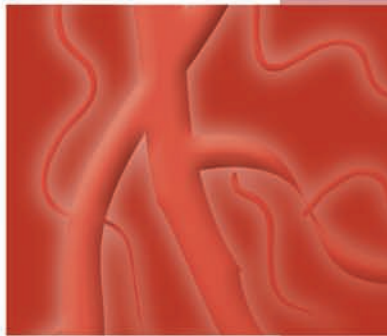


Практична ангіологія



ЗМІСТ

Актуально

- Роль и место каротидной эндартерэктомии в предотвращении инсультов
В.А. Яворская 5
- Результаты и уроки международного исследования REACH в Украине
В.И. Целуйко, Н.Е. Мишук 9

Лекція

- Адипонектин та лептин як інсуліносенситайзери
О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, Т.М. Амбросова 12
- Диагностический круг заболеваний при головокружении
Н.К. Мурашко, В.В. Яворский 18

Зарубіжний досвід

- Тенектеплаза в лечении острого инфаркта миокарда
G. Melandri, F. Vagnarelli, D. Calabrese et al. 23

Рекомендації

- Ведение и медикаментозное лечение пациентов с кардиальными проявлениями артериальной гипертензии
K. Riaz, A. Ahmed. 27
- Ведение и оказание междисциплинарной помощи при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом. 35

Огляд

- Влияние ожирения на исходы беременности для матери и ребенка при гипертонической болезни
И.М. Меллина, Л.Б. Гутман, Л.И. Тутченко, А.А. Гудыменко. 43
- Патогенетические и клинические моменты применения церебролизина
Е.И. Чуканова 48

Практика

- Особенности течения гипотиреоза у поеднанні з ішемічною хворобою серця
В.І. Паньків 52

Дайджест

- Высокая приверженность к антигипертензивной терапии связана с лучшим прогнозом. 8
- Хирургическая профилактика инсультов у пациентов с хроническими заболеваниями почек 22
- Причина резистентности к клопидогрелю – несоблюдение его приема 56

Журнал
«Практична ангіологія» –
междисциплинарный
подход к проблемам
сосудистой патологии

- кардіологам
- неврологам
- ендокринологам
- врачам общей практики



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

Учредитель
Игорь Иванченко

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Генеральный директор
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Директор
Владимир Савченко
Savchenko@id-zu.com

Шеф-редактор
Анатолий Якименко
Yakimenko@id-zu.com

Начальник редакционного отдела
Алла Горбань
Gorban@id-zu.com

Медицинский редактор
Константин Кремец

Литературный редактор/корректор
Маргарита Малашкевич

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

Менеджер по рекламе
Юлия Гончарова
goncharova@id-zu.com

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

Регистрационное свидетельство
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 18. 12. 2009
Печать – ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим»
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3
Подписной индекс – 94976

Тираж 10000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.

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

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

Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Защищено авторским правом.

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

Редакційна колегія

Денисюк Виталий Иванович

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

Дзяк Георгий Викторович

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

Долженко Марина Николаевна

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

Кобалава Жанна Давидовна

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

Кулик Любомир Владимирович

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

Маньковский Борис Никитович

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

Митченко Елена Ивановна

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

Мищенко Тамара Сергеевна

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

Московко Сергей Петрович

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

Никольников Павел Иванович

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

Панькив Владимир Иванович

Д.м.н., профессор, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (г. Киев)

Пархоменко Александр Николаевич

Д.м.н., профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

Сиренко Юрий Николаевич

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

Тронько Николай Дмитриевич

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

Фонякин Андрей Викторович

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

Яворская Валентина Алексеевна

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

Роль и место каротидной эндартерэктомии в предотвращении инсультов

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

Инсульт как медико-социальная проблема

В мире продолжает расти значимость инсульта как медико-социальной проблемы. Этот рост особенно заметен в развивающихся странах, то есть с низким и средним уровнем доходов населения. Украина является одной из этих стран.

Однако правильные и адекватные меры борьбы с инсультом могут дать самые лучшие результаты. По данным Национального центра здоровья США, ликвидация всех основных сердечно-сосудистых заболеваний приведет к увеличению ожидаемой продолжительности жизни на 9,78 года (American Heart Association, 1995). В то же время ликвидация всех форм рака привела бы к ее увеличению всего на 3 года. Сообщения о положительных результатах появились в 2009 г.: за последние четыре десятилетия в странах с высоким уровнем жизни населения частота новых случаев инсульта снизилась на 42%, а с низким и средним уровнем — выросла более чем на 100% и достигла порога эпидемии [7].

По статистическим отчетам [3], инсульт в Украине встречается почти в 2 раза чаще, чем инфаркт миокарда (ИМ). В мире в 50-х гг. XX в. ИМ казался катастрофой, но активные исследования и действия в корне изменили ситуацию. В 80-е гг. (в бывшем Советском Союзе) высокоинформированным профессионалом, наделенным властью, Е.И. Чазовым была создана система оказания помощи больным с ИМ, которая не разрушена до настоящего времени (при постановке диагноза ИМ пациента никто не оставит лечиться на дому, в отличие от больного с инсультом). При оказании медицинской помощи при инсульте такой системы не существует, ее нужно создавать.

Все пациенты как с острым, так и с хроническим нарушением мозгового кровообращения (НМК) находятся под наблюдением невролога.

Профилактика сосудистых заболеваний головного мозга

Профилактика сосудистых заболеваний головного мозга основывается на глубоком знании системы факторов риска, приводящих к острым и хроническим НМК, объединяет интересы многих специалистов и тесно связана с проблемой активного долголетия. Первичная профилактика — это *предупреждение заболевания*. Вторичная профилактика — это *предупреждение прогрессирования заболевания* и развития осложнений, в частности повторного инсульта.

В *первичной профилактике* НМК существует два подхода для предупреждения инсульта: индивидуальный (исходя из факторов риска заболевания каждого пациента) и популяционный (массовый).

Целью *индивидуального подхода* является выявление врачами (семейными, поликлиническими) групп пациентов высокого риска и дифференцированные вмешательства. Пользу для отдельного пациента трудно переоценить, но охват таких людей невелик. Кроме того, возможность их выявления и результативность вмешательств ограничены, поэтому в масштабах страны эффект малозаметен.

Популяционный метод первичной профилактики является наиболее перспективным, требует материальных затрат, создания программ, законодательных актов государственного и местного уровня, а также построения системы профилактики и лечения инсульта. Для успешности профилактических мероприятий необходимо охватить большую часть популяции страны, пропагандируя здоровый образ жизни и предотвращая возникновение вредных привычек. В сегодняшних условиях это затруднительно из-за вмешательства широкого спектра социальных факторов. Это — работа врачей общей практики (семейной медицины, участковых врачей), коммерческих ассоциаций врачей и медицинских сестер при постоянной поддержке государственