которые проявляются в:

- увеличении фильтруемости (деформируемости) эритроцитов, нейтрофилов и моноцитов;
- уменьшении агрегации эритроцитов и тромбоцитов, уровня фибриногена плазмы крови и снижении активности нейтрофилов (что обуславливает уменьшение образования свободных радикалов, адгезии и агрегации, освобождение эластазы, снижение уровней воспалительных цитокинов в крови) [1].

Кроме того, пентоксифиллин влияет на биохимические свойства крови: снижает вязкость и улучшает ее реологические свойства.

Ведется активная работа по изучению влияния препарата на иммунные процессы в организме. Он может блокировать действие воспалительных цитокинов, которые регулируют функцию клеток сосудистой стенки. Эффекты пентоксифиллина на эритроциты и нейтрофилы частично связаны с ингибированием фосфодиэстеразы и последовательным увеличением внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), играющего важную роль в контроле активации и пролиферации моноцитов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Вызываемое препаратом увеличение уровня цАМФ происходит параллельно со снижением агрегации тромбоцитов, уменьшением образования гранулоцитами кислородных радикалов и фактора некроза опухоли альфа [2].

Также пентоксифиллин оказывает слабовыраженное миотропное сосудорасширяющее действие, незначительно снижает общее периферическое сопротивление и владеет положительным инотропным эффектом. Вследствие применения данного лекарственного средства улучшаются микроциркуляция и снабжение тканей кислородом. Пентоксифиллин расслабляет гладкомышечные клетки, в том числе сосудистой стенки, за счет увеличения содержания внутриклеточного цАМФ. Благодаря этому свойству его и относят к группе вазодилататоров. К сожалению, вклад спазмолитической активности препарата в клиническую эффективность при нарушениях кровообращения не является решающим, поскольку расширение сосудов в ишемизированных зонах близко к максимальному за счет метаболических изменений. Таким образом, в настоящее время отношение к вазодилатации, как основному методу лечения окклюзированных артерий, не является приоритетным.

## Клиническое применение

На сегодняшний день наибольшая доказательная база по применению пентоксифиллина и его положительное влияние на исходы и течение заболевания накоплены при лечении атеросклероза периферических артерий и деменции (особенно связанной с ишемией цереброваскулярных сосудов), обусловленной атеросклеротическими изменениями.

**Нарушения периферического кровообращения.** О терапевтической эффективности препарата при нарушениях периферического кровообращения свидетельствуют

увеличение расстояния, которое может пройти больной, уменьшение интенсивности боли в покое, парестезии, снижение спазмов, заживление трофических язв, уменьшение отечности, цианоза, улучшение локального кровотока. Так, согласно рекомендациям АСС/АНА 2005 г. по ведению больных с заболеваниями периферических артерий (нижних конечностей, почечных, мезентериальных) и абдоминальной аорты, пентоксифиллин назначается в дозе 400 мг 3 раза в день как препарат второй линии к терапии цилостазолом пациентам с перемежающейся хромотой с целью увеличения расстояния прогулок. Кроме того, пентоксифиллин рекомендуется как препарат выбора при пограничных проявлениях перемежающейся хромоты и в случаях, когда диагноз еще не подтвержден окончательно. Эти утверждения основываются на мета-анализе рандомизированных контролируемых плацебо исследований, при проведении которых было обнаружено, что пентоксифиллин вызывает минимальное, но статистически значимое выздоровление с купированием болевого синдрома и с увеличением максимального расстояния прогулок от 21-29 до 43-48 м. Согласно результатам двух больших исследований (128 и 150 участников), количество пациентов, у которых увеличилось максимальное расстояние прогулок без боли, составило 30 и 20% соответственно. В одном рандомизированном контролируемом испытании, в котором принял участие 471 пациент, сравнивали лечение пентоксифиллином в комбинации с цилостазолом и плацебо. В этих же рекомендациях отмечается исследование, изучавшее данное лекарственное средство у больных хронической ишемией нижних конечностей, в ходе которого было показано статистически значимое уменьшение болевого синдрома при внутривенном введении препарата. Пентоксифиллин намного эффективнее не только плацебо, но и таких препаратов, как нафтидрофурил, даже в относительно низких дозах (300-600 мг/сут) [4]. В некоторых сравнительных испытаниях по эффективности пентоксифиллина и других вазодилаторов (буфломедил и флунаризина) получены одинаковые данные. В ряде работ, критически оценивающих действие различных лекарственных средств при нарушениях периферического кровообращения, отмечена наиболее высокая терапевтическая эффективность пентоксифиллина. Только введение простагландина E1 (алпростадил) оказалось более эффективным, однако его парентеральное введение сопряжено с определенными проблемами и является весьма дорогостоящим [3].

**Сосудистые мозговые нарушения.** Существует несколько крупных экспериментальных исследований, изучавших влияние пентоксифиллина в постинсультный период. В ходе одного из них исследовали постинсультное лечение препаратом с целью уменьшения коркового объема инфаркта в переходной модели центральной мозговой ишемии у крыс. Учитывая данные предыдущих экспериментальных исследований, препарат имеет нейропротективный эффект при мозговой травме и общей мозговой

ишемии в экспериментальных моделях. А вот эффект пентоксифиллина в переходной модели центральной мозговой ишемии еще предстоит изучить. Исследование показало, что назначение препарата, по крайней мере, в течение 3 часов от наступления инсульта уменьшает корковое мозговое ишемическое повреждение [7]. В другом трайле изучали возможность назначения пентоксифиллина с целью профилактики возникновения мозговых ишемических проявлений у крыс, склонных к инсульту и гипертензии. Они составляли модель животных, которая развивается и создает условия, предшествующие появлению мозговых расстройств. Цель данного испытания – оценить нейропротекторные свойства препарата и его противовоспалительные механизмы действия в данной модели развития инсульта. В процессе исследования с использованием метода магнитно-резонансной томографии было установлено, что мозговые повреждения при использовании пентоксифиллина в дозе 100 мг/кг/день развивались у 80% животных на 70-80-й день, тогда как у 100% крыс, которым этот препарат не назначали, такие нарушения прослеживались на 42-й день. Назначение 200 мг/кг/день пентоксифиллина полностью защищало мозг от аномалии развития. Фармакотерапия предотвратила накопление макрофагов или CD4+, активацию глии в мозговых тканях и появление воспалительных белков в жидких средах организма. Препарат также проявлял защитные эффекты при применении после первого возникновения протеинурии (> 40 мг/день). Полученные данные указывают на то, что в зависимости от дозы пентоксифиллин предотвращает возникновение непосредственного повреждения головного мозга и уменьшает воспалительные события [8].

Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о несомненной пользе препарата при лечении нарушений мозгового кровообращения.

Хотя не все так хорошо, как хотелось бы, и это подтверждают официальные документы, в которых в качестве основы закладывается доказательная медицина. Согласно рекомендациям АНА/ААА по раннему ведению взрослых больных ишемическим инсультом, назначение пентоксифиллина не рекомендуется. Однако следует отметить, что такая установка для врачей-практиков вытекает не из результатов больших многоцентровых исследований, а вследствие недостаточного количества статистически значимых данных по этому вопросу. Из текста рекомендаций следует, что в одном из трайлов пентоксифиллин и пропентофиллин применяли путем непрерывного внутривенного вливания в течение 3 дней сразу после развития у пациентов острого ишемического инсульта. Другие исследования, в которых длительность введения препарата составляла 5 и 7 дней, были проведены в 1993 г. Ранние фатальные проявления фиксировались в начальной стадии, на протяжении первых 4 недель. В этих испытаниях было обнаружено большое

сокращение показателя ранней смертности, однако эти данные не были подтверждены в более позднем исследовании. Два последующих трайла продемонстрировали незначительное сокращение показателя ранней смертности или выраженной инвалидизации. В ходе одного из исследований, в котором сравнивали комбинацию пентоксифиллина и аспирина с монотерапией аспирином, было выявлено значительное уменьшение смертельных случаев в остром периоде. В этом же исследовании изучали объединенный показатель ранней смертности и деградацию, но никакого значительного сокращения этих объединенных событий обнаружено не было. Также в этих и других испытаниях подтвердилось свойство аспирина усиливать антиагрегантные свойства пентоксифиллина. Кроме того, наибольшую терапевтическую выгоду имели пациенты с выраженной неврологической симптоматикой [5, 9].

Таким образом, большинство исследований, на которых базировались последние рекомендации по ведению больных с инсультом в вопросах применения пентоксифиллина, основываются либо на устаревших, либо на немногочисленных и небольших испытаниях, хотя в большинстве трайлов отмечалось положительное влияние пентоксифиллина.

Согласно рапорту по доказательным исследованиям Агентства по изучению медицинской помощи и качеству жизни (AHRQ) за 2004 г., при лечении ишемической сосудистой деменции отмечено позитивное влияние пентоксифиллина в улучшении когнитивных функций (общих и специфических) и глобальной клинической оценки. По другим клиническим показателям, оценка не была сделана из-за небольшого количества исследований. Однако при изучении влияния пентоксифиллина в трех контролируемых плацебо испытаниях, при лечении 482 больных преимущественно с мультиинфарктной деменцией при дозировке 1200 мг/сут однократно или в три приема на протяжении 12-36 недель, для всех первичных конечных точек статистически достоверных изменений выявлено не было [6].

**Сердечная недостаточность.** В ходе последних нескольких испытаний установлено благоприятное влияние пентоксифиллина на показатели сердечной дисфункции у пациентов с сердечной недостаточностью. В рандомизированных контролируемых плацебо исследованиях (144 участника) проверяли использование пентоксифиллина по сравнению с плацебо у пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии (идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, 3 исследования; ишемическая кардиомиопатия, 1 исследование). Благоприятное воздействие на показатели сердечной функции при сердечной недостаточности были отмечены при всех классах тяжести и вне зависимости от этиологии. Все четыре исследования показали тенденцию к сокращению уровня смертности, но этот эффект не был статистически установлен.

Таким образом, пентоксифиллин может благоприятно воздействовать при различных функциональных классах сердечной недостаточности по NYHA, улучшать фракцию выброса и снижать показатель смертности, но проведенные испытания являются небольшими, чтобы обеспечить заключительные выводы. Необходимо проведение больших контролируемых плацебо исследований с участием разнообразных групп пациентов относительно применения пентоксифиллина при сердечной недостаточности [10].

## Выводы

Пентоксифиллин (трентал), несмотря на довольно приличный срок своего существования на фармакологическом рынке, представляет собой интересный медикаментозный подход к лечению различных проявлений атеросклероза, в частности цереброваскулярных заболеваний, где он является базовым препаратом. Наверняка, в скором будущем препарат будут шире использовать при различных заболеваниях с нарушением текучести крови и микроциркуляции. Что же касается его использования в лечении нарушений периферического кровообращения, то в этой области он остается незаменимым и превосходным препаратом, обладающим небольшим количеством контролируемых побочных эффектов.

## Литература

1. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Умарова Х.Я., Асанов А.Ю. Вторичная профилактика ишемического инсульта – применение антиагрегантов // *Consilium medicum*. – 2006. – № 11. – Т. 8.
2. Дроздов С.А. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения. – М.: Центр эндохирургии и литотрипсии / <http://medi.ru>.
3. Поливода С.Н., Самура Б.Б., Бондур В.В. Клинические аспекты применения агапурина в терапевтической практике // *Український медичний часопис*. – 2000. – № 4 (18). – С. 7-8.
4. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic) // *Circulation*. – March 21, 2006. – P. 513.
5. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke // *Stroke*. – May 2007. – P. 1682.
6. Pharmacological Treatment of Dementia summary Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) by McMaster University Evidence-based Practice // *Technology Assessment*. – April 2004. – № 97. – P. 7.
7. Vakili A., Khorasani M.Z. Post-ischemic treatment of pentoxifyline reduces cortical not striatal infarct volume in transient model of focal cerebral ischemia in rat // *Brain Res*. – January 2007. – Vol. 1144. – P. 186-191.
8. Banfi C., Sironi L. Pentoxifylline Prevents Spontaneous Brain Ischemia in Stroke-Prone Rats // *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*. – June 16, 2004.
9. Bath P.M., Bath-Hextall F.J. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD000162.
10. Batchelder K., Mayosi B.M. Pentoxifylline for heart failure: a systematic review // *S Afr Med J*. – March 2005. – Vol. 95 (Suppl. 3). – P. 171-175.

\*\*\*

# Метаанализ частоты возникновения неблагоприятных событий при проведении антикоагулянтной терапии

У пациентов, длительное время принимающих перорально антикоагулянты, международное нормализованное отношение (МНО) может выходить за пределы индивидуального терапевтического диапазона в 1-3 раза. Контроль за проведением антикоагулянтной терапии помогает снизить частоту кровотечений и тромбоемболий [2, 3]. В ходе многих исследований было показано, что частота этих осложнений выше в случаях, когда МНО выходит за пределы терапевтического диапазона [4-11].

В данном исследовании составляли и анализировали пропорцию между частотой развития тромбоемболий и кровотечений в случаях, когда МНО было выше или ниже терапевтического диапазона. В дальнейшем это может помочь врачам и специалистам по организации медицинской помощи оценить потенциальный эффект контроля за антикоагулянтной терапией.

## Материалы и методы исследования

В ходе исследования с использованием специального метода были проанализированы данные MEDLINE (1966-2006) и EMBASE (1980-2006), то есть учитывались заглавия, ключевые слова, связанные с антикоагулянтной терапией (антикоагулянты, варфарин), кровотечениями и тромбоемболиями (цереброваскулярные события, кровотечения). Были собраны полные тексты статей, в которых упоминалось о приеме антикоагулянтов, кровотечениях или тромбоемболиях. Также рассмотрены данные тех исследований, в которых большинство пациентов принимали антикоагулянты перорально, а МНО составляло от 1,8-2 до 3-3,5 (эти показатели отвечают таковым терапевтического диапазона у больных, которые принимали пероральные антикоагулянты); а также уровень МНО у которых был зафиксирован во время кровотечения или тромбоемболий. Рассматривались все случаи кровотечений, требовавшие госпитализации, переливания крови или хирургического вмешательства, при снижении уровня гемоглобина более 20 г/л и тромбоемболий (инсульт, инфаркт миокарда, венозная тромбоемболия, системная тромбоемболия, подтвержденные объективными исследованиями). В данном исследовании не принимали участия пациенты, одновременно получавшие антитромбоцитарную и антикоагулянтную

терапию в течение месяца, поскольку риск развития кровотечений и тромбоемболий у них значительно выше, чем у тех, которым назначали только антикоагулянтную терапию [12, 13].

В каждом исследовании рассчитывали общее число серьезных кровотечений и тромбоемболий, при которых показатель МНО мог иметь специфические значения. В некоторых испытаниях МНО измеряли при поступлении в госпиталь или во время кровотечения и тромбоемболий, в других – использовали данные измерений, которые проводили ранее для уточнения уровня МНО во время кровотечения или тромбоемболий. Полученные данные распределялись таким образом:

- МНО ниже уровня терапевтического диапазона;
- МНО на уровне терапевтического диапазона;
- МНО выше уровня терапевтического диапазона.

В каждом исследовании высчитывали соотношение частоты кровотечений и случаев, когда МНО превышало терапевтический диапазон, и соотношение частоты тромбоемболий и случаев, когда МНО было ниже терапевтического диапазона. При этом использовали метод рандомизации эффектов, чтобы определить среднее соотношение частоты кровотечений, когда МНО превышало терапевтический диапазон и соотношение частоты тромбоемболий, когда МНО было ниже терапевтического диапазона [14]. А также применяли метод линейной регрессии для того, чтобы показать разнородность исследований при определении соотношения частоты событий, когда МНО не соответствует терапевтическому диапазону, с учетом таких факторов, как средний возраст пациента, контрольное время наблюдения, условия проведения исследования, уровень МНО, вид антикоагулянта (варфарин, аценокумарол, фенпрокумон) и качество исследования. Последнее определяли, используя ключевые компоненты исследования, согласно нормам группы MOOSE [15] и шкалы Ньюкасла-Оттавы [16]. Данные компоненты включают в себя обоснованность когортного метода исследования, правильность оценки результатов и адекватность наблюдения. Исследования классифицировали как высококачественные, если в них были вовлечены пациенты, принимавшие антикоагулянты перорально. В ходе исследований использовали слепой метод или запись для оценивания кровотечений

и тромбоемболий, полноценное наблюдение за пациентами либо четкое описание состояния больного, если он не наблюдался. К исследованиям среднего качества относили такие, у которых два из трех критериев соответствовали норме. Остальные относили к исследованиям низкого качества. Был проведен метаанализ всех факторов, статистически значимых ( $p < 0,05$ ) с соотношением частоты случаев, когда МНО не соответствовало терапевтическому диапазону.

Было определено соотношение между геморрагическими или тромбоемболическими событиями, встречающимися при уровнях выше или ниже терапевтического диапазона МНО, ко всему времени, проведенному вне диапазона, суммируя пропорцию времени, проведенного выше и ниже терапевтического диапазона от каждого исследования.

### Результаты исследования и их обсуждение

В результате поиска среди 3 220 упоминаний было обнаружено и пересмотрено 362 статьи. Не учитывались те, в которых не определялся уровень МНО ( $n = 29$ ), и те, в которых не описывались неблагоприятные события, не фиксировался уровень МНО во время этих событий ( $n = 288$ ). В заключительном анализе использовали данные 45 исследований, в 23 из которых были данные и о кровотечении, и о тромбоемболии [17-39], в 14 – только о кровотечениях [4, 7, 40-51] и в 8 – только о тромбоемболиях [8, 9, 52-57]. Около 64% данных получены при проведении в государственных медицинских учреждениях (в отделениях, где проводится антикоагулянтная терапия). Около 69% исследований расценивали как высокого качества, в большинстве из них принимали участие пациенты с различными состояниями, которым был показан прием антикоагулянтов. Только в 9% не использовали слепой метод или запись для оценивания случаев кровотечения и тромбоемболии. В половине исследований проводили полноценное наблюдение. Следует отметить, что в одной трети не оценивался уровень МНО при кровотечениях или тромбоемболиях. Также в 29% исследований проводили предварительное измерение уровня МНО (за 2-30 суток до случая острого кровотечения или тромбоемболии), чтобы оценить уровень МНО во время этого события.

В 44% случаев (95% доверительный интервал [ДИ] 39-49%) кровотечений МНО превышало терапевтический диапазон, в 48% случаев (95% ДИ 41-55%) тромбоемболии МНО было ниже терапевтического диапазона (табл. 1,2). Предложенные модели анализа обнаружили, что единственным фактором, значительно связанным с количеством неблагоприятных событий, встречавшихся вне терапевтического диапазона МНО, было время контрольного наблюдения. Поэтому метаанализы были стратифицированы к времени контрольного наблюдения (менее или более 1 года). В ходе анализа выяснилось, что в среднем при времени контрольного наблюдения менее чем 1 год было большое соотношение

неблагоприятных событий при предельных уровнях МНО, хотя количественно соотношение не отличалось значительно от данных, полученных при более длительном времени контрольного наблюдения [58]. В обоих метаанализах отмечена значительная гетерогенность между исследованиями ( $p < 0,001$ ).

В ходе 21 исследования (47%) получены данные о соотношении времени наблюдения и частоты развития кровотечений, когда МНО превышало терапевтический диапазон (18 исследований, 40%) или частоты тромбоемболии, когда МНО ниже терапевтического диапазона (16 исследований, 36%) [4, 17-29, 40-43, 52, 53]. В результате анализа соотношения между временем контрольного наблюдения, когда МНО ниже терапевтического диапазона, и частотой тромбоемболии была обнаружена выраженная связь ( $p < 0,05$ ). У пациентов, которые провели больше времени с МНО ниже терапевтического диапазона, зарегистрировано значительно больше тромбоемболических событий. Тогда как у пациентов, у которых длительное время наблюдалось МНО выше терапевтического диапазона, не было отмечено выраженной статистической взаимосвязи с количеством кровотечений.

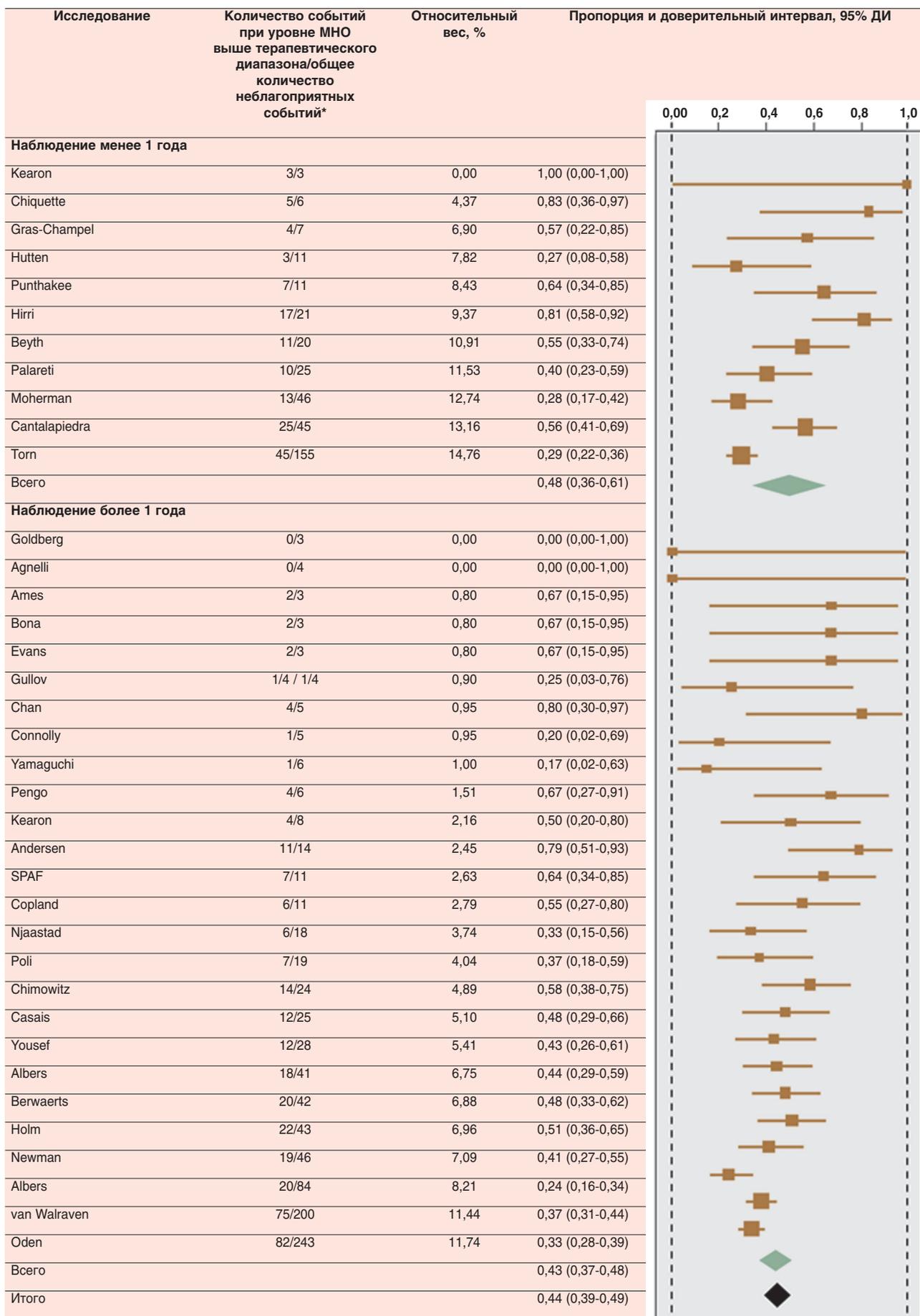
Таким образом, практически половина кровотечений возникает, когда уровень МНО превышает терапевтический диапазон, и половина тромбоемболий, когда уровень МНО ниже терапевтического диапазона. Продолжительность наблюдения связана с частотой неблагоприятных событий, когда МНО не соответствует терапевтическому диапазону. Также обнаружено, что в случаях, когда МНО было ниже терапевтического диапазона длительное время, частота развития тромбоемболий была выше.

Хотя в половине исследований неблагоприятные события связаны с уровнем МНО, который не соответствовал терапевтическому диапазону, в другой половине он был связан с такими факторами, как возраст и сопутствующие заболевания пациента [59-62]. Следует отметить, что не все антикоагулянты, которые принимали перорально, были высокого качества.

Зная о риске для пациента, оценен эффект от организации полноценного контроля за проведением антикоагулянтной терапии [63]. Данное исследование показало, что при кратковременном наблюдении возрастает частота развития событий (кровотечений и тромбоемболий). Возможно, это связано с тем, что у таких пациентов не осуществлялся строгий контроль за приемом антикоагулянтов [64]. Для того чтобы оценить разницу между частотой развития неблагоприятных событий у пациентов, которые находились под наблюдением кратковременно и более 1 года, проведена стратификация времени наблюдения до 1 года. Несмотря на это, между исследованиями сохранилась значительная гетерогенность, что неудивительно, поскольку она определяется, когда выводы наблюдательных исследований одни и те же. Кроме того, возможность статистических

## ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

**Таблиця 1. Пропорція геморагічних подій в кожному дослідженні, яке зустрічалося при пошуку, коли МНО пацієнтів не входило в терапевтичний діапазон (данні рандомізованого метааналізу)**



Примечание: \* – количество геморагических событий, которые встречались при МНО вне терапевтического диапазона из общего количества.

## ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

**Таблиця 2. Пропорція тромбоемболій в кожному дослідженні, яке зустрічалося при пошуку, коли МНО пацієнтів не входило в терапевтичний діапазон (данні рандомізованого метааналіза)**



Примечание: \* – количество геморрагических событий, которые встречались при МНО вне терапевтического диапазона из общего количества.

методов объяснить гетерогенность посредством имеющихся данных была ограничена. Большее количество информации о факторах, которые могли бы повлиять на частоту неблагоприятных событий, у пациентов с уровнем МНО, выходящим за пределы терапевтического диапазона, вероятно, лучше объяснило бы гетерогенность между исследованиями [66].

Частота возникновения тромбозов значительно выше, когда МНО ниже терапевтического диапазона продолжительное время. Эти результаты подтверждаются данными, полученными Veeger et coll., которые показали, что увеличение тромбозов связано с увеличением времени несоответствия терапевтическому диапазону МНО. Однако, в отличие от группы Veeger, взаимосвязи между учащением кровотечений и увеличением времени несоответствия терапевтическому диапазону МНО обнаружено не было.

### Выводы

Данное исследование очень важно, поскольку был проведен систематический анализ соотношения частоты развития кровотечения и тромбозов, возникающих при различных уровнях МНО. Врачи должны принять во внимание эти результаты и организовать контроль за проведением антикоагулянтной терапии (самоконтроль, длительное наблюдение).

Исследование имеет свои ограничения. Некоторые данные могут быть пропущены, несмотря на всесторонний поиск. Количество событий, связанных с уровнем МНО, может быть изменено, поскольку в одной трети

исследований МНО не измеряли при некоторых неблагоприятных событиях, а в 28% — измеряли до возникновения событий. В некоторых исследованиях учитывали небольшие изменения терапевтического диапазона. И в заключение следует отметить, что не было возможности определить разницу во взаимосвязи частоты развития событий и вида антикоагулянта, поскольку пациенты принимали различные антикоагулянты. Будущие исследования должны учитывать взаимосвязь между частотой развития событий (кровотечений и тромбозов) и видом антикоагулянта.

В ходе исследования установлено, что полноценный контроль при пероральном приеме антикоагулянтов может снизить частоту развития неблагоприятных реакций.

*Список литературы находится в редакции.*

*Translated and reprinted by the Journal of Practical Angiology from the original English version published in Canadian Medical Association Journal CMAJ 22-May-07; 176 (11), Pages 1589-1594 «Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis» with permission of the publisher.*

© 2007 Canadian Medical Association www.cmaj.ca

*Перевод подготовлен к.м.н. О.Н. Лазаренко.*

*Канадская медицинская ассоциация не несет ответственности за неточности или ошибки, которые могут быть допущены в тексте, и использование любой информации или рекомендаций, содержащихся в этом материале.*

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Сахарный диабет 2-го типа и острый коронарный синдром

Согласно анализу клинических испытаний, объединенных в исследовании Thrombolysis in Myocardial Infarction, сахарный диабет (СД) 2-го типа существенно увеличивает риск смерти от острых коронарных синдромов (ОКС), таких как стенокардия и острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Проанализировано 11 независимых рандомизированных клинических испытаний. В исследованиях, которые проводились в 1997-2006 гг., приняли участие 62 036 пациентов (46 577 — с ОИМ с подъемом сегмента ST и 15 459 — с нестабильной стенокардией или ОИМ без подъема сегмента ST). При этом у более чем 10 тыс. пациентов (около 17%) был СД 2-го типа. В ходе исследований отслеживали уровень летальности на 30-й день и через 1 год после лечения ОКС.

При анализе обнаружилось, что уровень летальности на 30-й день был значительно выше среди лиц с СД, независимо от того, был ли у них ОИМ с подъемом сегмента ST или нет. Так, риск смерти на 30-й день был на 78% выше среди больных СД в группе с ОИМ с подъемом сегмента ST и на 40% — у пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST. У лиц с СД также было отмечено небольшое увеличение уровня летальности спустя 1 год после ОИМ, особенно в группе без элевации сегмента ST.

Таким образом, несмотря на современные методы лечения ОКС, наличие СД значительно ухудшает прогноз, поэтому необходимо проводить более агрессивную лечебную стратегию у пациентов с ИБС, имеющих СД.

<http://www.jama.ama-assn.org>

# Медична лабораторія «ДІЛА» - завжди Ваш надійний партнер у забезпеченні високоякісних лабораторних досліджень!

**Всебічне інформаційне  
забезпечення**

**Оперативний зворотний  
зв'язок**

**Комплексне співробітництво**



**Лабораторії та лікаря-спеціаліста**

**Допомога у виборі  
переліку, етапів та методів  
досліджень**

**Гарантія якості  
результату дослідження**

Телефон консультативної  
підтримки спеціалістів:  
**(044) 331-21-31**

[Http://www.dila.com.ua](http://www.dila.com.ua)



№183736

Телефони інформаційної  
служби: **(044) 531-94-91;**  
**531-94-89**

E-mail: [info@dila.com.ua](mailto:info@dila.com.ua)

Ліцензія АВ № 367206 від 3.08.2007 р.

Свідоцтво про атестацію  
№ПТ-0275/06 від 28.07.2006 р.

А.А. Козелкин, Ю.Н. Нерянова, С.А. Козелкина, Р.П. Никулина,  
Запорожский государственный медицинский университет

## Изменения церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга у больных с транзиторной ишемической атакой и ишемическим инсультом под влиянием комплексной терапии

**В** связи с высокой медико-социальной значимостью острые ишемические нарушения мозгового кровообращения занимают важное место среди актуальных и приоритетных проблем ангионеврологии [1, 5, 10].

В Запорожском ангионеврологическом центре на базе кафедры нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета (руководитель – профессор А.А. Козелкин) ежегодно проходят лечение около 1 200 больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Данные о видах ОНМК представлены на рисунке 1.

Успех лечения транзиторных ишемических атак (ТИА) и мозговых инсультов в большей степени определяется фактором времени. Эффективность терапевтических мероприятий зависит не только от своевременности их начала, но и от преемственности и последовательности терапии в разные периоды заболевания. К сожалению, около 60% ТИА своевременно не диагностируется, поскольку возникающий очаговый неврологический дефицит кратковременен [2, 9].

По данным некоторых авторов, в течение первого года после перенесенной ТИА риск развития мозгового инсульта повышается в 13-16 раз, в течение пяти лет – в 7 раз [2, 8, 10].

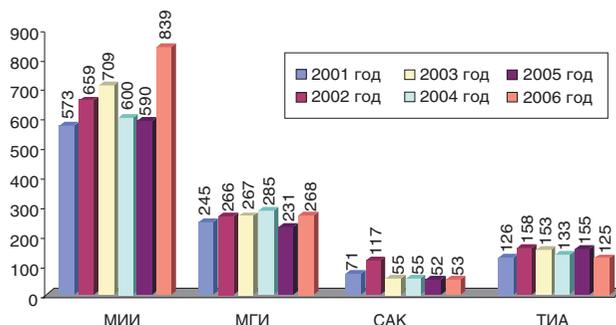


Рис. 1. Данные о видах ОНМК больных, поступивших в Запорожский ангионеврологический центр в 2001-2006 гг.

Примечания: \* – соотношение ишемических инсультов с геморрагическими в отделениях ОНМК – 3 : 1; ММИ – мозговые ишемические инсульты, МГИ – мозговые геморрагические инсульты, САК – субарахноидальные кровоизлияния, ТИА – транзиторные ишемические атаки.

Приблизительно у 20% пациентов в возрасте старше 50 лет ТИА предшествуют развитию инсульта и вовремя распознаются только у 40% больных, поскольку очаговый неврологический дефицит, чаще всего регрессирующий в течение нескольких минут, реже – часов, не позволяет провести своевременный детальный неврологический осмотр. Таким образом, пациентам, перенесшим ТИА, диагноз зачастую ставят ретроспективно [6, 7].

Данные литературы свидетельствуют о том, что у лиц, перенесших ТИА, риск развития ишемического инсульта в первые 2 дня составляет 5,6%, в последующие 7 дней – 8,6%, через 10-15 дней – 10,5%, через месяц – 12%, через 90 дней риску развития мозгового инсульта подвержен каждый четвертый больной [4-6].

Среди основных факторов риска цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), влияющих на течение и исход сосудистого эпизода, выделяют сахарный диабет (СД), фибрилляцию предсердий (ФП), артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и сердечно-сосудистую недостаточность.

Известно, что пол больных разносторонне влияет на возникновение сосудистого эпизода, ЦВЗ у мужчин выше, а с возрастом увеличиваются у обоих полов. Существуют такие различия в факторах риска: курение, злоупотребление алкоголем (у мужчин), АГ и ФП (у женщин).

В ходе исследований установлено, что пациенты с ТИА моложе больных с инфарктом мозга (ИМ) практически на 15 лет. Если средний возраст пациентов с ТИА составляет  $52,04 \pm 2,64$  года, то больных с ИМ –  $66,1 \pm 2,04$  года. Возрастные различия носят статистически достоверный характер (табл. 1).

АГ – наиболее доказанный основной модифицируемый фактор риска развития всех типов инсульта. Доказано, что у пациентов с подтвержденной АГ частота инсульта в 3 раза выше, чем у нормотензивных больных.

Таблица 1. Возрастные особенности больных с ТИА и ИМ

Форма ОНМК	Возраст больных, годы	Статистический критерий, F	Уровень значимости, p
ТИА	$52,04 \pm 2,64$	9,893	0,0034
ИМ	$66,10 \pm 2,04$		

Примечание: F – точный критерий Фишера.

Около 70% пациентов, поступающих в сосудистые отделения в дебюте заболевания, имеют повышенные уровни как систолического (САД), так и диастолического артериального давления (ДАД), однако вопрос о прогностическом значении АД на течение и исход мозговой дисгемии остается дискуссионным.

Под нашим наблюдением находились 117 больных, из них у 54% была диагностирована АГ (у больных с ТИА – у 51%, с ИМ – у 62%). При инфарктах мозга регистрировались более высокие цифры АД. Уровень САД и ДАД у больных с ИМ был достоверно выше на 16,5% ( $p < 0,01$ ) и на 11,5% ( $p < 0,045$ ) соответственно, чем у пациентов с ТИА (табл. 2).

Повышение АД у больных с ТИА и ИМ в дебюте заболевания, возможно, связано с вегетативным дисбалансом, прослеживающимся у пациентов с АГ, а также с реакцией на стресс.

При исследовании сердечной деятельности у обследованных больных с ИМ базальная частота сердечных сокращений (ЧСС) была выше на 8,3%, чем у пациентов с ТИА, что также свидетельствовало в пользу неблагоприятного исхода мозговой катастрофы у данного больного, однако различия не достигали порога статистической достоверности ( $p < 0,06$ ) (табл. 3). Тем не менее обнаруженная тенденция позволяет предположить большую степень активации симпатического звена вегетативной нервной системы у больных с ИМ.

На основании ширококомасштабных исследований установлено, что СД повышает риск развития мозгового инсульта в 2-6 раз. СД 2-го типа, как правило, развивается у лиц в возрасте старше 50 лет, часто протекает на фоне АГ, дислипидемии, возникающих в таком возрасте. Сочетание СД с этими заболеваниями повышает риск развития сосудистых катастроф и обуславливает их более тяжелое течение [9]. Транзиторная гипергликемия чаще обнаруживается у больных с ОНМК и предрасполагает к повреждению мозга. Известно также о неблагоприятном влиянии гипергликемии на течение сосудистого заболевания [2, 9].

Таблица 2. Уровни САД и ДАД у больных с ТИА и ИМ

АД	Форма ОНМК		Статистический критерий, F	Уровень значимости, p
	ТИА	ИМ		
САД, мм рт. ст.	152,5 ± 5,61	182 ± 10,72	6,933	0,012
ДАД, мм рт. ст.	88,46 ± 2,58	100 ± 5,96	4,336	0,044

Примечание: F – точный критерий Фишера.

Таблица 3. ЧСС у больных с разными формами ОНМК

Форма ОНМК	ЧСС	Статистический критерий, F	Уровень значимости, p
ТИА	73,62 ± 1,75	3,51651	0,06936
ИМ	80,3 ± 3,51		

Примечание: F – точный критерий Фишера.

В данном исследовании у пациентов с ИМ прослеживалась тенденция к увеличению содержания глюкозы в крови на 20,3% ( $p < 0,06$ ) по сравнению с больными ТИА, которая расценивалась как большая вероятность неблагоприятного прогноза для исхода ТИА и развития у больного ИМ (табл. 4). Прямая зависимость уровня гликемии и тяжести поражения мозга свидетельствует о том, что с повышением гликемии возрастает риск развития более тяжелой формы сосудистой катастрофы – ИМ.

Интересно отметить, что исход сосудистого эпизода практически не зависит от уровня  $\beta$ -липопротеидов. По содержанию в крови  $\beta$ -липопротеидов, умеренное повышение которых наблюдалось у пациентов обеих групп, больные с ИМ и ТИА существенно не различались (табл. 5).

Таким образом, результаты проведенного однофакторного дисперсионного анализа позволяют выделить наиболее значимые клинико-лабораторные данные – факторы риска, определяющие исход сосудистого эпизода в ТИА или его трансформацию в ИМ.

При сочетании таких факторов, как возраст до 59 лет, «мягкая» и умеренная АГ (до 180/100 мм рт. ст.), нормосистолия, нормогликемия и умеренная гиперлипидемия, можно прогнозировать завершение сосудистого эпизода в ТИА.

У лиц старше 65 лет с уровнем САД > 180 мм рт. ст., ДАД > 100 мм рт. ст., исходной тахикардией, гипергликемией и умеренной гиперлипидемией наиболее вероятна трансформация сосудистого эпизода в ИМ.

Особое место среди причин эмболии занимает ФП, широко распространенная в популяции [7, 9].

Наряду с АГ ФП является одной из причин, повышающих возникновение повторных ТИА и ИМ, заметно ухудшает прогноз сосудистого процесса (особенно повторного) [2, 6].

В данном исследовании ИБС с ФП была обнаружена в 17% случаев у больных с повторными эпизодами, которые имели в анамнезе ТИА или ИМ.

Гипертрофия левого желудочка отмечена у 78 больных (66,7%), и в большинстве случаев служила фактором, приводящим к развитию ИМ. Так, у 23 пациентов с ИМ (63,9%)

Таблица 4. Уровень глюкозы в крови у больных с ТИА и ИМ

Форма ОНМК	Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	Статистический критерий, F	Уровень значимости, p
ТИА	6,35 ± 0,41	3,7586	0,0608
ИМ	7,97 ± 0,81		

Примечание: F – точный критерий Фишера.

Таблица 5. Уровень  $\beta$ -липопротеидов в крови у больных с ТИА и ИМ

Форма ОНМК	$\beta$ -липопротеиды, ммоль/л	Статистический критерий, F	Уровень значимости, p
ТИА	5,55 ± 0,38	0,009298	0,923802
ИМ	5,62 ± 0,74		

Примечание: F – точный критерий Фишера.

и лишь у 36 больных с ТИА (43,4%) была диагностирована гипертрофия левого желудочка. Таким образом, для улучшения прогноза заболевания наличие гипертрофии левого желудочка считается неблагоприятным признаком течения сосудистого процесса и требует адекватной медикаментозной коррекции.

Поскольку в реальной жизни практически невозможно создать модель ситуации, в которой на вероятность того или иного события оказывал бы влияние только один показатель, научный интерес представляют множественные влияния факторов риска на исход сосудистого эпизода.

Учитывая высокую предикторную значимость линейных скоростей кровотока (ЛСК) в позвоночных артериях, именно эти показатели были взяты в качестве зависимых переменных. Было изучено влияние на ЛСК модифицируемых и немодифицируемых факторов риска сосудистых мозговых катастроф, оценивались пол, возраст, наличие основной и сопутствующей патологии, уровни глюкозы, холестерина, креатинина, протромбина в крови.

В качестве основного сосудистого заболевания рассматривали эссенциальную гипертензию, церебральный атеросклероз, ИБС и др., в качестве сопутствующей патологии – СД, дисциркуляторную энцефалопатию, вегетососудистую дистонию и т. д., на фоне которых развились ТИА или ИМ. Полученные модели представлены в таблице 6.

На максимальную ЛСК по позвоночным артериям влияние оказывают характер поражения (ТИА или ИМ), основное и сопутствующие заболевания ( $R = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ). Следовательно, наличие сопутствующей соматической патологии и характер основного сосудистого заболевания (1 или сочетание 2-3) влияют на течение и исход мозговой дисгемии.

Также установлена зависимость показателей максимальной ЛСК по позвоночным артериям от возраста, пола пациента и локализации поражения ( $R = 0,16$ ,  $p < 0,02$ ). Показатели данной модели представлены в таблице 7.

Полученные данные множественной корреляции свидетельствуют о достоверном влиянии на линейный кровоток возраста, пола пациентов и локализации очага. Сочетание мужского пола, возраста пациентов

**Таблица 6. Зависимость между характером поражения, основным и сопутствующим заболеваниями и максимальной ЛСК по позвоночным артериям**

Факторы риска	Стандартизованные $\beta$ -коэффициенты регрессии	Std. err.	t (55)	p – level
Характер поражения	- 0,349404	0,117601	- 2,97110	0,004393
Основное заболевание	0,336520	0,116970	2,87697	0,005704
Сопутствующее заболевание	- 0,045784	0,117840	- 0,38853	0,699125

старше 65 лет при поражении в каротидном бассейне является неблагоприятным фактором течения мозговой дисгемии.

В 3-й модели множественной корреляции установлена зависимость между показателями максимальной ЛСК по позвоночным артериям и содержанием протромбина и глюкозы в крови (табл. 8). Модель имеет следующий вид:  $R = 0,29$ ,  $p < 0,001$ .

Исходя из данных, представленных в таблице 8, становится ясно, что нормогликемия и нормальное содержание протромбина способствуют развитию у пациента ТИА, при гипергликемии и увеличении показателей протромбина крови – ИМ.

Ряд авторов высказывают предположения о влиянии показателей фибриногена крови как компонента, необходимого для формирования тромба, на возникновение церебральных микроэмболов. Так, в работах I.M. Loftus et al. (1998), V. Vucovic et al. (1998) достоверно доказаны более высокие цифры фибриногена у больных с регистрируемой микроэмболией при кардиальной патологии. В предложенной модели установлено, что повышенные цифры протромбина крови в сочетании с гипергликемией имеют существенное значение в развитии ОНМК. Повышение уровня фибриногена в плазме крови является достоверным предиктором развития острого инфаркта мозга и служит критерием увеличения риска развития ишемических сосудистых катастроф. Уровень фибриногена в плазме крови прямо коррелирует с тяжестью течения сосудистого процесса.

Во всех рассмотренных моделях остатки между собой не коррелировали (согласно статистике Дарбина-Уотсона), что дает основание говорить об адекватности моделей множественной регрессии. Включение таких показателей, как общий холестерин и креатинин крови, приводили к неадекватности моделей множественной регрессии, что позволило сделать вывод об их низкой предикторной значимости.

**Таблица 7. Зависимость между возрастом, полом, локализацией поражения и максимальной ЛСК по позвоночным артериям**

Немодифицируемые факторы риска	Стандартизованные $\beta$ -коэффициенты регрессии	Std. err.	t (55)	p – level
Пол	0,292179	0,123811	2,35987	0,021857
Возраст	- 0,255879	0,124437	- 2,05630	0,044511
Локализация поражения	- 0,023835	0,123499	- 0,19161	0,848757

**Таблица 8. Зависимость между уровнями протромбина, глюкозы крови и максимальной ЛСК по позвоночным артериям**

Факторы риска	Стандартный $\beta$ -коэффициент регрессии	Std. err.	t (55)	p – level
Протромбин, %	0,285994	0,130585	2,19009	0,034122
Глюкоза, ммоль/л	- 0,477322	0,130573	- 3,65525	0,000709

Современные подходы к лечению ОНМК предусматривают максимально быструю госпитализацию больных, раннее начало адекватных терапевтических мероприятий с момента заболевания, когда начинается регенерация пораженных участков, создание нейронами на неповрежденных участках новых синаптических связей для компенсации утраченных [1, 4].

Исходя из основных механизмов формирования острых ишемий, можно выделить два основных направления в лечении ТИА: улучшение перфузии ткани мозга и нейропротективную терапию [3, 9].

Для предотвращения развития инсульта и уменьшения зоны инфаркта необходимо восстановить кровоток на макро- и микроциркуляторном уровне, осуществить нейропротекцию, то есть защитить клетки мозга от гибели [2, 5].

Во всех указанных случаях на сегодняшний день достаточно широко используются вазоактивные препараты и нейропротекторы. Входящие в состав актовегина пептиды улучшают течение энергетически зависимых процессов обмена веществ в организме. Актовегин улучшает снабжение тканей кислородом и глюкозой, стимулирует активность ферментов окислительного фосфорилирования, повышает обмен богатых энергией фосфатов, нормализует рН клетки [8].

Были обследованы 52 пациента с ТИА и ИМ различной локализации, которым наряду с комплексной терапией назначали актовегин в дозе 200 мг внутривенно с первых суток заболевания на протяжении двух недель.

Учитывая тот факт, что при кратковременной ишемии не формируется очаг некроза, и, как правило, нейровизуализационные исследования при ТИА малоинформативны, весьма перспективным является изучение электроэнцефалограммы (ЭЭГ), отражающей функциональное состояние мозга. Актовегин оказывает системное действие на организм, увеличивает кислородный энергообмен в клетках всех органов, находящихся в состоянии метаболической недостаточности, следовательно, значительно улучшает биоэлектрические показатели мозга.

Так, у пациентов, получавших в комплексной терапии актовегин, значительно улучшились показатели биоэлектрической активности головного мозга по сравнению со стандартной терапией, что представлено в таблице 9.

**Таблица 9. Показатели ЭЭГ у больных с ТИА в 1-й (стандартная терапия) и 2-й (терапия с использованием актовегина) исследуемых группах в 1-е и 10-14-е сутки заболевания**

Показатели ЭЭГ-паттерна	1-я группа	2-я группа
Амплитуда α-ритма	1-е сутки 18,9 ± 2,1	10-14-е сутки 22,7 ± 2,3
Частота α-ритма	1-е сутки 9,2 ± 0,15	10-14-е сутки 9,9 ± 0,3
Амплитуда β-ритма	1-е сутки 17,1 ± 1,8	10-14-е сутки 14,0 ± 0,9
Частота β-ритма	1-е сутки 17,0 ± 1,1	10-14-е сутки 15,5 ± 0,8

На фоне терапии у больных, получавших актовегин (2-я группа), темп и объем восстановления нарушенных функций превышали таковые в группе пациентов, которым назначали только стандартную терапию (1-я группа) (рис. 2).

Восстановление у больных, применявших актовегин, по сравнению с больными на фоне стандартной терапии происходило быстрее: частота α-ритма была в 1-е и 14-е сутки  $9,1 \pm 0,22$  и  $9,9 \pm 0,14$  Гц ( $p < 0,05$ ) соответственно, что значительно выше, чем в 1-й группе пациентов (1-е и 14-е сутки –  $9,2 \pm 0,15$  и  $9,4 \pm 0,14$  Гц соответственно), которые получали только стандартную терапию.

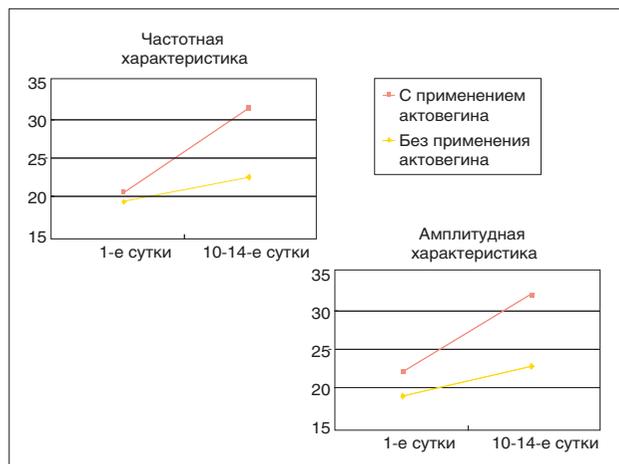
Существенные различия в динамике были установлены по амплитуде α-ритма. Если у пациентов 2-й группы, которым назначали актовегин, амплитуда составляла  $32,2 \pm 2,74$  мкВ, увеличиваясь на 29,5% (практически как в контрольной группе – 36,5 мкВ), то у больных, принимавших только базовую терапию, она составила  $22,1 \pm 1,4$  мкВ, повышаясь на 14,4%. Необходимо отметить, что на фоне лечения актовегином у больных с ТИА отмечалась тенденция к снижению δ- и θ-активности.

Медленная активность может усиливаться в процессе восстановления двигательных функций и иногда доминирует в клинически интактном полушарии.

Высокая терапевтическая эффективность актовегина у больных в остром периоде связана с вторичным усилением репаративных процессов, а также со стимуляцией функционально неактивных нейронов.

Значительное улучшение гемодинамических показателей в обоих сосудистых бассейнах отмечено у пациентов с ИМ на фоне применения актовегина.

У больных с ИМ, в отличие от пациентов с ТИА, наблюдалась значительная положительная динамика, причем практически все изменения были достоверны. Улучшения максимальных показателей ЛСК в средней мозговой артерии (СМА) были на 45,6% слева и 13,1% справа; в позвоночной артерии (ПА) – на 69,2% слева и 33,4% справа соответственно.



**Рис. 2. Изменения биоэлектрической активности у больных с мозговыми ишемическими инсультами на фоне комплексной терапии**

ПРАКТИКА

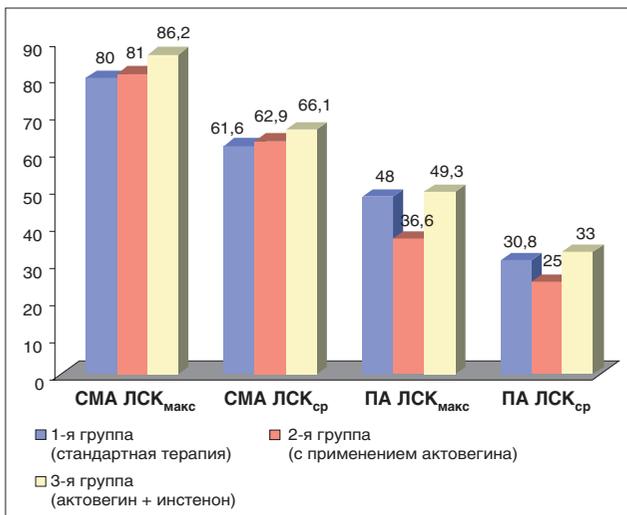


Рис. 3. Изменение показателей мозгового кровотока на фоне комплексной терапии с применением актовегина и инстенона

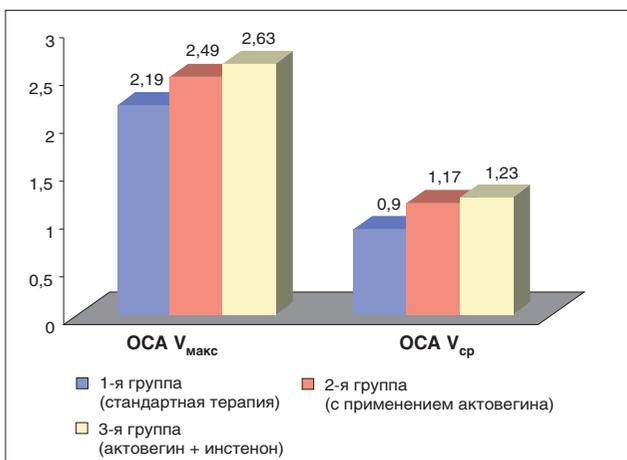


Рис. 4. Изменение показателей мозгового кровотока на фоне комплексной терапии с применением актовегина и инстенона

Примечания: V<sub>макс</sub> – максимальная скорость кровотока, V<sub>ср</sub> – средняя скорость кровотока, OCA – общая сонная артерия.

Больным с более тяжелой патологией, чем ТИА, предпочтительнее назначать актовегин, поскольку в условиях выраженного кислородного голодания, которое развивается при ИМ, его действие является более эффективным.

При общем применении актовегина и инстенона в комплексной терапии больных с ОНМК достоверно улучшались показатели кровотока по СМА, значительно превосходящие аналогичные данные в группе больных, получавших стандартную терапию. Так, максимальная ЛСК увеличивалась на 29,3%, средняя – на 33,9%, при этом в 1-й группе, применявшей стандартную терапию, увеличение максимальной ЛСК происходило на 7,7%, средней – на 9,4%. Данные динамики мозгового кровотока представлены на рисунках 3 и 4.

Аналогичные изменения гемодинамики происходили в позвоночных артериях. У больных этой группы на фоне проводимой комплексной терапии на 10-14-е сутки показатели максимальной и средней ЛСК увеличивались на 32,7 и 38%. Такое же значительное увеличение

ЛСК было отмечено по основной артерии (на 31,1 и 36,5%) и по общим сонным артериям (ОСА): максимальная ЛСК увеличивалась на 18,9% по сравнению с 1-ми сутками заболевания, в 1-й группе пациентов – на 10,6%.

Таким образом, были получены три математические модели, с помощью которых можно прогнозировать исход сосудистого эпизода в ТИА или ИМ. В 1-й модели существенное значение имеют основное и сопутствующее заболевания; во 2-й – пол, возраст и локализация основного процесса; в 3-й – содержание протромбина и глюкозы в плазме. Включение в стандартную терапию пациентов с ОНМК актовегина значительно улучшает как биоэлектрическую активность головного мозга, так и мозговую гемодинамику, имеет выраженный эффект при лечении больных с ИМ.

Литература

1. Боброва В.І. Інстенон та актовегін у лікуванні судинних уражень головного мозку // Збірник наукових праць співробітників КМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2002. – Вип. 11 (3). – С. 155-160.
2. Бурчинский С.Г. Современные подходы к нейропротекции // Медицина сегодня. – 2004. – № 10-11. – С. 150-151.
3. Виленский Б.С., Широков Е.А., Вознюк И.А. Эффективность церебролизина и актовегина при полушарном ишемическом инсульте // Сосудистая патология нервной системы. – СПб., 1998. – С. 193-195.
4. Виничук С.М., Довбонос Т.А. Современная диагностика и лечение острых ишемических нарушений мозгового кровообращения. – К., 2002. – 32 с.
5. Григорова И.А., Морозова О.Г. Принципы нейропротективной терапии хронической церебральной ишемии // Международный медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 29-32.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.
7. Кузнецова С.М. Этиопатогенез инсульта. Клинические варианты // Doctor. – 2003. – № 3. – С. 13-16.
8. Кунц Г., Шуман Г. Использование актовегина при умеренно выраженной деменции: результаты многоцентрового двойного слепого контролируемого плацебо рандомизированного исследования // Неврологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 40-43.
9. Мищенко Т.С. Транзиторные ишемические атаки // Украинский терапевтический журнал. – 2002. – Т. 4. – № 1. – С. 65-69.
10. Серкова В., Мовчан Г. Особенности функционального состояния мозговой гемодинамики при разных вариантах церебральной артериальной ангиоархитектоники: оптимизация патогенетических подходов к лечению вазоактивными средствами // Ліки України. – 2004. – № 4 (81). – С. 68-72.

А.В. Максименко, А.А. Довгалюк, Ю.Л. Кузьменко, Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України, м. Київ

# Ендоваскулярна балонна атріосептостомія у новонароджених із транспозицією магістральних судин

**В**роджені вади серця (ВВС) зустрічаються з частотою 8% [1]. Транспозиція магістральних судин (ТМС) становить майже 6% серед усіх вроджених дефектів серця та призводить до критичних, несумісних із життям порушень гемодинаміки та зниження оксигенації артеріальної крові (рисунок).

При ТМС наявна вентрикуло-артеріальна дискордантність, тобто аорта відходить від морфологічно правого шлуночка (ПШ) і розташовується попереду від легеневої артерії, котра в свою чергу відходить від морфологічно лівого шлуночка (ЛШ) і розташовується позаду від аорти. В результаті утворюється два роз'єднаних паралельних кола кровообігу:

1. Системна венозна кров проходить через анатомічно праві відділи серця і йде далі в аорту, не збагатившись киснем.
2. Кров із легеневої вен, збагачена киснем, через анатомічно ліві відділи серця потрапляє в легеневу артерію.

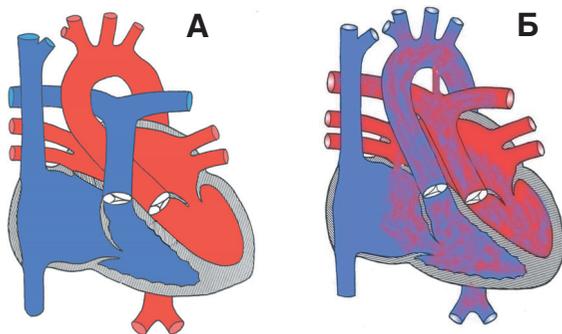


Рисунок. Серце з патологією та без (А – здорове серце, Б – серце із ТМС)

Таким чином, єдиними компенсаторними сполученнями є відкриті артеріальна протока (ВАП) і овальне вікно (ВОВ), які забезпечують постачання оксигенованої крові в систему великого кола кровообігу. Ці вроджені механізми компенсації швидко втрачаються протягом перших днів після народження.

При природному перебігу майже всі новонароджені з такою вадою помирають протягом першого року життя.

Залежно від наявності інших внутрішньосерцевих дефектів виділяють наступні види ТМС:

- із інтактною міжшлуночковою перетинкою (50%);
- із інтактною міжшлуночковою перетинкою та обструкцією вихідного тракту ЛШ (1%);

- із дефектом міжшлуночкової перетинки (24,5%);
- із дефектом міжшлуночкової перетинки та обструкцією вихідного тракту ЛШ (24,5%).

## Клінічний перебіг та діагностика

Провідний симптом при ТМС – синдром артеріальної гіпоксемії, що клінічно проявляється ціанозом різного ступеня виразності вже з перших годин життя. Насичення крові киснем при цій ваді залежно від функціонування ВАП та ВОВ коливається від 90 до 60% за пульсоксиметром. У тяжких випадках може знижуватися до критичних цифр (чим менший діаметр ВАП та ВОВ, тим гірше змішування крові між великим та малим колами кровообігу і, відповідно, нижча сатурація). Проте необхідно виключити несерцеві причини, що можуть призвести до артеріальної гіпоксемії: розлади дихання, пов'язані з родовою травмою, асфіксією, респіраторним дистрес-синдромом, масивним ателектазом легенів, пневмотораксом, діафрагмальною килюю тощо. Всім дітям із підозрою на вроджену ваду серця потрібно обов'язково проводити ЕхоКГ-обстеження.

ЕхоКГ-ознаки ТМС:

- парастернально по довгій осі – визначається паралельний хід магістральних судин, відсутній типовий перехрест легеневої артерії з аортою;
- парастернально по короткій осі – одночасно локалізуються два клапани магістральних судин (при нормальній анатомії локалізується лише аортальний клапан), причому аортальний клапан розташований ближче до груднини; можна побачити коронарні судини, що відходять від синусів аортального клапана, розташованого попереду від клапана легеневої артерії;
- залежно від типу ТМС може бути наявний дефект міжшлуночкової перетинки, обструкція вивідного тракту ЛШ; ВОВ та ВАП, як правило, візуалізуються завжди; порожнисті та легеневі вени, передсердя та шлуночки розташовані типово.

Сучасний рівень кардіохірургії дозволяє виконати хірургічну корекцію цієї вади, однак хворі знаходяться в критичному стані, що значно підвищує ризик операції. Слід враховувати, що з моменту народження у таких пацієнтів існує ризик раптової смерті, тому багато хто з них не доживає до операції.

Основними оперативними втручаннями при ТМС є:

1. Операція артеріального переключення (Jatene) – пересадка легеневої артерії та аорти з коронарними судинами в анатомічно правильне положення, тобто проводиться повна анатомічна та гемодинамічна корекція вади. Операцію проводять у перші два тижні життя дитини.

**ПРАКТИКА**

2. Операція передсердного переключення (Senning, Mustard procedures) – виконується переключення на рівні передсердь таким чином, що венозна кров із правого передсердя потрапляє в ЛШ, артеріальна – з лівого передсердя в ПШ, тобто проводиться гемодинамічна корекція вади. Організм отримує кров, збагачену киснем. ПШ при такій корекції є системним. Оптимальний термін виконання – вік від 6 місяців.

3. Операція Lecompte, Rastelli – виконується при ТМС із обструкцією вихідного тракту ЛШ у дітей віком від 2-6 років. Суть операції полягає у створенні внутрішньо-серцевого сполучення між аортою і ЛШ та легеневою артерією і ПШ за допомогою заплати.

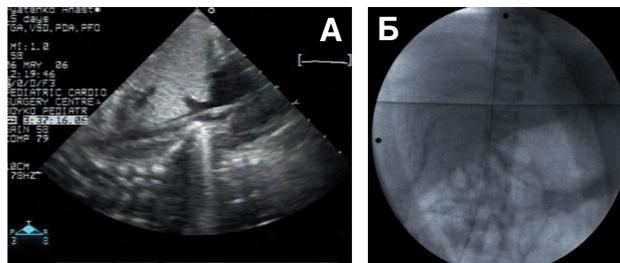
**Лікування**

При підозрі на ТМС новонародженого найближчим часом необхідно направити в спеціалізований центр для підтвердження діагнозу та проведення лікування. Поки дитина не доставлена в спеціалізований стаціонар, необхідно проводити заходи, направлені на корекцію відхилень, викликаних артеріальною гіпоксемією та низькою перфузією. Обов'язковою є інфузія простагландину E1 (вазопростану) у дозі 0,01-0,1 мкг/кг/хв з метою підтримання функціонування ВАП. Недопустиме болюсне введення вазопростану. Слід пам'ятати, що даний препарат, особливо на початку інфузії, може викликати апное. Це не потребує переведення хворого на штучну вентиляцію легень (ШВЛ). Достатньо «розворушити» дитину чи зробити декілька вдихів за допомогою кисневої маски, іноді необхідно зменшити швидкість інфузії. Бажано, щоб такі пацієнти перебували на самостійному диханні, оскільки при ШВЛ погіршується ліво-правий шунт на рівні передсердь, а також існує загроза інфікування трахеобронхіального дерева та розвитку пневмонії, що не дозволить виконати радикальну операцію, оскільки буде втрачено час (при ТМС із інтактною міжшлуночковою перетинкою радикальна операція виконується до досягнення 10-денного віку). Якщо ж стан новонародженого потребує інтубації та проведення ШВЛ, концентрація кисню в дихальній суміші повинна становити 21% (кисень сприяє закриттю ВАП). Стимуляцію дихання при санації трахеї також необхідно проводити повітрям, а не киснем.

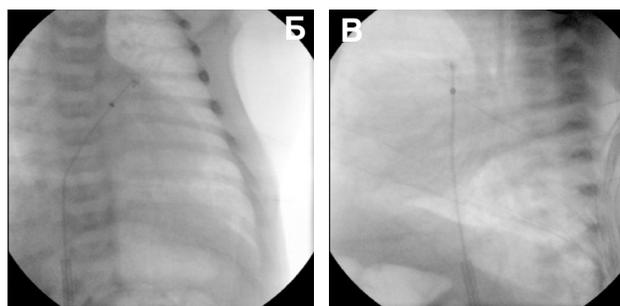
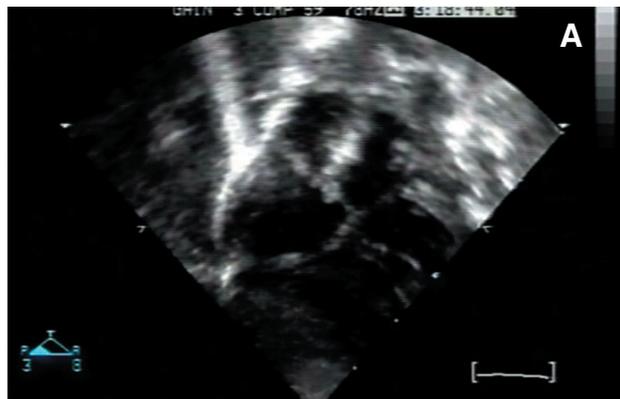
Єдиний шлях мобілізації існуючих компенсаторних резервів і покращання стану таких хворих на доопераційному етапі – процедура атріосептостомії (АСС) (транскутанне балонне рентгеноангіохірургічне розширення ВОВ), запропонована В. Рашкіндом і В. Міллером в 1966 р. [2]. Ця безпечна малоінвазивна процедура дозволяє:

- покращити змішування та шунтування крові на передсердному рівні;
- підвищити оксигенацію крові;
- вивести хворого з критичного стану;
- покращити результат наступної радикальної корекції за рахунок збільшення компенсаторних резервів.

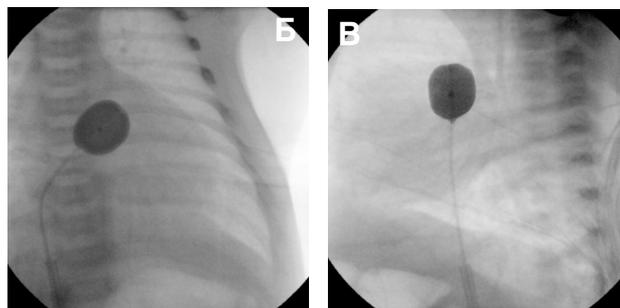
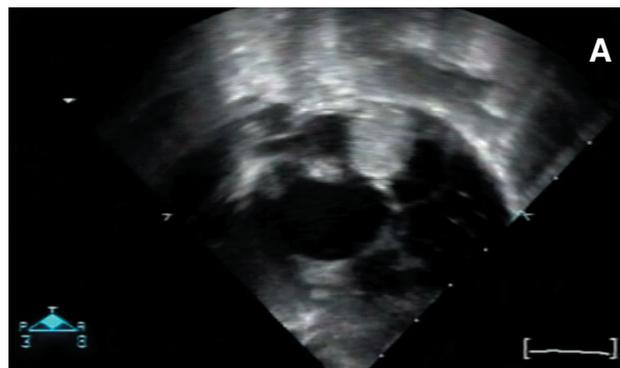
Головна проблема надання ургентної допомоги таким дітям – це необхідність виконання АСС у рентгеноопераційній із використанням рентгеноангіографічних комплексів, які є лише в спеціалізованих кардіо- та ангіохірургічних центрах. Час та умови транспортування до спеціалізованого закладу є факторами підвищення



Мал. 1. Етап постановки діагностичного провідника для встановлення інтродюсера (А – субкостальна проекція, Б – передньозадня проекція)



Мал. 2. Етап візуалізації балон-катетера в лівому передсерді (А – субкостальна проекція, Б – передньозадня проекція, Б – ліва латеральна проекція)



Мал. 3. Етап візуалізації роздутого балон-катетера в лівому передсерді перед виконанням процедури Рашкінда (А – субкостальна проекція, Б – передньозадня проекція, Б – ліва латеральна проекція)

ризикую для немовлят із ТМС. У таких випадках за відсутності рентген-операційної доцільне проведення АСС під контролем ЕхоКГ.

Метою нашої роботи було розкриття технології АСС під рентгеноскопичним та ЕхоКГ контролем, а також висвітлення результатів проведення цієї операції в Україні.

### Клінічний досвід

#### Матеріали та методи дослідження

Наш досвід стандартної АСС при ТМС в умовах рентгеноангіографії за період 2003-2006 рр. становить 189 втручань у дітей віком від 1 доби до 3 місяців, що розглядаються в даній роботі як перша група спостереження. Набутий досвід дозволив вдосконалити і спростити метод АСС, а також виконати її під контролем ЕхоКГ у 11 хворих (друга група).

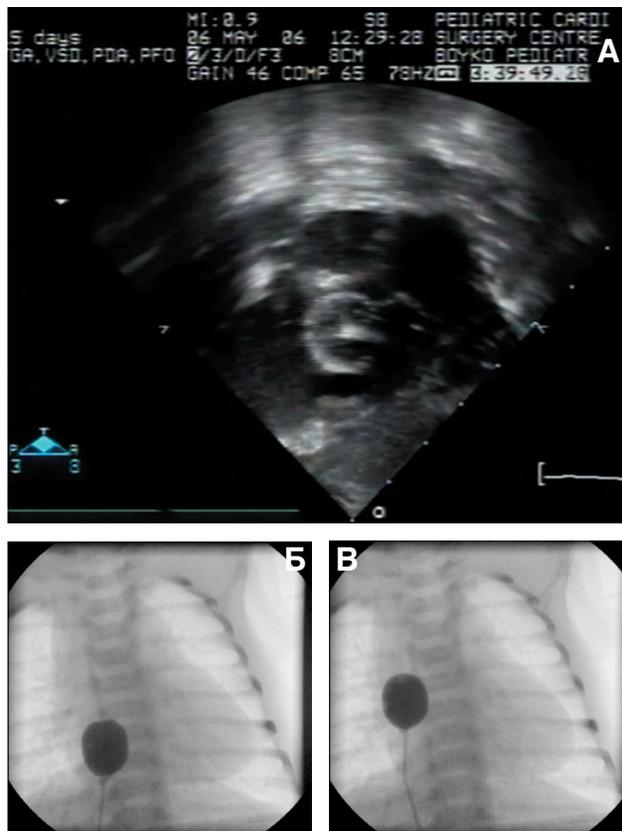
В обох групах катетеризацію судин і проведення балонної дилатації виконували за протоколом стандартної процедури Рашкінда катетерами Numed Z-5 Septostomy 6F із діаметром балона 13,5 мм. Для проведення АСС застосовують доступ через пупкову вену чи інтродюсер 6F, встановлений у стегнову вену. Катетер для АСС (із балоном на кінчику) через інтродюсер 6F, встановлений у стегнову вену, проводять через нижню порожнисту чи пупкову вену (при доступі через пупкову вену) у ВОВ. Після встановлення балона в лівому передсерді його наповнюють розведеним контрастом під постійним рентгенологічним чи ЕхоКГ контролем, щоб запобігти пошкодженню мітрального клапана чи легеневих вен. Після наповнення балон різким рухом переводять із лівого передсердя в праве, розширюючи при цьому дефект міжпередсердної перегородки за рахунок розриву країв ВОВ. Оцінку створеного дефекту міжпередсердної перетинки проводять за допомогою ЕхоКГ, уточнюючи гемодинамічними даними (тиск протягування та зростання системної кисневої сатурації), або протяганням наповненого балонного катетера через дефект із лівого передсердя у нижню порожнисту вену без перешкод.

АСС під контролем ЕхоКГ мала наступні відмінності від стандартної рентгеноангіографічної процедури:

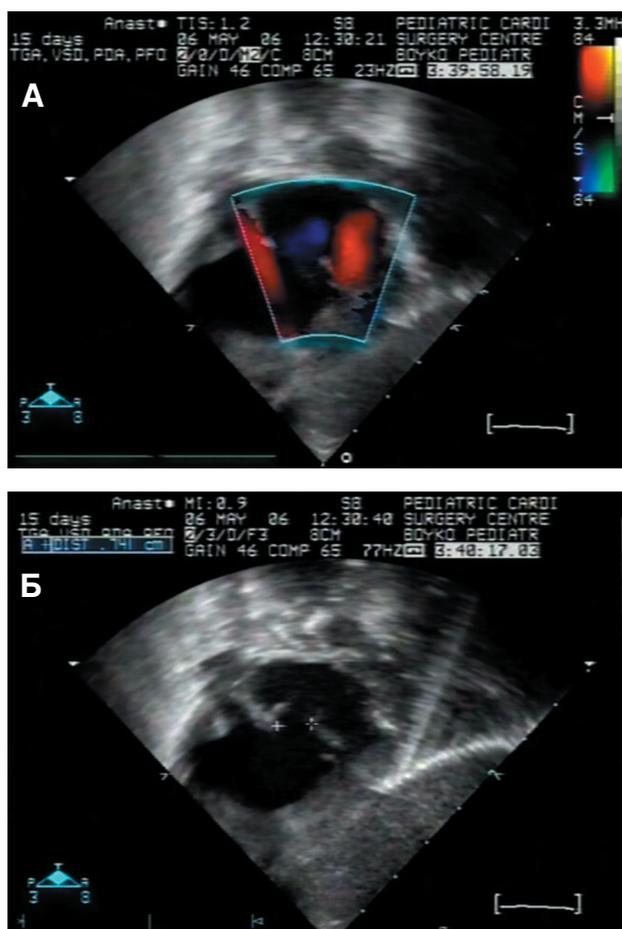
1. Ультразвукову візуалізацію структур серця і катетерного інструментарію за допомогою ЕхоКГ-апаратів Sonos 5500 або 7500 (Philips) датчиками з частотою 8 і 12 МГц.
2. Відсутність попередньої та контрольної катетеризації й ангіографії.
3. Ультразвукову візуальну навігацію руху катетерів.
4. ЕхоКГ-контроль результату процедури.

Ефективність процедури оцінювали також за даними пульсоксиметрії і прямого вимірювання у відсотках концентрації оксигемоглобіну в артеріальній крові за методикою мікроастроп на апараті Rapidlab-348 (Bayer).

Зміни показників центрального кровообігу до і після АСС мали клінічне значення для вибору тактики інтенсивної терапії, але в даній роботі вони не розглядаються, враховуючи їхню значну варіабельність, яка безпосередньо не пов'язана з ефективністю АСС.



Мал. 4. Етап візуалізації роздутого балон-катетера в правому передсерді після виконання процедури Рашкінда (А – субкостальна проекція, Б, В – передньозадня проекція)



Мал. 5. ЕхоКГ-контроль ефективності виконаної АСС у доплерівському (А) і В-режимі (Б)

**Результати та їх обговорення**

При виконанні АСС під контролем ЕхоКГ, порівняно зі стандартним методом, були відмічені особливості та розбіжності в отриманні й інтерпретації зображень (мал. 1-5).

Ефективність АСС оцінювали за збільшенням розмірів ВОВ (від  $3 \pm 2$  до  $7 \pm 2$  мм) і оксигенації крові (від  $52 \pm 28$  до  $79 \pm 12$ ). У 1-й групі не вдалося провести АСС у трьох пацієнтів, у зв'язку зі складною передсердною анатомією (у двох була ектопія вушка правого передсердя, в одного – аневризма міжпередсердної перегородки). У двох хворих під час проведення АСС виник гемоперикард із тампонадою серця внаслідок перфорації стінки передсердя, що потребувало екстреного відкритого хірургічного втручання. Обидва пацієнти померли внаслідок поліорганної недостатності на 3-ю та 5-у добу після втручання. У 2-й групі ефективність АСС була стовідсотковою.

Наведений вище графічний матеріал і досвід виконаних процедур свідчать про значні відмінності отриманих діагностичних зображень та можливості їх інтерпретації під контролем ЕхоКГ порівняно зі стандартною процедурою під контролем флюороскопії.

Переваги АСС під контролем ЕхоКГ:

- відсутність рентгенівського опромінення персоналу та хворого;
- відсутність потреби у використанні рентгеноангіографічного обладнання і максимальне наближення цієї процедури до ліжка критично хворої дитини;
- за рахунок чіткої візуалізації балон-катетера і овального вікна є можливість чітко визначити напрямок руху і положення катетера;
- можливість візуальної оцінки зміни розміру овального вікна і величини шунта за даними ЕхоКГ;
- немає потреби введення рентген-контрастної речовини (профілактика побічної дії);

- постійний контроль перикардіального простору (профілактика тампонади перикарда).

Недоліки АСС:

- труднощі при потребі візуалізації абдомінального відділу нижньої порожнистої вени та клубових вен на етапі пункції та встановлення інтродюсера;
- неможливість проведення катетеризації та ангіографії всіх порожнин серця та магістральних судин (обмежені діагностичні можливості).

Результати дослідження ефективності АСС за біохімічним аналізом вмісту кисню в артеріальній крові, ЕхоКГ-оцінкою збільшення дефекту та шунтування на міжпередсердному рівні, оцінкою розміру дефекту інтраопераційно під час наступної відкритої хірургічної корекції вади серця свідчать про те, що у всіх випадках АСС, виконана за новою методикою, була ефективною і відповідала середнім коливанням відхилень післяопераційних даних від доопераційних у контрольній групі.

**Висновки**

1. АСС, виконана під контролем ЕхоКГ чи рентгеноскопії, є ефективною і безпечною операцією.
2. Інформативність ЕхоКГ достатня для проведення АСС.
3. ЕхоКГ-контроль дає можливість проведення ургентної АСС в умовах неспеціалізованого стаціонару.

**Література**

1. Miller-Hance W.C., Tacy T.A. Gender differences in pediatric cardiac surgery: The cardiologist's perspective // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2004. – P. 7-10.
2. Rashkind W.J., Miller W.W. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: palliative approach to complete transposition of the great arteries // JAMA. – 1966. – Vol. 196. – 991 p.

# медичинський портал «Здоров'я України»

## www.health-ua.org

новости медицины  
 медицинские консультации  
 медицинская литература  
 работа для медработников  
 медицинское видео  
 и многое другое...

**мир медицины доступен каждому**



О.С. Федорченко, В.М. Зелений, Г.П. Демченко,  
Вузлова лікарня, м. Чернігів

## Первинна легенева гіпертензія

*Немає рідкісних хвороб – є рідкісні діагнози.*  
С.А. Рейберг

**П**ервинна легенева гіпертензія (ПЛГ) (синоніми: синдром Аерза-Аррілага, хвороба Аерза, хвороба Ескудеро, ціаноз чорний) – рідкісне захворювання невідомої етіології, що характеризується стійким підвищенням тиску в легеневій артерії, не зумовленим відомими причинами. За класифікацією ВООЗ від 1998 р., ПЛГ розподіляють на спорадичну і сімейну.

Вперше захворювання описали в 1901 р., але і до сьогодні етіологія та патогенез залишаються невідомими. Є припущення щодо спадковості ПЛГ. Клінічні дослідження сімейних випадків захворювання в США показали аутомно-домінантний тип успадкування з низькою популяцією (10-20%). Гетерозиготна мутація гена кісткового морфогенетичного білкового рецептора II виявлена в 60% випадків сімейної ПЛГ та в 25% – спорадичної [1].

Існують два припущення щодо патогенезу [4]:

1. Захворювання є генетично зумовленим, в його основі лежить порушення центральної регуляції судинного тону.

2. В основі захворювання лежить вроджене або набуте порушення продукції активних судиннозвужувальних речовин: серотоніну, ендотеліну, ангіотензину II з підвищенням агрегації тромбоцитів і формуванням мікротромбів у мікроциркуляторному руслі легенів із розвитком ремоделювання легневих судин.

Загально визначенням є визначення поняття «легенева артеріальна гіпертензія», згідно з яким його трактують як хворобу малих легневих артерій, що характеризується судинною проліферацією та ремоделюванням [2]. Морфологічна картина ПЛГ характеризується розростанням та потовщенням внутрішньої оболонки дрібних та середніх гілок легеневої артерії з прогресуючим звуженням їхнього просвіту за рахунок розвитку гіалінозу. Такі зміни в судинах призводять до ендотеліальної дисфункції. Останні дослідження молекулярних механізмів розвитку даної хвороби дозволяють припустити, що важливу, а можливо, й основну роль у патогенезі легеневої артеріальної гіпертензії відіграє ендотеліальна дисфункція. Хронічне порушення утворення вазоактивних медіаторів не тільки впливає на тонус судин, але й сприяє васкулярній трансформації [2].

За даними ВООЗ, верхня межа систолічного артеріального тиску (АТ) в легеневій артерії становить 30 мм рт. ст., діастолічного АТ – 15 мм рт. ст. Усі вищепераховані зміни в легневих артеріях призводять до прогресуючого підвищення легеневого судинного опору та легеневої гіпертензії зі збільшенням навантаження

на міокард правого шлуночка. В результаті перевантаження останнього розвивається гіпертрофія міокарда зі зміною його геометричних форм (дилатації) та формуванням правощлуночкової недостатності.

Зміни легневих артерій та легеневого кровообігу сприяють підвищеному тромбоутворенню в системі легеневої артерії. Ю.Н. Беленков та І.Є. Чазова (1999) виділяють чотири морфологічні типи ПЛГ:

1. Плексогенну легеневу артеріопатію – ураження артерій м'язового типу та артеріол легенів (процес зворотній).

2. Рецидивуючу легеневу тромбоемболію – органічне, обструктивне ураження артерій м'язового типу та артеріол легенів (тромби різної давності організації).

3. Легеневу венооклюзивну хворобу – проліферацію і фіброз інтими дрібних легневих вен і венул, оклюзію прекапілярних судин.

4. Легеневий капілярний гемангіоматоз – доброякісні неметастазуючі судинні утворення.

Частота захворювання на ПЛГ становить 2 випадки на 1 млн населення і зустрічається частіше серед жінок віком 20-40 років.

За даними Національного інституту здоров'я США, середня тривалість життя після встановлення діагнозу – 2,8 року. Рівень виживання для одного, трьох та п'яти років захворювання – 68-77, 40-56 та 23-38% відповідно [2]. Причиною смерті в 47% випадків є правощлуночкова серцева недостатність, в 26% – раптова зупинка серця [1].

### Клінічний випадок

**Скарги та анамнез.** Пацієнт М., 38 р., стрілець воєнізованої охорони, скаржиться на незначну задишку та серцебиття під час звичайного фізичного навантаження, котрі після відпочинку минають самостійно. Ці скарги з'явилися в останні 5-6 місяців. За медичною допомогою не звертався. Під час проходження чергової медичної комісії два роки тому на стан здоров'я не скаржився, при обстеженні відхилень від норми не виявлено. На початку травня 2007 р., виконуючи фізичне навантаження, пацієнт відчув різку слабкість, потемніло в очах, і він знепритомнів. Був госпіталізований. Під час госпіталізації скаржився на незначну загальну слабкість, головний біль, періодичне запаморочення, задишку і серцебиття під час фізичного навантаження, а також на відчуття дискомфорту, стиснення в ділянці серця.

**Об'єктивне фізикальне дослідження.** Загальний стан пацієнта задовільний. Шкірні покриви і видимі слизові чисті, звичайного забарвлення. Підшкірна жирова клітковина розвинута помірно. Периферичні лімфовузли методом пальпації не визначаються. Грудна клітка звичайної форми. Частота дихання – 18/хв. Перкуторно над легеньми вислуховується ясний легеневи звук, аускультативно – дихання везикулярне, жорстке, хрипи відсутні. Пульс – 60 уд./хв, задовільних властивостей. АТ – 120/70 мм рт. ст. Межі серця: зміщення правої на 1 см праворуч від грудни, ліва та верхня – в нормі. При аускультатії відмічаються акцент II тону та систолічний шум над легеневою артерією. Живіт при пальпації м'який, не болючий. Печінка не збільшена. Синдром Пастернацького від'ємний з обох сторін. Периферичні набряки відсутні.

**Дані лабораторних досліджень.** Загальний аналіз крові: еритроцити –  $4,6 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобін – 160 г/л; лейкоцити –  $5,0 \times 10^9/л$ ; тромбоцити –  $225 \times 10^9/л$ ; ШОЕ – 5 мм/г. Загальний аналіз сечі без особливостей. Біохімічний аналіз крові в межах норми.

**Дані інструментальних методів дослідження.** Електрокардіограма (ЕКГ): ритм синусовий регулярний, частота серцевих скорочень – 65 уд./хв; відхилення електричної осі серця вправо; гіпертрофія міокарда правого передсердя та шлуночка; дифузні зміни міокарда правого передсердя та шлуночка. Рентгенографія органів грудної клітки: легеневі поля помірно емфізематозні, корені малоструктуровані; серце в розмірах не збільшене, відмічається вибухання *corpus pulmonalis*; контури діафрагми чіткі; синуси вільні; інфільтративних змін не спостерігається. Функція зовнішнього дихання не порушена. Ультразвукове дослідження серця: фракція викиду – 60%, збільшення правих відділів серця із потовщенням стінок; не можна виключити дефект міжпередсердної перегородки.

**Дообстеження в умовах спеціалізованих відділень.** Для уточнення діагнозу пацієнт був направлений на консультацію до Національного наукового центру «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска», де, спираючись на дані ехокардіографії (ЕхоКГ), йому було встановлено попередній діагноз: «Вроджена вада серця, дефект міжпередсердної перегородки».

В Національному інституті серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова чоловіка проконсультувала професор Л.Ф. Конопльова і поставила діагноз: «Висока гіпертензія в системі легеневої артерії, незначна недостатність трикуспідального клапана». Для уточнення етіології захворювання та лікування пацієнт був госпіталізований в кардіологічне відділення Київської центральної міської клінічної лікарні, в якій було проведено повторне обстеження.

Загальний аналіз крові: еритроцити –  $4,9 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін – 166 г/л, тромбоцити –  $228 \times 10^{12}/л$ . Біохімічний аналіз крові: АЛТ – 30,9 ОД/л; АСТ – 33,6 ОД/л; холестерин – 5,37 ммоль/л, креатинін – 81,8 мкмоль/л, загальний білірубін – 13 мкмоль/л, загальний білок – 70 г/л, глюкоза крові – 3,99 ммоль/л.

Таблиця. Дані ЕхоКГ щодо порушень у роботі клапанів серця

	Градiєнт	Регургiтацiя	iнше
Мiтральний клапан	-	Мiнiмальна	Без особливостей
Аортальний клапан	4,2	Немає	Без особливостей
Тристулковий клапан	У нормi	Мiнiмальна	Без особливостей
Клапан легеневої артерії	-	-	Без особливостей

ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, частота серцевих скорочень – 65 уд./хв, відхилення електричної осі серця вправо, гіпертрофія міокарда правого передсердя, правого шлуночка, дифузні зміни в міокарді.

Пульсоксиметрія:  $SaO_2$  – 95% у стані спокою та 85% – після навантаження (шестихвилинне ходіння – 560 м).

Функція зовнішнього дихання: рестриктивні порушення легкого ступеня (об'єм форсованого видиху за 1 секунду – 74,38%, життєва ємність легень – 77,28%).

ЕхоКГ: корінь аорти – 3,4 см; ліве передсердя – 3,0 см; правий шлуночок – 2,8 см; ліва порожниста вена – 2,2 см; легенева гіпертензія – 82 мм рт. ст. (III ступінь); міжшлуночкова перегородка – 1,3 см; парадоксальний рух: задня стінка – 1,0 см (таблиця).

Висновок: дилатація правих відділів серця; легенева гіпертензія III ступеня.

**Заключний діагноз.** Пацієнту встановили діагноз: ідіопатична легенева гіпертензія III ступеня з формуванням хронічного легеневого серця васкулярного генезу. Відносна недостатність трикуспідального клапана. Серцева недостатність ІА ступеня зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, ІІ функціональний клас. Склероз судин легень. Легенева недостатність І-ІІ ступенів, переважно за рестриктивним типом. Легенево-гіпертонічні кризи з синкопальними станами в анамнезі.

**Лікування.** Постільний режим, дієта стіл № 10, хлорид калію 3% (30 мл), сульфат магнію 25% (10 мл), хлорид натрію 0,9% (150 мл внутрішньовенно крапельно № 10), мілдронат 5 мл внутрішньовенно струминно № 10, фелодипін у дозі 5 мг/добу, гепарин 10 тис. Од двічі на добу підшкірно протягом 5 днів і 5 тис. Од двічі на добу протягом наступних 10 днів, аспірин – 100 мг раз на добу, інгаляції зволоженого кисню 3 год/добу.

Після лікування пацієнт направлений на медико-соціальну експертну комісію, яка встановила II групу інвалідності. На даний час чоловік не працює, самопочуття задовільне.

## Висновки

Як видно з даного випадку, діагноз ПЛГ був поставлений за наявності високого ступеня гіпертензії з маніфестними гемодинамічними порушеннями в правих відділах серця. Таким чином, ПЛГ – складна, проблематична для діагностики хвороба, що вимагає від лікаря посиленої уваги та професіоналізму. В нашому випадку правильний діагноз був встановлений тільки в умовах спеціалізованих клінік.

## Література

1. Демчук А.В. Первичная легочная гипертензия – синдром Аэрза // Мистецтво лікування. – 2006. – № 3 (029). – С. 14-18.
2. Нетяженко В.З., Барна О.М. Сучасні підходи до лікування легеневої артеріальної гіпертензії // Мистецтво лікування. – 2005. – № 1 (017). – С. 54-61.
3. Мостовой Ю. Современные проблемные вопросы патогенеза, диагностики и лечения легочной гипертензии // Ліки України. – 2005. – № 9 (98). – С. 33-37.
4. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. – М.: Медицинская литература, 2005. – Т. 3. – 447 с.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю.М. Мостового. – Вінниця, 2005. – 463 с.
6. Сахарчук І.І. Клінічна пульмонологія. – К.: Книга плюс, 2006. – 368 с.

Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская, В.В. Ломако, О.А. Ключникова, Т.М. Рябиченко, И.В. Курочкин, А.Ю. Гончар, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, городская клиническая больница № 9, больница скорой медицинской помощи, г. Киев

## Роль статинов в терапии цереброваскулярной патологии

**Т**рудно переоценить значимость атеросклероза — одной из наиболее распространенных причин поражения сосудов в организме человека, приводящего к таким грозным заболеваниям, как инфаркт миокарда, церебральный инсульт или заболевания артерий нижних конечностей. Именно сердечно-сосудистая и цереброваскулярная патология занимают первые позиции среди причин смертности, заболеваемости и инвалидизации населения в Украине.

Основной причиной нарушения коронарного кровотока (ишемическая болезнь сердца [ИБС], инфаркт миокарда [ИМ]) является атеросклеротическое поражение венечных сосудов, другими словами, клинические проявления заболевания возникают вследствие ишемии миокарда как результата сужения или закупорки коронарной артерии [17]. С церебральным инсультом ситуация обстоит несколько сложнее: нарушение мозгового кровообращения может возникать как вследствие разрыва сосудов головного мозга (кровоизлияния в мозг, субарахноидального кровоизлияния), так и в результате недостаточного кровоснабжения вещества мозга (ишемии). Более 80–85% всех случаев мозговых инсультов имеют ишемический характер, основными причинами которых являются закупорка мозговой артерии (тромбирование, эмболия, гиалиноз), нарушение реологических свойств крови с образованием множества микротромбов, критическое снижение перфузии участка головного мозга в бассейне кровоснабжения стенозированным сосудом (атеросклеротической бляшкой) в результате снижения системного артериального давления (АД). Большая часть ишемических инсультов возникает в результате атеросклеротического поражения сосудов, приносящих кровь к головному мозгу:

- тромбоза в месте атеросклеротической бляшки (общая или внутренняя сонная артерии, средняя мозговая артерия);
- эмболии более мелких сосудов фрагментом бляшки или тромба на ее поверхности (бляшка может локализоваться как в бассейнах внутренней или общей сонной артерий, вертебробазиллярном бассейне, так и в области дуги аорты и брахиоцефальном бассейне).

Любая атеросклеротическая бляшка в сосуде головного мозга на фоне сниженного среднего АД и/или нарушенных реологических свойств крови может послужить составляющей патогенетического механизма формирования острого локального дефицита мозгового кровообращения

с формированием инфаркта головного мозга (гемодинамический или гемореологический подтипы ишемического инсульта) [6].

Основным патогенетическим компонентом атеросклеротического процесса является дислипидемия — повышение содержания в крови концентрации холестерина в составе липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) или очень низкой (ХС ЛПОНП) плотности и его снижение в липопротеидах высокой плотности (ХС ЛПВП). Ряд исследований показал, что значительные атеросклеротические поражения сосудов могут отмечаться при относительно небольшом повышении уровня общего холестерина крови (ОХС), который оказывается индивидуально значимым для конкретного больного, поэтому клиническое и диагностическое значение имеет определение уровней ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Основными переносчиками ОХС являются ХС ЛПНП. Атерогенность ХС ЛПНП возрастает за счет появления так называемых модифицированных форм — ЛП(а), которые оказывают неблагоприятное влияние на эндотелий сосудов. Липиды модифицируются в ходе двух основных процессов — перекисного окисления и под воздействием гликанов у больных сахарным диабетом (СД) [2]. Нарушение барьерной функции эндотелия (для грубодисперсных белков и липидов плазмы) является необходимым условием для запуска атеросклеротического процесса и формирования атеромы [19].

Существует несколько механизмов антиатеросклеротического влияния ХС ЛПВП:

- обратный транспорт ОХС в гепатоциты;
- антиоксидантный эффект, предотвращающий модификацию ХС ЛПНП, с последующим противовоспалительным действием.

Кроме того, ХС ЛПВП ограничивают синтез ряда цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1), что уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов, а также ингибируют активацию и агрегацию тромбоцитов, стимулируют синтез простаглицина [16].

Атеросклеротические бляшки могут сужать просвет сосуда, уменьшая количество крови, поступающей в единицу времени к веществу мозга (так называемый гемодинамически значимый стеноз), а могут не влиять на перфузию мозга, но при этом быть склонными к разрыву. К разрыву атеросклеротической бляшки приводят три основные причины:

- богатое липидами и эфирами холестерина ядро;
- тонкая нестабильная и воспаленная покрывка бляшки;
- дисфункция эндотелия в ее области [3].

Атеросклеротическая бляшка магистральных артерий головы характеризуется несколькими параметрами:

- степень сужения просвета сосуда;
- структурой;
- рельефом поверхности.

В зависимости от строения бляшки делятся на четыре типа:

1. Гомогенные гиподенсивные («мягкие»).
2. Гетерогенные с преобладанием гиподенсивного компонента.
3. Гетерогенные с преобладанием гиперденсивного компонента.
4. Гомогенные гиперденсивные («плотные»).

С увеличением процента стеноза увеличивается гетерогенность бляшек. Колебания АД, деформация артерии способствуют нарушению целостности покрывки бляшки и увеличению риска развития атеротромботического подтипа ишемического инсульта [9]. В этом плане прогностически особенно неблагоприятными являются бляшки 1-го и 2-го подтипов. В бляшках с низкой плотностью содержится больше кристаллов и эфиров ХС, клеточного детрита, которые дестабилизируют атерому [3, 13]. Гиперэхогенные бляшки представляют собой фиброзные соединительнотканые элементы и соли кальция, имеют ровную поверхность, что свидетельствует о медленном прогрессировании процесса [21].

Если говорить о сердечно-сосудистой патологии, то дислипидемия является основным и доказанным фактором риска ИМ. Об этом свидетельствуют не только популяционные исследования, но и ряд крупных проспективных клинических исследований (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS и др.) по оценке влияния гиполипидемической терапии на кардиоваскулярную смертность [15]. Так, в исследованиях 4S, CARE и LIPID на фоне лечения статинами у пациентов после острого коронарного синдрома наблюдалось не только снижение риска развития повторного ИМ и других осложнений ИБС, но и проявлений атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов, в частности ишемического нефатального инсульта (на 23%) [2]. Липидоснижающая терапия статинами не уменьшала частоту возникновения геморрагического инсульта. Липидокорректирующая терапия достоверно улучшала прогноз течения заболевания у пациентов с ИБС и СД по сравнению с больными без него [4]. На основании этих данных в современных рекомендациях по первичной профилактике ишемического инсульта рекомендовано применение статинов у пациентов с ИБС и СД [11].

На сегодняшний день нет оснований рекомендовать назначение гиполипидемической терапии у пациентов без ИБС или СД для профилактики ишемического инсульта. Крупнейший метаанализ 45 проспективных когортных наблюдений, в ходе которых произошло 13 тыс. инсультов, не выявил достоверной предикативной значимости уровня холестерина плазмы крови в отношении развития нарушений мозгового кровообращения. Однако в нескольких эпидемиологических исследованиях обнаружена важная закономерность: выявлена положительная корреляция уровня холестерина плазмы с риском ишемического инсульта и отрицательная — с риском инсульта геморрагического характера [20].

В мае 2006 г. были представлены результаты пятилетнего проспективного исследования SPARCL, которое было посвящено определению влияния активной гиполипидемической терапии на риск повторного инсульта. В исследовании принимал участие 4 751 пациент без ИБС, все больные перенесли транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или мозговой инсульт. В качестве гиполипидемического препарата использовался аторвастатин. Результаты данного исследования показали, что фатальные инсульты на фоне приема статина отмечались на 43% реже, чем в группе плацебо ( $p = 0,03$ ), тогда как по нефатальным инсультам достоверной разницы не было. Прием аторвастатина существенно снизил риск ТИА на 26% ( $p = 0,004$ ), а суммарный риск ТИА и мозговых инсультов — на 23% ( $p < 0,01$ ). Таким образом, была доказана эффективность и безопасность статинов во вторичной профилактике цереброваскулярных осложнений [7].

Синтез ОХС осуществляется преимущественно в печени. Этот химический конвейер состоит из 25 реакций. Ключевым ферментом, регулирующим активность этого процесса на начальных этапах, является 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза). Она локализуется в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и катализирует превращение ГМГ-КоА-редуктазы в мевалоновую кислоту. Именно на активность этого фермента влияют наиболее эффективные из существующих в настоящее время гиполипидемических препаратов — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — статины.

Все статины по механизму своего действия являются конкурентными ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Блокируя синтез ХС в гепатоцитах, статины уменьшают его количество в этих клетках. В гепатоцитах возникает дефицит ХС, восполнить который клетка может только из плазмы крови, извлекая оттуда ХС, находящийся, будучи гидрофобным соединением, в составе липопротеидов (прежде всего, в составе ХС ЛПНП, содержащих 60-70% ОХС плазмы). Это ведет к увеличению количества рецепторов к ХС ЛПНП на поверхности гепатоцитов, что, в конечном счете, способствует повышению извлечения печенью атерогенных ХС ЛПНП из плазмы крови [8].

Рецепторы, связывающие ХС ЛПНП (они распознают ХС ЛПНП по апопротеинам В и Е), взаимодействуют и с ХС ЛПОНП, поскольку в них имеются и апопротеины В и Е. Таким образом, с увеличением числа рецепторов к ХС ЛПНП в крови снижается уровень не только этих липопротеидов, но и уровень их предшественников — ХС ЛПОНП, а это ведет к снижению уровня ОХС в плазме крови.

Механизм повышения уровня ХС ЛПВП при лечении статинами до конца не известен. Предполагают, что это является следствием усиления обратного транспорта ХС из периферических тканей в ответ на снижение содержания ХС в гепатоцитах [14].

Снижение сывороточного уровня триглицеридов (ТГ), согласно первой гипотезе, связано с нарушением образования ХС ЛПОНП, в которых ТГ составляют 50-70% массы частицы. Наряду с ТГ важным компонентом ХС ЛПОНП является ХС. Поэтому при снижении синтеза ХС в гепатоцитах под влиянием статинов также уменьшаются образование ХС ЛПОНП и их секреция в кровь, что приводит к снижению уровня ТГ.

Согласно второй гипотезе, гиперактивность рецепторов для ХС ЛПНП может ускорять катаболизм богатых ТГ липопротеидов, таких как ХС ЛПОНП, которые содержат апопротеины В и Е, имеют большее сродство к рецепторам для ХС ЛПНП, чем сами ХС ЛПНП, которые в основном содержат лишь апопротеины В (95-98% всех апобелков) [3].

Более выраженное снижение уровня ТГ в крови происходит при терапии липофильными статинами (симвастатином, аторвастатином), особенно при назначении их в больших дозах [14].

Одним из наиболее изученных гиполипидемических препаратов, обладающих способностью специфически подавлять активность ГМГ-КоА-редуктазы, является симвастатин, эффективность которого доказана. Чем больше исследовались свойства статинов, тем больше выявлялось дополнительных эффектов, потенциально полезных в лечении цереброваскулярной патологии.

### Плейотропное действие статинов

К основным плейотропным действиям статинов относят:

- торможение воспалительных процессов в атеротромботических бляшках и сосудистой стенке;
- стабилизацию атеросклеротических бляшек;
- антитромбоцитарное и антиоксидантное действия;
- улучшение функции сосудистого эндотелия и сосудистой реактивности (табл. 1) [1].

Наибольшее внимание исследователи уделяют улучшению реактивности мозговых артерий под влиянием статинов, в основе которой, как полагают, находится повышение секреции оксида азота (NO) сосудистым эндотелием. Влияние статинов на эндотелиальную дисфункцию, вероятно, происходит опосредованно через нормализацию липидного спектра крови и с помощью прямого воздействия на эндотелий (вне зависимости от воздействия на липидный спектр крови) [5].

Экспериментальные данные показали [18], что ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы статинами (симвастатином) усиливает экспрессию эндотелиальной NO-синтазы независимо от гиполипидемической активности препарата. Вместе с тем доказан факт, что не снижение уровня ХС ЛПНП, а повышение уровня ХС ЛПВП является причиной усиления выработки NO.

Таблица 1. Плейотропные эффекты статинов

	Эффекты	Липидный	Нелипидный
Влияние на эндотелий	Сохранение барьерной функции	-	+
	Сосудорасширяющий	+	+
Антитромботический	Торможение агрегации	+	+
	Активизация фибринолиза	+	+
	Антипролиферативный	-	+
	Противовоспалительный	-	+
	Регресс гипертрофии ЛЖ	-	+
	Снижение вероятности деменции	+	+
	Снижение онкогенности	+	+
	Иммуносупрессия	-	+
	Предотвращение остеопороза	-	+

Кроме описанного положительного воздействия на морфологические и функциональные свойства сосудистой стенки, статины нормализуют автономную регуляцию сосудистого тонуса и объемной скорости кровотока, устраняя тем самым в атеросклеротически измененном сосудистом бассейне гемодинамический фактор патогенеза органной ишемии [12].

### Антитромбогенное действие статинов

Есть данные, что при лечении симвастатином снижаются активность тканевого фактора и концентрация суммы фрагментов тромбина, что подтверждает предположение о прямом влиянии статинов на процессы тромбогенеза.

В антиагрегантном влиянии препарата определенную роль играют и благоприятные изменения со стороны вязкости крови и микроциркуляции. Установлено, что через 6 недель лечения симвастатином у больных с гиперлипидемией происходит снижение вязкости крови, что приводит к явному улучшению микроциркуляции в легких, о чем судили по достоверному снижению объема эритроцитов в легочных капиллярах [1].

Кроме того, доказано, что эти препараты снижают уровень фибриногена плазмы, нормализуют липидный состав мембран клеток крови, ингибируют АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов, угнетают продукцию тромбоксанов и уменьшают концентрацию ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа [17].

### Влияние статинов на пролиферацию гладкомышечных клеток

Известно, что гиперхолестеринемия усиливает деление и рост гладкомышечных клеток. Способность статинов, за исключением правастатина, подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток напрямую связана с ингибированием синтеза внутриклеточного синтеза холестерина. Способность подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток, а также миоцитов имеет прямое отношение к подавлению склонности стенки артерии к атеросклерозу, поскольку именно пролиферация клеток стенки артерии является начальным этапом заболевания [4].

Подавление ГМГ-КоА-редуктазы предотвращает увеличение синтеза ДНК и пролиферации клеток, вызываемые тромбоцитарным фактором роста. Показано, что статины подавляют пролиферацию интимы клеток в ответ на повреждение эндотелия различными агентами. Способность к подавлению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток наиболее выражена у симвастатина и флувастатина и наименее — у правастатина [9].

Согласно последним данным [12], статины благотворно влияют на миграцию и функциональное состояние макрофагов, а также на миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток и сосудистой стенки, улучшая тем самым ее биомеханические и гистохимические характеристики. В частности, инактивируя макрофаги, статины уменьшают продукцию в них так называемых металлопротеиназ (интерстициальной коллагеназы, желатиназы и стромелизина),

разрыхляющих и тем самым дестабилизирующих атеросклеротическую бляшку. В результате снижается риск разрыва бляшки и внутрисосудистого тромбообразования. Угнетение миграции и пролиферации гладкомышечных клеток приводит к уменьшению потенциального объема атеромы.

#### **Противовоспалительные свойства статинов**

Статины обладают противовоспалительным действием как при асептическом, так и при инфекционном характере воспаления, успешно подавляют воспалительный процесс в сосудах (о чем можно судить по нормализации уровня С-реактивного белка) [4].

Блокируя ГМГ-КоА-редуктазу, статины модулируют продукцию ряда провоспалительных и иммунологических субстанций посредством уменьшения экспрессии адгезивных молекул (P-селектин, VCAM, ICAM), модулирования продукции цитокинов в центральной нервной системе, что приводит к улучшению функции эндотелия, уменьшению процессов окисления ХС ЛПНП, стабилизации фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки, липидного ядра, к противовоспалительному действию, подавлению тромбообразования [9].

#### **Роль статинов как иммуносупрессантов**

Статины способны регулировать ДНК в клетках, ингибировать хемотаксис моноцитов, регулировать цитотоксичность Т-лимфоцитов и ингибировать клеточную цитотоксичность, связанную с клеточными антителами.

#### **Гипертрофия левого желудочка и симвастатин**

Есть данные, что симвастатин, влияя на регуляцию экспрессии митохондриального РНК и синтез митохондриального белка в клетке, предотвращает развитие гипертрофии левого желудочка.

#### **Влияние статинов на процесс остеосинтеза**

Было обнаружено, что у пациентов, длительно принимавших статины, реже наблюдаются случаи переломов костей таза и нижних конечностей. Установлено, что именно статины достоверно уменьшают в популяции больных в возрасте от 50 лет частоту переломов бедренной кости. Это связывают со способностью статинов влиять на формирование костной ткани. Они стимулируют выработку остеогенного протеина-2 — фактора роста, пролиферации и созревания остеобластов, а также формирования в конечном итоге костной ткани. Считается, что благодаря выявленному феномену статины предупреждают и даже лечат остеопороз у лиц пожилого возраста.

Обсуждается нейропротекторный потенциал ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В экспериментальном исследовании была показана меньшая выраженность неврологических расстройств, если мозговой инсульт происходил на фоне приема статинов.

Отсутствие связи риска инсульта и уровня ХС, данные о выраженных плеiotропных эффектах статинов и результаты крупных исследований позволяют предположить, что нелипидные механизмы действия статинов играют, возможно, ведущую роль в профилактике сосудистых мозговых катастроф [14].

Учитывая распространенность осложнений атеросклероза (ИМ, церебральный инсульт и др.), а также множество потенциально благоприятных плеiotропных эффектов статинов, цель нашей работы состояла в оценке эффективности курсового применения симвастатина как одного из самых применяемых блокаторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с начальными проявлениями атеросклеротического поражения сосудов головного мозга с дисциркуляторной энцефалопатией 2-й стадии [ДЭП] без гемодинамически значимого (стеноз менее 70%) поражения сосудов.

#### **Клиническое исследование**

##### **Материалы и методы исследования**

Мы обследовали 39 пациентов (28 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 51 до 75 лет с признаками ДЭП 2-й стадии. Клиническая картина ДЭП характеризовалась наличием когнитивных или эмоционально-волевых нарушений в сочетании, как минимум, с одним из очаговых неврологических синдромов — вестибуло-атактическим, акинетико-ригидным, псевдобульбарным или пирамидным. У всех наблюдаемых пациентов определялась артериальная гипертензия, у 4 больных — СД (у 1 — инсулинозависимый тип, у 3 — инсулинонезависимый), у 2 — ожирение 1-й степени. У обследованных пациентов средняя концентрация ХС крови составила  $6,58 \pm 0,88$  ммоль/л. Наличие гиперхолестеринемии и других факторов риска (курение, артериальная гипертензия, возраст, СД) дало основание думать об атеросклеротической природе изменений в сосудах головного мозга.

Следует отметить, что у пациентов, которые вошли в исследование, не было гемодинамически значимых стенозов (более 70% внутреннего диаметра сосуда) и инсультов в анамнезе, поэтому преимущественно пораженный сосуд бассейна кровоснабжения определялся по наличию деформаций либо атеросклеротического поражения (мелкие бляшки, сужающие просвет сосуда не более чем на 69%).

Все пациенты путем простой рандомизации были разделены на две группы: больные 1-й группы (n = 30), которые помимо коррекции факторов риска (гипотензивной терапии, рекомендаций по изменению образа жизни, диеты и др.) получали симвадин (мегаком) в дозе 20 мг 1 раз в сутки утром, и пациенты 2-й группы (n = 9), которым проводили только гипотензивную терапию (иАПФ) и были даны рекомендации по изменению образа жизни и диеты с целью коррекции факторов риска атеросклероза в целом и инсульта в частности. Всем пациентам с СД проводили соответствующую гипогликемическую терапию. По возрастному и половому признакам между больными обеих групп не было статистически значимой разницы (p < 0,05).

Длительность наблюдения составила 3 месяца, в течение которых пациенты 1-й группы принимали симвадин. Всем больным в начале исследования и спустя 12 недель были проведены общеклиническое и клиничко-неврологическое обследования. Клиничко-лабораторное обследование включало проведение по общепринятым методикам общего клиничко-химического (с подсчетом формулы крови), биохимического анализов крови с коагулограммой и определение липидного состава крови. Состояние церебральной гемодинамики определяли по результатам дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

сосудов и транскраниального дуплексного сканирования на аппарате PHILIPS EN VISOR B.0.1. Регистрировались следующие показатели: линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК), степень периферического сопротивления, которую оценивали по индексу  $R_i$ , морфологическое состояние сосудистой стенки, определяемое на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации общей сонной артерии по ее задней стенке по толщине и степени дифференциации комплекса интимы-медиа (КИМ). Также учитывалось наличие S-образной деформации, патологического удлинения сосудов, атеросклеротических бляшек, их структура, количество и локализация.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistika 6.0. В связи с нормальным распределением количественных показателей (по данным критерия Шапиро-Уилка) анализ данных проводили с помощью параметрических методов статистики. Вероятность разницы между группами пациентов и в динамике по ряду показателей определяли на основании t-критерия Стьюдента. Результаты анализа считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$  и высокодостоверными – при  $p < 0,001$ .

### Результаты и их обсуждение

Мы изучили влияние трехмесячного курса симватина (симвастатина) – ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы на показатели гемодинамики, морфологическое состояние сосудистой стенки и липидный спектр крови у пациентов с легким или умеренным атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга, клинически проявляющимся ДЭП 2-й стадии.

По всем изучаемым показателям (соматическому и неврологическому статусу, показателям гемодинамики и морфологического состояния сосудов головного мозга), а также по биохимическому и общеклиническому составу крови пациенты основной и контрольной групп не отличались. Об умеренности атеросклеротического процесса свидетельствовало отсутствие увеличения толщины КИМ как у пациентов основной группы, так и у больных контрольной группы ( $0,82 \pm 0,04$  и  $0,84 \pm 0,02$  мм соответственно) до лечения. Исследование толщины КИМ через 12 недель показало отсутствие статистически значимых изменений в обеих группах ( $0,816 \pm 0,039$  и  $0,85 \pm 0,003$  мм соответственно,  $p > 0,05$ ).

Таблица 2. Показатель ЛССК в экстракраниальных сосудах головного мозга в динамике (до лечения и через 3 месяца), см/с

Сосуды	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 9)	
	до лечения	через 3 месяца	до лечения	через 3 месяца
ОСА	измененный $80,03 \pm 3,98^*$	$91,5 \pm 3,08^*$	$78,2 \pm 6,49$	$81,0 \pm 4,57$
	интактный $74,96 \pm 3,7^*$	$80,4 \pm 3,1^*$	$72,2 \pm 5,96$	$72,2 \pm 5,8$
ВСА	измененный $82,5 \pm 4,02^*$	$87,73 \pm 2,6^*$	$82,53 \pm 5,79$	$84,6 \pm 3,68$
	интактный $69,23 \pm 3,56^*$	$80,4 \pm 2,68^*$	$70,13 \pm 5,07$	$72,6 \pm 1,89$
НСА	измененный $84,43 \pm 2,82$	$89,03 \pm 2,89$	$83,08 \pm 4,84$	$82,2 \pm 5,14$
	интактный $82,36 \pm 2,4$	$87,2 \pm 1,6$	$80,15 \pm 4,08$	$85,6 \pm 4,27$
ПА (V1 сегмент)	измененный $45,87 \pm 2,95^*$	$53,27 \pm 2,41^*$	$45,87 \pm 4,25$	$52,4 \pm 6,1$
	интактный $43,73 \pm 2,14$	$46,6 \pm 0,81$	$43,73 \pm 3,07^*$	$46,4 \pm 2,2^*$

Примечания: \* – статистически значимая ( $p < 0,05$ ) разница при сравнении показателя в динамике в группе, ОСА – общая сонная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, НСА – наружная сонная артерия, ПА – позвоночная артерия.

Анализ результатов исследования кровотока в экстракраниальных сосудах головного мозга у пациентов с ДЭП показал, что средняя величина ЛССК в крупных сосудах находится практически в пределах возрастной нормы для каждого бассейна (табл. 2). Несколько большие показатели в бассейне измененного сосуда могут свидетельствовать о включении компенсаторных механизмов для улучшения перфузии вещества головного мозга.

Оценка данных экстракраниального кровотока в динамике показала, что у пациентов, принимавших симватин в течение трех месяцев, статистически значимо увеличивалась ЛССК по магистральным сосудам головного мозга с признаками патологических изменений. Кроме того, значимая положительная динамика наблюдалась в общей и внутренней сонных артериях по показателю ЛССК на условно интактной стороне (с  $74,96 \pm 3,7$  до  $80,4 \pm 3,1$  см/с и с  $69,23 \pm 3,56$  до  $80,4 \pm 2,68$  см/с соответственно). В контрольной группе достоверного увеличения ЛССК по магистральным экстракраниальным сосудам головного мозга через 3 месяца выявлено не было (статистически значимое увеличение ЛССК в интактной позвоночной артерии в сегментах V1-V3 вероятно связано с небольшой выборкой, поскольку в основной группе статистическая значимость не подтвердилась,  $p = 0,51$ ).

Исследование кровотока во внутричерепных сосудах показало статистически значимое увеличение ЛССК в средней мозговой артерии с двух сторон ( $77,0 \pm 2,55$  и  $79,26 \pm 2,79$  см/с), а также в передней ( $67,87 \pm 4,17$  см/с) и задней ( $59,13 \pm 3,17$  см/с) мозговых артериях на стороне измененных магистральных сосудов головного мозга (табл. 3).

Для оценки церебрального кровотока немаловажную роль играет величина периферического сопротивления в сосудах головного мозга. С этой целью мы использовали показатель периферического сопротивления –  $R_i$ .

Анализ результатов исследования показал, что под влиянием терапии симватином происходит статистически и клинически значимое снижение периферического сопротивления кровотоку в измененных магистральных сосудах головного мозга – общей и внутренней сонных артериях (табл. 4). Именно эти сосуды чаще более агрессивно поражаются атеросклеротическим процессом, а тот факт, что в них произошли изменения под влиянием симвастатина, вероятно, свидетельствует об избирательности действия

Таблица 3. Динамика показателя ЛССК в интракраниальных сосудах головного мозга (до лечения и через 3 месяца), см/с

Сосуды	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 9)	
	до лечения	через 3 месяца	до лечения	через 3 месяца
ПМА	измененный $55,1 \pm 4,42^*$	$67,87 \pm 4,17^*$	$54,0 \pm 7,18$	$48,25 \pm 3,49$
	интактный $53,5 \pm 4,09$	$58,7 \pm 3,45$	$54,6 \pm 7,11$	$48,3 \pm 2,68$
СМА	измененный $71,43 \pm 2,76^*$	$77,0 \pm 2,55^*$	$72,25 \pm 4,03$	$72,2 \pm 3,66$
	интактный $68,37 \pm 3,01^*$	$79,26 \pm 2,79^*$	$69,25 \pm 4,37$	$70,08 \pm 3,6$
ЗМА	измененный $48,13 \pm 2,97^*$	$59,13 \pm 3,17^*$	$45,12 \pm 6,46$	$37,7 \pm 1,54$
	интактный $47,97 \pm 3,32$	$53,2 \pm 2,99$	$44,75 \pm 6,36$	$37,25 \pm 0,75$
ПА (V4 сегмент)	измененный $47,33 \pm 2,14$	$48,2 \pm 1,78$	$46,19 \pm 3,15$	$47,6 \pm 4,92$
	интактный $42,27 \pm 1,7$	$43,43 \pm 1,25$	$41,25 \pm 2,54$	$43,2 \pm 3,13$
ОА	$47,53 \pm 1,63$	$48,69 \pm 1,07$	$48,13 \pm 2,41$	$48,13 \pm 1,27$

Примечания: \* – статистически значимая ( $p < 0,05$ ) разница при сравнении показателя в динамике в группе, ПМА – передняя мозговая артерия, СМА – средняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, ПА – позвоночная артерия, ОА – основная артерия.

препарата в наиболее уязвимых местах, скорее всего, за счет нелипидных свойств статинов. Изменения в сосудах вертебробазиллярного бассейна клинически не значимы, поскольку аналогичная динамика наблюдалась в контрольной группе.

Тот факт, что симватин показал себя как препарат с хорошим плейотропным потенциалом, не влияет на его свойства улучшать липидный состав крови. Так, пациенты основной (6,58 ± 0,13 ммоль/л) и контрольной групп (6,7 ± 0,15 ммоль/л) не отличались по показателю ОХС (p < 0,001) в начале исследования. Спустя 12 недель в группе симватина наблюдалась статистически значимая динамика – уровень ХС снизился на 11,1% (5,84 ± 0,11 ммоль/л, p < 0,0001). В группе контроля ХС остался на начальном уровне (6,61 ± 0,3 ммоль/л, p = 0,66).

Подтверждение благоприятного влияния симвастатина на дислипидемию было получено при анализе динамики уровня ХС ЛПНП в крови у пациентов основной группы. У больных в группе симватина до приема препарата средний уровень ХС ЛПНП был 5,05 ± 0,07 ммоль/л, через три месяца терапии симватином отмечалось статистически значимое снижение уровня «проатерогенного» липопротеида до 4,3 ± 0,16 ммоль/л (p < 0,001). Клиническое значение влияния симватина на ХС ЛПНП подтверждается отсутствием динамики данного показателя в группе контроля (5,06 ± 0,07 и 5,1 ± 0,1 ммоль/л через 12 недель, p = 0,3).

**Таблица 4. Показатель периферического сопротивления (Ri) в магистральных сосудах головного мозга в динамике у пациентов основной и контрольной групп**

Сосуды		Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 9)	
		до лечения	через 3 месяца	до лечения	через 3 месяца
ОСА	измененный	0,67 ± 0,01*	0,49 ± 0,04*	0,67 ± 0,02	0,54 ± 0,11
	интактный	0,69 ± 0,014	0,66 ± 0,006	0,68 ± 0,02	0,67 ± 0,02
ВСА	измененный	0,6 ± 0,01*	0,52 ± 0,01*	0,6 ± 0,02	0,5 ± 0,04
	интактный	0,62 ± 0,017	0,58 ± 0,01	0,61 ± 0,03	0,57 ± 0,02
НСА	измененный	0,74 ± 0,016	0,74 ± 0,01	0,73 ± 0,03	0,74 ± 0,04
	интактный	0,74 ± 0,01	0,71 ± 0,008	0,74 ± 0,02	0,72 ± 0,02
ПА (V1 сегмент)	измененный	0,71 ± 0,01*	0,65 ± 0,009*	0,71 ± 0,02*	0,65 ± 0,03*
	интактный	0,73 ± 0,01*	0,69 ± 0,009*	0,72 ± 0,02*	0,68 ± 0,02*

Примечания: \* – статистически значимая (p < 0,05) разница при сравнении показателя в динамике в группе, ОСА – общая сонная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, НСА – наружная сонная артерия, ПА – позвоночная артерия.

Тот факт, что минимальная доза препарата (20 мг) вызвала статистически значимое снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП за три месяца, позволяет говорить о высокой активности препарата. Следует отметить, что симватин хорошо переносился всеми пациентами, уровень трансминаз крови в ходе лечения не достигал даже двукратного увеличения. Это подтверждает перспективность применения симватина в дозе 20 мг в качестве липидокорректирующего свойства с минимальными побочными влияниями и огромным арсеналом плейотропных эффектов.

### Выводы

Учитывая незначительные (отсутствие увеличения КИМ и гемодинамически значимых атеросклеротических изменений сосудистой стенки) инициальные изменения в сосудах головного мозга у пациентов основной группы,

статистически достоверное улучшение кровотока в ряде сосудов (ОСА, ВСА, ПМА, СМА и ЗМА), кровоснабжающих головной мозг; уменьшение периферического сосудистого сопротивления (в бассейнах измененных ОСА и ВСА), можно сделать заключение, что применение симвастатина у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга является перспективным патогенетическим направлением терапии.

### Литература

1. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов // РМЖ. – 2001. – Т. 9. – № 13-14. – С. 18-28.
2. Готто А.М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. – 2006. – Т. 14. – № 17. – С. 18-23.
3. Варакин Ю.Я. Гиполипидемическая терапия в профилактике ишемического инсульта // Атмосфера. Нервные болезни. – 2006. – № 3. – С. 2-6.
4. Дзяк Г.В., Канюков А.А. Сторвас (аторвастатин) в лечении больных с ишемической болезнью сердца // Мистецтво лікування. – 2005. – № 8 (24). – С. 14-20.
5. Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В. Стабилизация атеросклеротической бляшки – основа лечения острого коронарного синдрома // Атмосфера. Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 6-10.
6. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Профилактика инсульта – новая область применения статинов // РМЖ. – 2002. – № 1. – С. 16-20.
7. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Мозговые инсульты: статины эффективны для вторичной профилактики // РМЖ. – 2007. – Т. 14. – № 20. – С. 15-21.
8. Лякишев А.А. Применение статинов для лечения больных атеросклерозом // РМЖ. – 2000. – Т. 1. – № 1. – С. 8-15.
9. Сторожков Г.И., Червыкова Ю.Б., Верещагина Г.С., Федотова Н.М. Оценка толщины комплекса интима-медиа при сердечно-сосудистых заболеваниях // Лечебное дело. – 2005. – № 1. – С. 46-49.
10. Ребров О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2003. – С. 77-109.
11. Руководство по профилактике инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой // Практична ангиологія. – 2006. – № 2-3. – С. 8-10.
12. Смирнов А.А. Статины – наиболее перспективные препараты для лечения атеросклероза // Лечащий врач. – 1998. – № 3.
13. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Ю.М. Никитина, А.И. Труханова. – М.: Видар, 1998. – С. 76-101.
14. Чугунова Л.А. Инсульт и сахарный диабет 2 типа: место статинов в профилактике инсульта // Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета. – 2006. – Т. 2. – № 2. – С. 25-28.
15. Antonio M. Gotto. Evolving Concepts of Dyslipidemia, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 46. – № 7.
16. High-Density lipoprotein Cholesterol. An Emerging Target for stroke Treatment // Stroke. – № 38. – P. 1104-1109.
17. Intensive Statin Therapy After Stroke or Transient Ischemic Attack. A Sparkling Success // Stroke. – № 38. – P. 1110-1112.
18. Laufs U., La Fata V., Ptutzky J., Liao J.K. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMO CoA reductase inhibitors. Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1129-1135.
19. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease // N Eng J Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 115-126.
20. Blauw G.J., lagaay A.M., Smelt A.H.M. et al. Stroke, statins and cholesterol: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA Reductase inhibitors // Stroke. – 1997. – Vol. 129. – P. 354-361.
21. Tegos T.J., Sohail M., Sabetai M.M. Echomorphologic and histopathologic characteristic of unstable carotid plaques // AJNR. – 2000. – № 21. – P. 1937-1944.

\*\*\*

# СИМВАТИН

(симвастатин 10 та 20 мг)

## Здорові судини

- Швидкий початок дії за рахунок неліпідних механізмів
- Підвищує ефективність антигіпертензивних препаратів
- Нормалізує функцію ендотелію та синтез оксиду азоту ендотелієм
- Стабілізує атеросклеротичну бляшку
- Достовірно знижує ризик смерті та судинних катастроф у пацієнтів з ІХС, атеросклерозом, цукровим діабетом
- Демонструє високий профіль безпеки
- Застосовується один раз на добу
- Клінічно значуще пониження периферичного опору кровотоку у змінених магістральних судинах головного мозку



Реєстраційне посвідчення № P.08.03/07218

**МЕГАКОМ**

Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, Національний науковий центр  
«Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска», м. Київ

## Досвід застосування комбінації антагоніста кальцію (ніфедипін-CR) та інгібітора АПФ (спіраприл) у пацієнтів із тяжкою артеріальною гіпертензією

Згідно з багатьма рекомендаціями, в тому числі й Українського товариства кардіологів, особи з тяжкою артеріальною гіпертензією (АГ) належать до категорії пацієнтів високого (20-30% випадків протягом наступних 10 років) та дуже високого (більше 30% випадків протягом наступних 10 років) ступеня ризику виникнення серцево-судинних ускладнень та потребують призначення антигіпертензивної терапії [1-3]. У більшості хворих із тяжкою АГ досягнути цільового артеріального тиску (АТ) вдається лише під час застосування комбінованої терапії. Так, у ході дослідження UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) для досягнення цільового діастолічного АТ (ДАТ) нижче 85 мм рт. ст. в середньому призначали 2,5 препарати, у HOT (The Hypertension Optimal Treatment) – 3,3, в ABCD (The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) – 2,8, у MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) – 3,5 [6]. У зв'язку з цим Американське товариство з АГ наполягало на застосуванні комбінованої терапії за наявності початкового рівня АТ вище 160/100 мм рт. ст. [11]. Одним із компонентів даної терапії має бути діуретик.

В 2005 р. були опубліковані результати дослідження ASCOT (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), які вказували на переваги застосування комбінації антагоніста кальцієвих каналів амлодипіну та інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) периндоприлу при лікуванні пацієнтів із помірною та тяжкою АГ порівняно з комбінацією тiazидного діуретика (бендрофлуметіазиду) та β-адреноблокатора (атенололу) [5]. Згідно з результатами цього дослідження, при призначенні комбінації амлодипіну та периндоприлу спостерігалося достовірне зменшення частоти виникнення нефатального інфаркту міокарда та фатальних коронарних подій, фатального та нефатального інсульту, кардіоваскулярної смертності. При цьому одним із пояснень такого позитивного впливу був кращий контроль АТ в групі пацієнтів, які приймали амлодипін із периндоприлом.

Безпечність застосування дигідропіридинових антагоністів кальцію була підтверджена у хворих із ішемічною хворобою серця у дослідженні ACTION [9]. Додаткове до основної терапії призначення ніфедипіну GITS пацієнтам з ішемічною хворобою серця також

сприяло зменшенню частоти виникнення серцево-судинних ускладнень: комбінованої кінцевої точки (загальна смертність або інфаркт міокарда, або серцева недостатність, або інвалідизуючий інсульт, або рефрактерна стенокардія, або хірургічна реваскуляризація) – на 11%, серцевої недостатності – на 29%, частоти виникнення інвалідизуючого інсульту – на 22%. Позитивний вплив ніфедипіну GITS на частоту виникнення серцево-судинних ускладнень особливо відмічався у пацієнтів із наявністю підвищеного АТ. При цьому додаткове призначення ніфедипіну сприяло кращому контролю АТ.

Таким чином, застосування комбінації антагоністів кальцію та інгібіторів АПФ є безпечнішим та ефективнішим як у зниженні рівня АТ, так і в запобіганні виникнення несприятливих подій, ніж лікування традиційними антигіпертензивними препаратами.

Мета даного дослідження – оцінити антигіпертензивний ефект комбінованої терапії антагоністом кальцієвих каналів (ніфедипіном подовженої дії) та інгібітором АПФ (спіраприлом), що призначалася протягом трьох місяців пацієнтам із тяжкою АГ.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 24 пацієнти з тяжкою АГ, які проходили стаціонарне або амбулаторне лікування у відділенні симптоматичних артеріальних гіпертензій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска». Критеріями включення у дослідження були: вік від 18 років, рівень систолічного (САТ) та/або ДАТ 180/110 мм рт. ст. і вище, відсутність критеріїв виключення. Не включалися пацієнти з вторинною АГ (окрім ренопаренхимної); з наявністю в анамнезі інфаркту міокарда, інвазивних та неінвазивних втручань на серці, порушень мозкового кровообігу, порушень серцевого ритму (постійна форма фібриляції передсердь, часта шлуночкова або суправентрикулярна екстрасистолія), ретинопатії III та IV стадії, хронічної ниркової недостатності; з декомпенсованим цукровим діабетом; з декомпенсованим ураженням печінки; з психічними розладами; з онкологічними захворюваннями; вагітні або жінки в період лактації; з анеміями; з інфекційними захворюваннями;

з відсутністю контактної інформації. Також не включалися пацієнти, які мали в анамнезі непереносимість інгібіторів АПФ або дигідропіридинових антагоністів кальцію.

Усім хворим проведені наступні дослідження: визначення маси тіла та зросту, вимірювання рівня офісного САТ та ДАТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), біохімічне дослідження крові, електрокардіографія (ЕКГ), добове моніторування АТ (ДМАТ).

Вимірювання рівня АТ проводили ртутним сфігмоманометром між 8-ю та 10-ю годинами ранку. Реєстрацію рівнів САТ та ДАТ в положенні сидячи проводили на одній і тій самій руці двічі з інтервалом у дві хвилини, якщо величини АТ не різнилися більш ніж на 5 мм рт. ст. У разі виявлення більшої різниці між отриманими величинами проводили третє вимірювання та обчислювали середнє значення з двох або трьох послідовних вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Реєстрацію ЕКГ до та в кінці курсу лікування проводили на шестиканальному самописці «Юнікард» (Україна). Визначали наявність загальноприйнятих ознак гіпертрофії лівого шлуночка (індекс Соколова-Лайона, індекс Корнелла, тривалість Корнелла) та порушення серцевого ритму.

ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-04 («Метідек», Угорщина). При цьому вивчали наступні показники: середньодобовий, денний, нічний та максимальний САТ та ДАТ, ЧСС. При комп'ютерному аналізі ДМАТ для САТ і ДАТ розраховували часовий індекс, який характеризує часове перевантаження тиском протягом доби і визначається як відсоток вимірів АТ, що перевищує 140/90 мм рт. ст. удень і 120/80 мм рт. ст. уночі. Також визначали індекс навантаження тиском й індекс варіабельності. Крім того, за допомогою програмного забезпечення розраховували добовий індекс – відсоток зниження нічного АТ порівняно з денним. Моніторування проводили в наступному режимі: у денний час кожні 15 хвилин, уночі (з 22.00 до 6.00) кожні 30 хвилин. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи фізичні та психоемоційні навантаження у побуті [12].

Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика обстежених пацієнтів

Показник	Величина показника M ± m, n (%)
Вік, роки	56,9 ± 1,8
Тривалість АГ, міс.	157,3 ± 18,1
Офісний САТ, мм рт. ст.	190,1 ± 4,3
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	109,0 ± 2,6
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	32,4 ± 1,3
Чоловіки, n (%)	13 (54,2)
Жінки, n (%)	11 (45,8)
Наявність цукрового діабету, n (%)	7 (29,2)
Наявність ішемічної хвороби серця, n (%)	11 (45,8)
Паління, n (%)	8 (33,3)
Прийом антигіпертензивних препаратів до включення у дослідження, n (%)	23 (95,8)

Біохімічні аналізи проводили на автоматичному фотометрі Livia (Cormay, Польща) в Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска». Визначали рівень креатиніну, глюкози та холестерину сироватки крові. Кліренс креатиніну (КК), що відображає швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), визначали розрахунково за формулою Cocrast-Gault [2].

Для чоловіків:

$$КК = ШКФ = [(140 - В) \times M] / 72 \times C$$

Для жінок:

$$КК = ШКФ = [(140 - В) \times M \times 0,85] / 72 \times C,$$

де КК – кліренс креатиніну, мл/хв; В – вік пацієнта, роки; С – величина креатиніну сироватки крові, мг/дл; 72 та 0,85 – розрахункові коефіцієнти.

Усі дослідження проводили після семиденної відміни антигіпертензивних препаратів, які пацієнт отримував до включення у дослідження та через 3 місяці лікування. Контроль офісного рівня АТ та реєстрацію побічних явищ проводили кожного місяця лікування.

Усім пацієнтам призначали ніфедипін пролонгованої дії (коринфар® уно, AWD pharma, Німеччина, підрозділ компанії «Пліва», Хорватія) в дозі 40 мг 1 раз на добу та спіраприл (квадроприл®, AWD pharma, Німеччина, підрозділ компанії «Пліва», Хорватія) в дозі 6 мг 1 раз на добу. Якщо через 2 місяці лікування пацієнт не досягав цільового рівня АТ (менше 140/90 мм рт. ст.), до лікування додавали гідрохлортіазид у дозі 12,5 мг 1 раз на добу. Якщо у пацієнта виникали побічні явища, що потребували відміни препарату, то його місце займав інший пацієнт із тяжкою АГ.

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel та Access. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою пакету аналізу в системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки проводили за допомогою програми SPSS 13.0. Достовірність різниці середніх на етапах лікування визначали за допомогою парного двовідбіркового тесту.

### Результати дослідження та їх обговорення

Більшість пацієнтів, включених у дослідження, належали до групи високого ризику, адже, окрім наявності тяжкої АГ, вони мали додаткові фактори ризику виникнення несприятливих подій (більшість із них були чоловіками віком від 55 років, окрім того, третина пацієнтів мала цукровий діабет, майже половина – ішемічну хворобу серця, третина – палила) (табл. 1). Тобто хворі потребували жорсткого контролю рівня АТ для зниження можливості виникнення несприятливих подій.

Під впливом призначеної терапії спостерігалось достовірне зниження рівнів САТ, ДАТ та ЧСС. Як видно з рисунку, офісний САТ і ДАТ на 2-му місяці лікування достовірно зменшився порівняно з початком. В середньому

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зниження рівня САТ склало 42 мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ), ДАТ – 20,8 мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ) на 2-му місяці лікування, 50,4 мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ) та 26,2 мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ) відповідно на 3-му місяці. Гідрохлортіазид на 2-му місяці лікування призначили 8 (33,3%) пацієнтам. При цьому на 2-му місяці лікування цільового рівня АТ (нижче 140/90 мм рт. ст.) досягнуто у 13 (54,2%) пацієнтів, ще 7 пацієнтів цільового рівня АТ досягли на 3-му місяці лікування (в основному за рахунок додаткового призначення гідрохлортіазиду). Загалом цільового рівня АТ протягом 3 місяців лікування досягнуто у 20 (83,3%) пацієнтів. Це достатньо високий показник, адже більшість пацієнтів, включених у дослідження, мали тяжку АГ, яку не дуже успішно лікували попередньо призначеною терапією. Тобто застосування комбінації антагоніста кальцію та інгібітора АПФ виявилось дуже ефективним у пацієнтів із тяжкою АГ.

Під впливом призначеної терапії спостерігалось достовірне зменшення такого показника, як пульсовий АТ (ПАТ) – з  $81,1 \pm 3,1$  до  $59,9 \pm 3,8$  мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ). ПАТ є незалежним від САТ і ДАТ показником, при підвищенні якого значно збільшується ризик виникнення серцево-судинних ускладнень. Вважається, що оптимальним є ПАТ нижче 50 мм рт. ст. [4, 7, 12], оскільки ризик виникнення серцево-судинних ускладнень у даному випадку найменший. У разі, якщо ПАТ вище 65 мм рт. ст., ризик несприятливого перебігу різко зростає. У нашому дослідженні середній рівень ПАТ

Таблиця 2. Динаміка показників добового моніторингу АТ

Показник	Величина показника, $M \pm m$		Достовірність різниці
	на початку	через 3 місяці	
т САТ, мм рт. ст.	$159,7 \pm 4,4$	$135,9 \pm 2,8$	$< 0,001$
т ДАТ, мм рт. ст.	$90,1 \pm 2,1$	$75,8 \pm 1,6$	$< 0,001$
т ПАТ, мм рт. ст.	$70,4 \pm 3,5$	$60,7 \pm 2,7$	0,008
Макс. САТ, мм рт. ст.	$203,2 \pm 5,2$	$173,8 \pm 4,0$	$< 0,001$
Макс. ДАТ, мм рт. ст.	$128,2 \pm 3,0$	$104,8 \pm 2,2$	$< 0,001$
ЧСС, уд./хв	$68,0 \pm 2,1$	$66,5 \pm 2,0$	НД
СВ т САТ, мм рт. ст.	$18,9 \pm 1,4$	$16,6 \pm 0,73$	НД
СВ т ДАТ, мм рт. ст.	$14,9 \pm 0,9$	$12,3 \pm 0,64$	0,008
ДІ для САТ, %	$8,0 \pm 1,4$	$7,5 \pm 1,7$	НД
ДІ для ДАТ, %	$13,4 \pm 2,0$	$13,0 \pm 1,7$	НД
ЧІ САТ, %	$83,3 \pm 3,3$	$53,1 \pm 5,3$	$< 0,001$
ЧІ ДАТ, %	$56,0 \pm 5,3$	$19,3 \pm 3,6$	$< 0,001$
ІП САТ, мм рт. ст. х год	$690,9 \pm 107,5$	$248,3 \pm 46,0$	0,001
ІП ДАТ, мм рт. ст. х год	$207,6 \pm 34,9$	$40,2 \pm 10,7$	0,001
д САТ, мм рт. ст.	$163,6 \pm 4,2$	$139,0 \pm 2,7$	$< 0,001$
д ДАТ, мм рт. ст.	$93,7 \pm 2,1$	$79,1 \pm 1,7$	$< 0,001$
д ЧСС, уд./хв	$69,7 \pm 1,9$	$69,2 \pm 3,9$	НД
СВ д САТ, мм рт. ст.	$18,5 \pm 1,5$	$16,8 \pm 0,7$	НД
СВ д ДАТ, мм рт. ст.	$14,1 \pm 0,95$	$12,4 \pm 0,62$	0,05
н САТ, мм рт. ст.	$149,3 \pm 4,4$	$128,2 \pm 3,2$	$< 0,001$
н ДАТ, мм рт. ст.	$82,3 \pm 2,9$	$68,6 \pm 1,9$	$< 0,001$
СВ н САТ, мм рт. ст.	$15,6 \pm 1,3$	$13,5 \pm 1,1$	НД
СВ н ДАТ, мм рт. ст.	$11,5 \pm 0,72$	$9,6 \pm 0,95$	НД

Примітки: т – середньодобовий; д – денний; н – нічний; макс. – максимальний; ЧІ – часовий індекс; ІП – індекс навантаження тиском; СВ – індекс варіабельності; ДІ – добовий індекс.

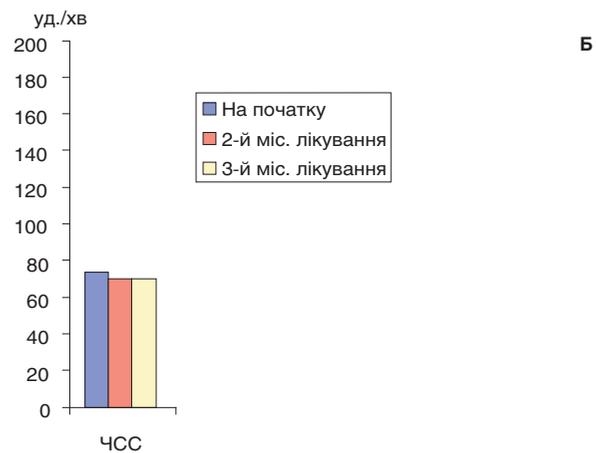
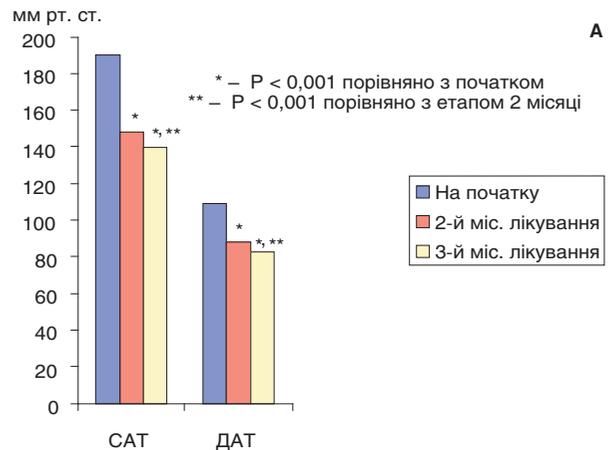


Рисунок. Динаміка офісного САТ, ДАТ (А) та ЧСС (Б) на етапах лікування

значно перевищував вказану величину, а під впливом терапії спостерігалось його зменшення, яке, можливо, мало б позитивне прогностичне значення.

Дещо незвичним виявився вплив призначеної комбінованої терапії на ЧСС. Адже відомо, що призначення ніфедипіну, як правило, призводить до підвищення ЧСС. В нашому дослідженні вона недостовірно, але зменшувалася (рисунок), що можна пояснити декількома факторами. По-перше, тим, що був застосований ніфедипін подовженої дії – ніфедипін-СР. Дана форма препарату забезпечує постійну терапевтичну концентрацію ніфедипіну в крові, в тому числі і в кінці етапу дозування (на етапі «корито»), що дозволяє досягати високої ефективності при однократному прийомі [8, 10]. Ця форма ніфедипіну забезпечує більш низькі пікові рівні в сироватці крові (немає різкого підвищення та наступного різкого зниження концентрації), що зменшує вірогідність виникнення рефлекторної тахікардії. По-друге, ніфедипін-СР застосовувався в комбінації з інгібітором АПФ, яким притаманні деякі антиадренергічні властивості, що обумовлюють зниження ЧСС на фоні терапії препаратами даної групи. По-третє, ЧСС оцінювали на етапі 2 місяців лікування, а, як відомо, при призначенні дигідропіридинних антагоністів кальцію їх вплив на ЧСС із часом зменшується.

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як видно з таблиці 2, за рівнем середньодобового рівня САТ і ДАТ обстежені пацієнти на початку дослідження відповідали критеріям включення, в них спостерігалася тяжка АГ. Пацієнти на початку дослідження характеризувалися високим рівнем САТ, ДАТ, високою варіабельністю середньодобового, денного та нічного САТ (середні величини перевищували нормальні значення для цих показників). Окрім того, високим було навантаження часом та площею.

Під впливом лікування спостерігалася достовірне зниження середньодобового, денного та нічного САТ/ДАТ на 23,8/14,3, 24,6/14,6 та 21,1/13,7 мм рт. ст. відповідно. Проте середній рівень вказаних показників в кінці дослідження залишався дещо вищим від нормальних, що свідчить, з одного боку, про тяжкість перебігу АГ у пацієнтів, включених у дослідження, з іншого – про малий строк спостереження (3 місяці). Середньодобовий ПАТ також достовірно зменшився під впливом призначеного лікування. ЧСС достовірно не змінилася. Спостерігалася тенденція до зменшення варіабельності денного та нічного САТ та достовірне зменшення варіабельності денного ДАТ. Високо достовірним було зменшення індексів навантаження часом та площею, що свідчить про ефективність призначеної комбінованої терапії.

Враховуючи те, що препарати призначалися 1 раз на добу, була спроба оцінити вплив даної комбінації на показники, що характеризують ранкове підвищення АТ – величину та швидкість ранкового підвищення. Адже підвищення цих показників пов'язане з цілою низкою змін нейрогуморальної регуляції організму (активація ренін-ангіотензинової системи, системи згортання крові, симпатoadренолової системи тощо) у ранкові часи, а також тісно пов'язані зі збільшенням частоти виникнення серцево-судинних подій саме у ранкові часи та можуть блокуватися антигіпертензивною терапією. У багатьох дослідженнях було показано, що збільшення величини та швидкості ранкового підвищення рівня АТ пов'язані як із більшим ризиком виникнення серцево-судинних подій, так і з ураженням органів-мішеней [12]. Зниження їх під впливом терапії значно покращує прогноз. При цьому для інших додаткових показників ДМАТ, таких як добовий та часовий індекс, варіабельність АТ, індекс навантаження площею, не існує достатньої кількості доказів, які б свідчили, що їхня позитивна зміна під впливом терапії пов'язана зі зменшенням виникнення серцево-судинних ускладнень та впливом на якість конкретної системи регуляції рівня АТ.

Величина ранкового підвищення визначалася як різниця між найвищим рівнем САТ або ДАТ протягом 6-12-ї годин ранку та найнижчим рівнем САТ або ДАТ відповідно під час сну. Швидкість ранкового підвищення визначалася співвідношенням між величиною ранкового підвищення та різницею часу

між найвищим рівнем АТ протягом 6-12-ї годин ранку, а також найнижчим рівнем АТ під час сну. Вважається, що величина ранкового підвищення не повинна перевищувати 55 мм рт. ст., а швидкість ранкового підвищення – 10 мм рт. ст./год. На початку нашого дослідження середня величина ранкового підвищення рівня САТ склала  $75,6 \pm 3,9$  мм рт. ст., що значно перевищувало нормальну величину, а ДАТ –  $54,6 \pm 5,1$  мм рт. ст., що було майже у межах норми. Відповідно швидкість ранкового підвищення рівня САТ перевищувала нормальне значення і становила  $12,6 \pm 0,7$  мм рт. ст./год, а ДАТ була в межах норми –  $9,7 \pm 0,5$  мм рт. ст./год. Тобто в обстежених пацієнтів спостерігалася збільшення ранкового підйому САТ.

Під впливом лікування спостерігалася достовірне зменшення величини ранкового підвищення рівня САТ до  $62,5 \pm 3,6$  мм рт. ст. ( $P = 0,026$ ) та швидкості ранкового підвищення до  $10,4 \pm 0,6$  мм рт. ст./год ( $P = 0,026$ ). Відсоток пацієнтів із величиною ранкового підвищення для САТ вище 55 мм рт. ст. стовідсотково зменшився до 58,3% ( $P < 0,001$ ).

Значної зміни біохімічних показників відзначено не було (табл. 3), що свідчить про метаболічну нейтральність застосування даної комбінації. Деяке збільшення креатиніну сироватки крові та зменшення кліренсу креатиніну було розцінене як відповідь нирок на значне зниження АТ. При цьому в жодного з пацієнтів не спостерігалася збільшення креатиніну більше ніж на 30% (при такому збільшенні може обговорюватися зменшення дози препаратів або їх відміна).

Частота виникнення побічних явищ склала лише 8,3%. В одного пацієнта спостерігався головний біль, що потребувало відміни ніфедипіну-CR, але він продовжував приймати спіраприл. При цьому даний пацієнт раніше переніс оперативне втручання з приводу лікування неврити *N. trigeminus*, крім того, давно страждав від головного болю. Інша пацієнтка скаржилася на кашель, що потребувало відміни спіраприлу, але вона продовжувала приймати ніфедипін-CR. У дослідженні

Таблиця 3. Зміни біохімічних показників на фоні лікування

Показник	Величина показника, $M \pm m$		Достовірність різниці
	на початку	через 3 місяці лікування	
Креатинін, мкмоль/л	$86,9 \pm 6,6$	$98,9 \pm 8,8$	НД
Розрахований кліренс креатиніну, мл/хв	$108,1 \pm 7,6$	$98,7 \pm 7,4$	НД
Рівень глюкози сироватки крові, ммоль/л	$6,7 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,5$	НД
Рівень загального холестерину, ммоль/л	$6,0 \pm 0,24$	$5,7 \pm 0,23$	НД
Рівень калію сироватки крові, ммоль/л	$4,8 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,4$	НД

ASCOT загальна частота виникнення побічних реакцій на фоні прийому комбінації амлодипіну та периндоприлу склала 24,5%, що є значно вищим показником, ніж у даному дослідженні [5]. Основними побічними ефектами були кашель, периферичні набряки, запаморочення. Більш низький відсоток пацієнтів із побічними явищами пов'язаний з тим, що в дослідженні включалися тільки пацієнти, у яких в анамнезі не було побічних явищ, пов'язаних із прийомом дигідропіридинових антагоністів кальцію або інгібіторів АПФ.

Слід відмітити, що антигіпертензивну терапію в даному дослідженні призначали 1 раз на добу. Це забезпечувало високу прихильність пацієнтів до лікування (100%), а разом із тим збільшувало вірогідність того, що пацієнти будуть продовжувати приймати ліки і після закінчення дослідження, що в подальшому забезпечить контроль рівня АТ.

Таким чином, застосування комбінації спіраприлу та ніфедипіну-CR, препаратів із 24-годинною дією, а отже, з однократним прийомом, сприяло ефективному зниженню САТ і ДАТ, виміряних як в офісі, так і при ДМАТ. Це зниження АТ супроводжувалося достовірним зменшенням варіабельності денного рівня ДАТ, індексів навантаження часом та площею. При однократному прийомі вказана комбінація забезпечувала достатньо тривалий контроль рівня АТ, що проявлялося зниженням величини та швидкості ранкового підвищення САТ. Застосована комбінація була метаболічно нейтральною, добре переносилася хворими та забезпечувала високу прихильність хворих до лікування.

## Висновки

1. Призначення ніфедипіну-CR у комбінації зі спіраприлом протягом 3 місяців призводило до достовірного зниження у пацієнтів із тяжкою АГ рівня офісного САТ, ДАТ на 50,4 мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ) та 26,2 мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ) відповідно. Цільовий офісний АТ досягався у 54,2% випадків при застосуванні даної комбінації протягом 2 місяців. Додаткове призначення гідрохлортиазиду частині хворих (33,3%) приводило до досягнення цільового рівня АТ у 83,3% пацієнтів на етапі 3 місяців.

2. Під впливом лікування комбінацією ніфедипіну-CR та спіраприлу спостерігалася достовірне зниження середньодобового, денного, нічного САТ та ДАТ на 23,8/14,3, 24,6/14,6 та 21,1/13,7 мм рт. ст. відповідно. Окрім того, спостерігалася покращання додаткових показників добового моніторингу АТ (що вказує на ефективність лікування), достовірно зменшувалися варіабельність денного ДАТ, індекси навантаження часом та площею.

3. Застосування ніфедипіну-CR у комбінації зі спіраприлом не призводило до збільшення ЧСС у обстежених пацієнтів.

4. При однократному прийомі комбінації ніфедипіну-CR та спіраприлу спостерігалася достовірне зменшення початково збільшеної величини та швидкості ранкового підвищення САТ.

5. Призначена комбінація ніфедипіну-CR та спіраприлу характеризувалася малою частотою виникнення побічних реакцій у обстежених пацієнтів, метаболічною нейтральністю та високою прихильністю до лікування.

## Література

1. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – Київ: Віпол, 2004. – 83 с.
2. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
3. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
4. Antikainen R., Jousilahti P., Tuomilehto J. Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population // J Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – P. 577-583.
5. Dahlof B., Sever P., Poulter N. et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 895-906.
6. Basta E., Barkis G. Choices and goals in the treatment of diabetic hypertensive patients // Curr Hypert Rep. – 2001. – Vol. 3. – P. 387-391.
7. Franklin S., Larson M., Khan S. et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with age? The Framingham Heart Study // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1245-1249.
8. Heagerty A.M. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system – hypertension management to improve cardiovascular outcomes // Int J Clin Pract. – 2005. – Vol. 59. – P. 1112-1119.
9. Lubsen J., Wagener G., Kirwan B.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial // J Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 641-648.
10. Minami J., Numabe A., Andoh N. et al. Comparison of once-daily nifedipine controlled-release with twice-daily nifedipine retard in the treatment of essential hypertension // Br J Clin Pharmacol. – 2004. – Vol. 57. – P. 632-639.
11. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. US Department of Health and Human Service. NIH Publication No. 03-5233, 2003. – 34 p.
12. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics // N Jersey Humana Press. – 2001. – 308 p.

\*\*\*



# Квадроприл®

## спираприл

**Максимальная защита почек при артериальной гипертензии и сахарном диабете**

-  Сбалансированный двойной путь выведения – печень/почки<sup>1</sup>
-  Отсутствие кумуляции при почечной недостаточности<sup>2</sup>
-  Уменьшение протеинурии у пациентов с АГ и диабетической нефропатией<sup>3, 4</sup>
-  Замедление прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с ХПН и артериальной гипертензией<sup>5</sup>



Р.С. МЗ Украины № UA/2243/01/01 от 09.12.2004 г.

1. Leonetti G., Cuspidi C. *Drugs*, 1995, 49 (4): 516–535  
 2. Meredith P.A. et al. *Blood Press*, 1994, 3 (Suppl. 2): 14–19  
 3. Norgaard K. et al. *Blood Press*, 1993, 2: 301–308  
 4. Haas M. et al. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, Sept. 40 (3): 458–463  
 5. Petersen L.G. et al. *Clin. Nephrol.*, 2001, May; 55 (5): 375–383

PLIVA  cardio

# КОРИНФАР® УНО 40

нифедипин модифицированного высвобождения

## Круглосуточная эффективность

-  Эффективно контролирует артериальное давление в течение суток <sup>(1)</sup>
-  Увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов со стенокардией <sup>(2)</sup>
-  Однократный прием в сутки <sup>(3)</sup>



Р.С. МЗ Украины № UA/1188/01/02 от 07.02.2006

1. Shimoyama M., Hiroshi O., Shin-ichi Taceda, et al. *Curr Ther Res*, 2001, Vol. 62 (11). P. 733–782  
 2. Brodenfeldt R., Kleinbloesem C., Bucher B. et al. «Nifedipine 40 qd vs 20 mg bid in chronic stable CHD». *MUNCH-MED-WOCHENSCHR*, 139/3, 1997. P. 28–32  
 3. Инструкция для медичного застосування препарату Коринфар® уно 40  
 4. Wober W. Gikalov I. Bucher B. «Comparative Bioavailability of a new Nifedipine Extended Release Preparation Nifedipine» 40/312.1 Siegfried and Adalat Retard. Final Report. Protocol MIM. KF. 02 Nifelong 3/1-5.



Препарат года по результатам конкурса «ПАНАЦЕЯ – 2007»

PLIVA  cardio

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу:  
 01042, Киев, ул. Патриса Лумумбы, 15, офис 12–13  
 Тел.: (044) 247-40-25, 247-40-26, 247-40-27, тел./факс: (044) 522-92-32  
 E-mail: kiev@pliva.com.ua; http://www.pliva.com.ua

Н.Н. Белявский, Витебский государственный медицинский университет;  
С.А. Лихачев, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии  
Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск

## Клинико-нейрофизиологическая и доплерографическая оценка нарушений функционального состояния больных после перенесенных транзиторных ишемических атак

**П**олное обратное развитие очаговых неврологических симптомов, наблюдающееся у больных с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) в течение не более 24 часов после их начала, в последующем сопровождается комплексом субклинических нарушений функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) [3, 8-9, 16, 19]. Состояние взаимодействия различных функциональных образований головного мозга, в особенности уровень межполушарной интеграции (МПИ), имеет существенное значение в патогенетических и саногенетических реакциях после поражения ЦНС [2, 4-7, 17, 20, 23]. В ходе экспериментальных и клинических исследований последних лет установлено, что одним из наиболее адекватных методов оценки степени МПИ является определение функции когерентности, осуществляемое с помощью когерентного спектрального анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ). При этом количественным показателем функции когерентности является рассчитываемый с помощью компьютерной программы коэффициент когерентности (КК), числовое значение которого варьируется в зависимости от выбранной межэлектродной пары и используется для анализа частотного диапазона ЭЭГ.

Данные об изучении состояния МПИ у больных после перенесенных ТИА не обнаружены. Исходя из современных представлений, важная роль в патофизиологических процессах при церебральных ишемических поражениях принадлежит системе ауторегуляции мозгового кровообращения, адекватная оценка которой осуществляется с помощью изучения цереброваскулярной реактивности (ЦВР), характеризующей способность мозговых сосудов реагировать на изменяющиеся условия функционирования, для поддержания оптимального церебрального кровотока. Изучению состояния ЦВР у больных с различными (по степени выраженности) атеросклеротическими поражениями магистральных сосудов головы (МАГ), в основном каротидного бассейна, посвящено достаточно большое количество исследований [1, 10-15, 18, 22, 24]. Гораздо меньше внимания уделено изучению состояния ЦВР у больных с ишемическими поражениями вертебробазилярного бассейна (ВББ). Данные литературы об изменениях ЦВР у пациентов с ТИА в ВББ единичны и противоречивы [1, 10, 13]. Кроме того, сведения об особенностях изменений ЦВР при различных вариантах патогенеза ТИА в динамике течения заболевания отсутствуют.

Целью исследования была оценка динамики измененной состояния МПИ и ЦВР у больных после перенесенных ТИА в ВББ.

### Материалы и методы исследования

Были обследованы 42 пациента в возрасте 42-66 лет с ТИА в ВББ (средний возраст –  $53,6 \pm 1,9$  года) и 24 здоровых добровольца сопоставимого возраста (средний возраст  $52,1 \pm 1,5$  года). Всем пациентам проводили нейровизуализацию головного мозга (компьютерную или магнитно-резонансную томографию), ультразвуковую доплерографию и дуплексное сканирование церебральных артерий. Больные с ТИА получали медикаментозную патогенетическую терапию, включающую дезагреганты и нейропротекторы, по показаниям которой проводилась гипотензивная терапия.

Состояние МПИ исследовали на компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4/ВП» («Нейрософт», Россия). Регистрация ЭЭГ осуществлялась в 21 монополярном отведении с расположением электродов в соответствии с международной схемой «10-20%». Референтные электроды располагались на мочках ушей ипсилатерально, заземляющий электрод – в лобной области [4-5, 17, 20, 23]. Постоянная времени составляла 0,32 с, верхняя граница полосы пропускания частот – 35 Гц. Пациенты находились в положении сидя. Данные ЭЭГ регистрировали в течение 5 минут. Когерентный спектральный анализ ЭЭГ производили по специальной компьютерной программе электроэнцефалографа в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Безартефактные фрагменты ЭЭГ выбирали в виде эпох по 5,12 с (1 024 такта), 8-10 эпох анализировали на протяжении 40-50 с. Расчет спектров когерентности и вычисление средних КК производили для каждого стандартного диапазона ЭЭГ:  $\delta$  (0,5-3,9 Гц),  $\theta$  (4,0-7,9 Гц),  $\alpha$  (8,0-12,9 Гц),  $\beta_1$  (13,0-19,9 Гц) и  $\beta_2$  (20,0-40,0 Гц). Для оценки состояния межполушарной интеграции в соответствии с общепринятыми рекомендациями использовали следующие межэлектродные пары: Fp1-Fp2, F3-F4, C3-C4, P3-P4, O1-O2, F7-F8, T3-T4, T5-T6.

Состояние ЦВР определяли с помощью следующих методик:

- проб с произвольной задержкой дыхания и вычислением индекса задержки дыхания (ИЗД), или breath holding index [18, 24];
- теста с гипервентиляцией и задержкой дыхания (ТГЗД), или hyperventilation-apnea test в некоторой модификации G. Settakis et al. (2002) [22, 24].

С помощью специального шлема, фиксирующего датчики мощностью 2 МГц, в режиме мониторинга проводили билатеральную транскраниальную доплеросонографию P1 или P2 сегментов задних мозговых артерий (ЗМА). Регистрировалась средняя линейная скорость кровотока (СЛСК) в обеих ЗМА в состоянии покоя, после 10-минутной адаптации лежа ( $V_{\text{пок}}$ ) в см/с. Затем больной при нормальном дыхании (без дополнительных усилий) производил максимально возможную задержку дыхания, с помощью секундомера определяли время задержки дыхания ( $t_{\text{зад}}$ ) в секундах, в момент возобновления которого снова регистрировали СЛСК в ЗМА ( $V_{\text{зад}}$ ). После 5-минутного отдыха лежа больной совершал дыхательные движения с частотой приблизительно 60/с в течение 30 с (гипервентиляция). В конце пробы регистрировали СЛСК в ЗМА ( $V_{\text{гип}}$ ). Расчет ИЗД производили по формуле:

$$(V_{\text{зад}} - V_{\text{пок}}) / V_{\text{пок}} \times t_{\text{зад}} \times 100$$

(результаты выражали в процентных изменениях СЛСК в секунду).

Расчет показателя ТГЗД производили по формуле:

$$(V_{\text{зад}} - V_{\text{гип}}) / V_{\text{пок}} \times 100$$

(результаты выражались в процентных изменениях СЛСК). Для каждой ЗМА все показатели рассчитывали по отдельности. Было установлено, что обе указанные пробы показывают состояние метаболической ауторегуляции тонуса мозговых сосудов, при этом ИЗД – преимущественно вазодилататорную реакцию артерий и артериол мозга в ответ на накопление в крови эндогенного  $\text{CO}_2$  во время задержки дыхания. Показатель ТГЗД отражает глубину компенсаторных возможностей изменения церебрального сосудистого тонуса – от максимальной вазодилатации, в ответ на накопление в крови эндогенного  $\text{CO}_2$  во время задержки дыхания – до максимальной вазоконстрикции, в ответ на снижение концентрации в крови эндогенного  $\text{CO}_2$  во время гипервентиляции [1, 10-15, 18, 22, 24]. Все исследования проводили утром до приема медикаментозных препаратов на 2-4-й и 10-14-й день после перенесенной ТИА.

### Результаты исследования и их обсуждение

При распределении пациентов на группы использовали современные критерии, определяющие ведущий патогенетический механизм церебральной ишемии [8, 21]. Самую большую группу (28 человек) составили больные с изолированной артериальной гипертензией (АГ) (1-я группа), с гемодинамически значимым поражением МАГ – 9 пациентов (2-я группа). Чаще всего наблюдался угловой изгиб (кинкинг) одной (у 3 пациентов) или обеих (у 2 больных) позвоночных артерий с гемодинамически значимым изменением кровотока (ускорение линейной скорости кровотока

более чем в 2 раза). У 2 больных наблюдалось гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение одной из позвоночных артерий, у 1 – сочетание углового изгиба одной из позвоночных артерий с гипоплазией другой позвоночной артерии, еще у 1 – с аномалией хода другой позвоночной артерии в сегменте С4-С5.

У 5 пациентов предполагался кардиоэмболический патогенез ТИА (3-я группа): у 4 больных с помощью трансторакальной эхокардиоскопии и выявлено атеросклеротическое поражение аортальных клапанов, у 1 – мерцательную аритмию.

На 2-4-й день после перенесенной ТИА у обследованных пациентов при отсутствии в неврологическом статусе очаговых неврологических симптомов, указывающих на перенесенный инсульт, сохранялись жалобы на периодическую головную боль (73,8%), тяжесть в голове (33,3%), общую слабость (33,3%), шум в голове (23,8%), нарушения сна (14,3%). По окончании курса терапии, на 10-14-й день после перенесенной ТИА, у больных сохранялись жалобы на периодическую головную боль (28,6%), тяжесть в голове (19%), шум в голове (14,3%), нарушения сна (4,8%), у 33,3% больных, по данным нейровизуализации, имелись признаки церебральной микроангиопатии, свидетельствующие о наличии дисциркуляторной энцефалопатии. Ни у кого из обследованных пациентов при проведении нейровизуализации признаков острого инфаркта мозга не обнаружено. Как видно из таблицы 1, средние величины КК в анализируемых межэлектродных парах были наибольшими в диапазоне  $\delta$ -колебаний и постепенно уменьшались с увеличением частоты (до минимальных значений) в диапазоне  $\beta_2$ -ритма. Подобная зависимость между средними величинами КК и частотой колебаний отмечена и другими авторами [4-5, 17, 20, 23].

На 2-4-й день после перенесенной ТИА в ВББ у пациентов наблюдалось достоверное по сравнению с контрольной группой увеличение средних значений КК в диапазоне  $\delta$ -волн в межэлектродной паре между лобными полюсными отведениями, а в диапазоне  $\theta$ -волн – в межэлектродных парах между лобными полюсными и лобными отведениями (табл. 2). Увеличение средних КК в диапазоне  $\alpha$ -колебаний оказалось более распространенным в межэлектродных парах между лобными полюсными, лобными, центральными, теменными и височными отведениями. Увеличение средних значений КК в диапазоне  $\beta_1$ -колебаний имело место в межэлектродных парах между лобными полюсными и лобными отведениями, а в диапазоне  $\beta_2$ -активности достоверных отличий средних значений КК по сравнению с контрольными не обнаружено.

Таблица 2. Средние величины коэффициентов когерентности у больных на 2-4-й день после перенесенной ТИА,  $M \pm m$

Межэлектродные пары	Основные диапазоны ЭЭГ				
	$\delta$	$\theta$	$\alpha$	$\beta_1$	$\beta_2$
Fp1-Fp2	0,59 ± 0,03**	0,50 ± 0,03*	0,52 ± 0,04**	0,37 ± 0,02*	0,22 ± 0,02
F3-F4	0,53 ± 0,05	0,55 ± 0,04*	0,56 ± 0,02**	0,41 ± 0,02*	0,26 ± 0,02
C3-C4	0,57 ± 0,03	0,56 ± 0,03	0,57 ± 0,03*	0,39 ± 0,02	0,25 ± 0,02
P3-P4	0,51 ± 0,04	0,52 ± 0,02	0,51 ± 0,02*	0,36 ± 0,02	0,26 ± 0,02
O1-O2	0,43 ± 0,03	0,36 ± 0,01	0,37 ± 0,02	0,26 ± 0,01	0,22 ± 0,01
F7-F8	0,47 ± 0,04	0,48 ± 0,03	0,49 ± 0,03	0,34 ± 0,02	0,21 ± 0,02
T3-T4	0,57 ± 0,03	0,49 ± 0,02	0,53 ± 0,03*	0,33 ± 0,02	0,23 ± 0,01
T5-T6	0,49 ± 0,03	0,43 ± 0,02	0,45 ± 0,03	0,28 ± 0,02	0,21 ± 0,01

Примечания: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1. Средние величины коэффициентов когерентности у лиц контрольной группы,  $M \pm m$

Межэлектродные пары	Основные диапазоны ЭЭГ				
	$\delta$	$\theta$	$\alpha$	$\beta_1$	$\beta_2$
Fp1-Fp2	0,48 ± 0,03	0,43 ± 0,02	0,40 ± 0,02	0,30 ± 0,02	0,21 ± 0,02
F3-F4	0,54 ± 0,02	0,47 ± 0,03	0,46 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,26 ± 0,02
C3-C4	0,57 ± 0,04	0,51 ± 0,03	0,51 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,25 ± 0,01
P3-P4	0,55 ± 0,03	0,47 ± 0,03	0,46 ± 0,02	0,33 ± 0,03	0,24 ± 0,02
O1-O2	0,49 ± 0,03	0,38 ± 0,01	0,34 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,21 ± 0,01
F7-F8	0,49 ± 0,01	0,43 ± 0,02	0,43 ± 0,02	0,29 ± 0,03	0,22 ± 0,01
T3-T4	0,52 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,45 ± 0,02	0,28 ± 0,02	0,22 ± 0,01
T5-T6	0,49 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,41 ± 0,02	0,27 ± 0,03	0,19 ± 0,02

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На 10-14-й день после перенесенной ТИА в ВББ обнаружены существенные различия в величине средних значений КК по сравнению со 2-4-м днем после перенесенной атаки (табл. 3).

Особенно значительные изменения КК определены в диапазоне  $\alpha$ -колебаний: достоверность различий по сравнению с контрольными сохранялась только в межэлектродных парах между лобными полюсными и лобными отведениями. Столь же выражены были изменения и в полосе  $\theta$ -волн: достоверных отличий средних величин КК по сравнению с контрольной группой не наблюдалось. Менее заметны были изменения КК в диапазонах  $\delta$ - и  $\beta_1$ -активности, однако их средние числовые значения в межэлектродной паре между лобными полюсными отведениями также приближались к контрольным. Наиболее примечательным оказалось достоверное по сравнению с контрольным увеличение средних значений КК в полосе частот  $\beta_2$ -колебаний в межэлектродных парах между лобными полюсными, нижними лобными и центральными отведениями.

Усредненные величины ИЗД и ТГЗД у лиц контрольной группы, не отличавшиеся достоверно при сравнении левой и правой ЗМА, приведены в таблице 4.

Данные о динамике изменений усредненных величин ИЗД у больных с ТИА приведены в таблице 5. Необходимо отметить, что у большинства пациентов наблюдалась асимметрия значений ИЗД в ЗМА, поэтому статистический анализ по сравнению с контрольной группой производили по отдельности с показателями ИЗД в ЗМА на стороне наибольшего поражения (на стороне позвоночной артерии с гемодинамически значимым нарушением кровотока) или в ЗМА с минимальными значениями показателя ИЗД (при отсутствии гемодинамически значимого поражения позвоночных артерий), а также на контралатеральной стороне. Разница в исходных величинах ИЗД у пациентов 1-й группы (ТИА на фоне изолированной АГ) позволила разделить данную группу больных на две подгруппы (А и Б). Как видно из таблицы 5, у пациентов подгруппы А (19 человек)

Таблица 3. Средние величины коэффициентов когерентности у больных на 10-14-й день после перенесенной ТИА,  $M \pm m$

Межэлектродные пары	Основные диапазоны ЭЭГ				
	$\delta$	$\theta$	$\alpha$	$\beta_1$	$\beta_2$
Fr1-Fr2	0,57 ± 0,04*	0,49 ± 0,03	0,50 ± 0,04*	0,36 ± 0,02*	0,26 ± 0,02*
F3-F4	0,55 ± 0,04	0,53 ± 0,52	0,55 ± 0,05*	0,39 ± 0,04	0,30 ± 0,03
C3-C4	0,58 ± 0,03	0,54 ± 0,02	0,54 ± 0,04	0,41 ± 0,03	0,30 ± 0,02*
P3-P4	0,49 ± 0,03	0,46 ± 0,03	0,48 ± 0,04	0,38 ± 0,03	0,28 ± 0,02
O1-O2	0,43 ± 0,03	0,39 ± 0,02	0,39 ± 0,03	0,27 ± 0,01	0,25 ± 0,03
F7-F8	0,54 ± 0,04	0,48 ± 0,02	0,51 ± 0,05	0,35 ± 0,03	0,28 ± 0,03*
T3-T4	0,52 ± 0,04	0,48 ± 0,02	0,48 ± 0,05	0,34 ± 0,03	0,25 ± 0,02
T5-T6	0,48 ± 0,03	0,44 ± 0,03	0,43 ± 0,05	0,32 ± 0,03	0,23 ± 0,02

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4. Средние величины ИЗД и ТГЗД у лиц контрольной группы,  $M \pm m$

ИЗД, %/с		ТГЗД, %	
левая ЗМА	правая ЗМА	левая ЗМА	правая ЗМА
0,78 ± 0,04	0,80 ± 0,04	46,8 ± 2,95	44,0 ± 2,89

на 2-4-й день после ТИА наблюдались более низкие, чем в контрольной группе, значения ИЗД в обеих ЗМА (особенно на стороне наибольшего поражения).

Несмотря на положительную тенденцию к возрастанию ИЗД в обеих ЗМА, достоверная разница по сравнению с контрольной группой к концу курса лечения сохранялась. В то же время у больных подгруппы Б (9 человек) значения ИЗД в обеих ЗМА достоверно не отличались от контрольных в течение всего периода наблюдения. При этом у 4 лиц подгруппы Б (44,4%) на 2-4-й день после ТИА значения ИЗД превышали контрольные в 1,4-2,8 раза, снижаясь к концу курса лечения.

У больных 2-й группы наблюдалось выраженное снижение ИЗД в ЗМА как на стороне наибольшего поражения (без существенной тенденции к возрастанию к концу курса лечения), так и в ЗМА на контралатеральной стороне (с некоторой тенденцией к возрастанию к концу курса лечения).

У пациентов 3-й группы более выраженные изменения ИЗД в обеих ЗМА наблюдались на 2-4-й день после перенесенной ТИА. В процессе курса лечения отмечалась тенденция к повышению ИЗД в обеих ЗМА.

Данные о динамике изменений усредненных величин показателя ТГЗД у больных с ТИА приведены в таблице 6.

У пациентов подгруппы А исходные значения показателя ТГЗД по сравнению с контрольными были снижены с обеих сторон (особенно на стороне наибольшего поражения) с тенденцией к увеличению к концу курса лечения. У больных подгруппы Б исходные значения показателя ТГЗД отличались от контрольных только на стороне наибольшего поражения на 2-4-й день после перенесенной ТИА.

У больных 2-й группы средние величины показателя ТГЗД в ЗМА на стороне пораженной позвоночной артерии были значительно ниже контрольных показателей

Таблица 5. Динамика изменений средних величин ИЗД у больных с ТИА, %/с,  $M \pm m$

Группы и подгруппы больных	Анализируемая ЗМА	Сроки обследования		
		2-4-й день	10-14-й день	
1-я группа	Подгруппа А	Сторона наибольшего поражения <sup>4</sup>	0,20 ± 0,05 <sup>3</sup>	0,44 ± 0,10 <sup>2</sup>
		Контралатеральная	0,38 ± 0,06 <sup>3</sup>	0,62 ± 0,10 <sup>1</sup>
	Подгруппа Б	Сторона наибольшего поражения	0,72 ± 0,04	0,76 ± 0,06
		Контралатеральная	1,12 ± 0,19	0,80 ± 0,07
2-я группа	Сторона наибольшего поражения	0,13 ± 0,06 <sup>3</sup>	0,17 ± 0,07 <sup>3</sup>	
	Контралатеральная	0,22 ± 0,03 <sup>3</sup>	0,40 ± 0,15 <sup>2</sup>	
3-я группа	Сторона наибольшего поражения	0,17 ± 0,03 <sup>3</sup>	0,30 ± 0,05 <sup>3</sup>	
	Контралатеральная	0,29 ± 0,07 <sup>3</sup>	0,65 ± 0,07 <sup>1</sup>	

Примечания: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$ , <sup>2</sup> –  $p < 0,01$ , <sup>3</sup> –  $p < 0,001$  – достоверность различий при сравнении с контрольной группой; <sup>4</sup> – ЗМА на стороне гемодинамически значимого поражения позвоночной артерии или минимального значения показателя ИЗД.

на протяжении всего обследования без заметной тенденции к увеличению. Однако данная тенденция наблюдалась относительно средних величин показателя ТГЗД к концу курса лечения на контралатеральной стороне.

У больных 3-й группы наблюдались асимметрично сниженные значения показателя ТГЗД в обеих ЗМА на 2-4-й день после перенесенной ТИА с тенденцией к возрастанию к концу курса терапии.

Клиника ТИА у больных на фоне изолированной АГ (1-я группа) характеризовалась наибольшей распространенностью общемозговых симптомов (головная боль, тошнота, рвота) в момент приступа (приблизительно у трети обследованных), а также вегетативных и астенических расстройств (приблизительно у трети пациентов) после приступа. Клиническая картина заболевания у пациентов подгруппы А по сравнению с подгруппой Б отличалась достоверно большей продолжительностью очаговых симптомов во время приступа ( $186,7 \pm 44,2$  против  $82,0 \pm 14,3$  мин,  $p < 0,05$ ), большей частотой общемозговых симптомов во время приступа (у 44,4 против 20% больных) и большей распространенностью вегетативных и астенических расстройств после приступа (у 61,1 против 40% больных).

У больных с гемодинамически значимым поражением МАГ (2-я группа), по данным анамнеза, наблюдались значительно большее количество эпизодов повторных ТИА и меньшая продолжительность приступов по сравнению с пациентами других групп. Достаточно часто в момент приступа наблюдались общемозговые симптомы (у 25% больных). Кроме того, у пациентов данной группы чаще определяли явления церебральной микроангиопатии при проведении нейровизуализации по сравнению с больными 1-й группы (37,5 и 17,9% больных соответственно).

Таблица 6. Динамика изменений средних величин показателя ТГЗД у больных с ТИА, %,  $M \pm m$

Группы и подгруппы больных		Анализируемая ЗМА	Сроки обследования	
			2-4-й день	10-14-й день
1-я группа	Подгруппа А	Сторона наибольшего поражения <sup>1</sup>	$20,9 \pm 2,0^3$	$32,4 \pm 4,0^2$
		Контралатеральная	$29,6 \pm 1,8^3$	$37,0 \pm 2,6^1$
	Подгруппа Б	Сторона наибольшего поражения	$39,8 \pm 2,7^1$	$41,8 \pm 1,5$
		Контралатеральная	$51,1 \pm 6,0$	$48,2 \pm 1,8$
2-я группа	Сторона наибольшего поражения	$12,8 \pm 2,6^3$	$15,6 \pm 1,8^3$	
	Контралатеральная	$27,0 \pm 2,8^3$	$35,5 \pm 3,7^1$	
3-я группа	Сторона наибольшего поражения	$18,9 \pm 1,9^3$	$25,0 \pm 2,3^3$	
	Контралатеральная	$29,7 \pm 2,5^2$	$34,8 \pm 5,4^1$	

Примечания: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$ , <sup>2</sup> –  $p < 0,01$ , <sup>3</sup> –  $p < 0,001$  – достоверность различий при сравнении с контрольной группой; <sup>4</sup> – ЗМА на стороне гемодинамически значимого поражения позвоночной артерии или минимального значения показателя ИЗД.

У больных с кардиоэмболическим генезом ТИА (3-я группа) наблюдалась более высокая частота зрительных и глазодвигательных расстройств во время приступа, чем у обследованных пациентов других групп. У 20% пациентов данной группы при проведении нейровизуализации наблюдались явления церебральной микроангиопатии.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у больных на 2-4-й день после перенесенных ТИА в ВББ в подавляющем большинстве частотных диапазонов ЭЭГ, за исключением  $\beta_2$ -колебаний, наблюдается повышение уровня МПИ. Согласно топографии на поверхности головы, межполушарные межэлектродные пары подразделяются на короткие (Fp1-Fp2, F3-F4, C3-C4, P3-P4, O1-O2) и длинные (F7-F8, T3-T4, T5-T6) [2, 5, 7]. Однако комиссуральные волокна, проходящие в мозолистом теле и соединяющие парные отделы полушарий при наличии коротких и длинных межполушарных (межцентральных) пар, являются анатомическим субстратом, взаимодействующим с соответствующими электродами [2, 5, 7]. Как видно из таблицы 2, повышение уровня МПИ в подавляющем большинстве частотных диапазонов наблюдалось преимущественно в коротких межэлектродных парах между лобными полюсными и лобными отведениями. По мнению большинства исследователей, повышенный уровень интеграции между различными функциональными образованиями головного мозга в определенном частотном диапазоне при одновременном повышении спектральной мощности колебаний соответствующей частоты свидетельствует о единстве происхождения данного вида активности [2, 5, 7]. Таким образом, повышенный уровень МПИ в диапазоне медленных колебаний  $\delta$ - и  $\theta$ -диапазона объективно свидетельствует о едином источнике их происхождения, подразумевающим гиперактивность стволовых структур мозга мезэнцефального и диэнцефального уровня, лимбико-ретикулярного комплекса [2, 5, 7]. Более распространенное повышение степени МПИ в диапазоне  $\alpha$ -колебаний указывает на повышение  $\alpha$ -активности, связанной не с функциональной деятельностью зрительного анализатора, а с генерируемой глубинными структурами мозга [5]. Аналогичным образом можно трактовать и повышение межполушарной интеграции в диапазоне  $\beta_1$ -активности. Избыточную интеграцию между различными функциональными образованиями головного мозга, наблюдаемую при ряде других патологических состояний, большинство исследователей связывают не только с проявлениями патологического, но и компенсаторно-приспособительного, саногенетического характера [2, 5, 7].

Положительной динамике клинических симптомов заболевания на 10-14-й день после перенесенной ТИА соответствовала положительная динамика изменений состояния МПИ во всех анализируемых частотных диапазонах ЭЭГ, за исключением  $\beta_2$ -колебаний. Усиление МПИ в лобно-центральных межэлектродных парах в частотной полосе  $\beta_2$ -ритма, наряду с некоторой нормализацией интеграции в диапазоне  $\beta_1$ -колебаний, свидетельствовало о сложном дисбалансе десинхронизирующих влияний различных компонентов восходящей активирующей системы головного мозга.

Подобная направленность нейрофизиологических изменений, вероятно, обусловлена новым качественным состоянием компенсаторно-приспособительных реакций, наблюдающихся в ЦНС на 10-14-й день после перенесенной ТИА. Анализ состояния МПИ у больных после перенесенных ТИА в ВББ, основанный на исследовании функции когерентности, позволяет обнаружить определенную стадийность пато- и саногенетических процессов в ЦНС, наблюдающихся после ее преходящего ишемического поражения, указывает на преимущественное участие лобно-центральных отделов головного мозга в их осуществлении.

Анализ полученных данных свидетельствует о существовании двух основных вариантов изменений ЦВР у больных с ТИА в ВББ, возникающих вследствие изолированной АГ. У больных подгруппы А ТИА наблюдались на фоне исходно сниженного (по сравнению с контрольной группой) резерва регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствовали низкие значения ТГЗД в обеих ЗМА. В этих условиях были снижены и резервные возможности вазодилатации церебральных сосудов в ответ на гиперкапнию (низкие значения ИЗД в обеих ЗМА). К концу курса лечения наблюдалась тенденция к увеличению как всего резерва регуляции сосудистого тонуса, так и возможностей вазодилатации церебральных сосудов. Нарушения ЦВР у ряда больных с ишемическими инсультами, возникающие на фоне церебральной микроангиопатии вследствие АГ, описаны другими исследователями [1, 10-12].

У больных подгруппы Б, имевших лишь небольшое снижение резерва регуляции сосудистого тонуса, на 2-4-й день после перенесенной ТИА наблюдалось максимальное напряжение вазодилатации, у 44,4% лиц — превышающее контрольные показатели. Нормализация резерва регуляции сосудистого тонуса у пациентов данной подгруппы к концу курса лечения сопровождалась нормализацией резервных возможностей дилатации артерий и артериол головного мозга. Полученные данные, в определенной мере, позволяют объяснить разницу в клинических проявлениях заболевания у пациентов обеих подгрупп. Более выраженные изменения ЦВР у больных подгруппы А приводили к более тяжелому течению заболевания, о чем свидетельствовали большая продолжительность существования очаговых симптомов во время приступа, высокая частота общемозговых симптомов во время приступа, большая распространенность вегетативных и астенических расстройств после приступа.

У больных с ТИА на фоне гемодинамически значимого поражения МАГ (2-я группа) наиболее выраженное снижение всех резервов регуляции сосудистого тонуса и возможностей вазодилатации, при отсутствии достоверной положительной динамики в процессе лечения, наблюдалось на стороне пораженной позвоночной артерии. Обнаруженные изменения ЦВР позволяют с определенной долей вероятности объяснить такие симптомы ТИА у лиц данной группы, как наибольшая частота повторных атак, высокая частота общемозговых симптомов в момент приступа и распространенность явлений церебральной микроангиопатии при нейровизуализации. Многие исследователи отмечают выраженные изменения

ЦВР у больных с различными формами ишемических нарушений мозгового кровообращения в ВББ на фоне гемодинамически значимого поражения МАГ [1, 10-11, 13, 15].

Изменения ЦВР являются достаточно выраженными у больных с кардиоэмболическим генезом ТИА в первые дни после перенесенной атаки. Это нашло свое отражение в достоверном снижении всех резервов регуляции сосудистого тонуса и возможностей вазодилатации. Некоторая положительная динамика изменений ЦВР у пациентов данной группы наблюдалась к концу курса лечения. Некоторые исследователи сообщают, что указанные изменения ЦВР у этой категории больных, возможно, были обусловлены не собственно кардиальной эмболией, а некоторой неадекватностью кровоснабжения головного мозга за счет системных гемодинамических нарушений, возникающих на фоне имеющейся сердечной патологии, и в некоторой степени компенсирующихся к концу курса проводимой терапии [14].

### Выводы

Таким образом, установлено, что на 2-4-й день после перенесенных ТИА в ВББ в большинстве частотных диапазонов ЭЭГ, за исключением  $\beta_2$ -колебаний, наблюдается повышение уровня МПИ, более выраженное между лобными отделами полушарий. Положительной клинической динамике на 10-14-й день после перенесенной ТИА соответствовала положительная динамика МПИ во всех анализируемых частотных диапазонах ЭЭГ, за исключением  $\beta_2$ -колебаний. Усиление МПИ между лобно-центральными отделами в частотной полосе  $\beta_2$ -ритма при нормализации параметров МПИ в диапазоне  $\beta_1$ -колебаний свидетельствовало о сложном дисбалансе десинхронизирующих влияний различных компонентов восходящей активирующей системы головного мозга. Изменения МПИ отражали стадийность пато- и саногенетических процессов в ЦНС после ее преходящего ишемического поражения и указывали на преимущественное участие лобно-центральных отделов головного мозга в их осуществлении. Была установлена взаимосвязь между патогенетическим подтипом ТИА в ВББ и динамикой изменений ЦВР. Нарушения ЦВР при ТИА вследствие изолированной АГ проявлялись двумя вариантами, характеризующимися различной степенью выраженности клинических симптомов заболевания. У больных с ТИА на протяжении всего курса лечения вследствие гемодинамически значимого нарушения церебрального кровотока более выраженные нарушения ЦВР выявлены на стороне пораженной позвоночной артерии. У пациентов с кардиоэмболическим генезом ТИА достаточно выраженные нарушения ЦВР наблюдались на 2-4-й день после перенесенной атаки, а также прослеживалась некоторая положительная динамика изменений ЦВР на фоне проводимой терапии.

*Список литературы находится в редакции.*

## Редакция журнала «Практична ангіологія» приглашает авторов к сотрудничеству

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

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

- статья должна быть набрана на компьютере через 1,5 интервала, шрифтом Times, кеглем 12 на листе формата А4;
- объем статьи – до 15 страниц формата А4;
- материал представляется в электронном или печатном виде (с приложением копии на дискете);
- обязательны сведения об авторах статьи: фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение);
- препараты, указанные в статье, должны быть представлены в виде соответствующих им международных непатентованных названий; дозировки должны быть тщательно выверены, единицы измерения поданы в системе СИ;
- следует использовать только стандартные сокращения (аббревиатуры), не применять сокращений в названии статьи; полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если это не стандартная единица измерения);
- таблицы, графики, диаграммы и т. д. должны быть разработаны в программах пакета MS Office и иметь соответствующие ссылки в тексте;
- иллюстративный материал (рисунки, фотографии) даются отдельно в формате TIFF (CMYK или Grayscale, 300 dpi) или JPEG maximum quality, 300 dpi;

• к каждой иллюстрации (рисунку, таблице, графику, диаграмме и т. д.) делается подпись, при необходимости объяснены все цифровые и буквенные обозначения;

• статья должна содержать список цитируемой литературы, ссылки на литературу должны быть оформлены соответственно списку литературы в квадратных скобках;

• работы необходимо перечислять в алфавитном порядке согласно фамилии первого автора, в первую очередь подаются работы, напечатанные кириллицей, затем – латинским шрифтом;

• если цитируется несколько работ одного автора, их располагают в хронологическом порядке.

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

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

Рукописи направлять по адресу:

**03049, г. Киев,  
ул. Богдановская, 10, офис 6,  
редакция журнала «Практична ангіологія»,  
тел.: (044) 587-5042, 587-5043.  
E-mail: pm@health-ua.com**

## Медицинские справочники

читайте

**КОМПЕТЕНТНО:  
КАК ЛЕЧИТЬ**

**И ЧЕМ ЛЕЧИТЬ!**

**Семейный врач  
Онколог  
Педиатр**

**Кардиолог  
Гастроэнтеролог  
Эндокринолог**

*Бібліотека*  
**«Здоров'я України»**



**030449, Київ, вул. Богданівська, 10, оф. 12/2, ТОВ «Доктор-Медіа».  
Довідки щодо придбання довідників за тел. (044) 587-50-46.**

# УВАГА! ПЕРЕДПЛАТА НА 2008 РІК!

**Шановні читачі! Передплатити наші видання Ви можете у будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональному передплатному агентстві за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також в редакції Видавничого дому «Здоров'я України»**

## АКЦІЯ!

**За умови редакційної передплати більш ніж одного примірника видання на рік Ви маєте можливість отримати безкоштовну передплату на будь-яке інше видання!**

**Здоров'я України**  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

«Медична газета «Здоров'я України – XXI сторіччя»  
Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць/24 рази на рік

Вартість передплати на рік – 84,00 грн

Реквізити: ТОВ «Здоров'я України» р/р 26009301361468 Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153, код ЄДРПОУ 25276619

### Практична ангіологія

Журнал «Практична ангіологія»  
Про захворювання, в основі яких лежить ураження судин  
Передплатний індекс – 94976

Періодичність виходу – 8 разів на рік

Вартість передплати на рік – 56,00 грн

Реквізити: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України» р/р 26003301361334

Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,  
код ЄДРПОУ 30217352

### НЕЙРО NEWS

Журнал «Нейро NEWS»  
Для неврологів, психіатрів та лікарів загальної практики  
Передплатний індекс – 96489

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 42,00 грн

Реквізити: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України» р/р 26003301361334

Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,  
код ЄДРПОУ 30217352

### Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

Журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»  
Про функції імунної системи в норм та при патології,  
алергію та інфекційні хвороби  
Передплатний індекс – 94977

Періодичність виходу – 8 разів на рік

Вартість передплати на рік – 56,00 грн

Реквізити: ТОВ «Медіа-Агентство «Інфомедіа» р/р 26007301362049

Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,  
код ЄДРПОУ 33145946

### Медицинские аспекты здоровья женщины

Журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины»  
Науково-практична інформація для широкого кола лікарів  
Передплатний індекс – 95404

Періодичність виходу – 8 разів на рік

Вартість передплати на рік – 56,00 грн

Реквізити: ТОВ «Здоров'я України – XXI сторіччя» р/р 26007301361965

Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,  
код ЄДРПОУ 32775808

### Острые и неотложные состояния в практике врача

Журнал «Острые и неотложные состояния в практике врача»  
Про гострі стани, що потребують невідкладної допомоги  
Передплатний індекс – 95403

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 42,00 грн

Реквізити: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України» р/р 26003301361334

Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,  
код ЄДРПОУ 30217352

### РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Журнал «Рациональная фармакотерапия»  
Доказова медицина, ефективність  
та безпечність сучасних ліків  
Передплатний індекс – 96488

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 28,00 грн

Реквізити: ТОВ «Медіа-Агентство «Інфомедіа» р/р 26007301362049

Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,  
код ЄДРПОУ 33145946

## Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ✓ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму за вказаними реквізитами в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати вибране видання та термін передплати;
- ✓ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників + вибраний преміальний примірник;
- ✓ вказати адресу доставки примірників.

## Необхідні дані для доставки:

- ✓ прізвище, ім'я, по-батькові, спеціальність, вулиця, № будинку (корпус), № квартири, місто (район, область), індекс, телефон.

Наша адреса:

**Видавничий Дім «Здоров'я України», 03049, м. Київ, вул. Богданівська, 10, оф. 6  
Телефон відділу передплати 8 (044) 455-92-00**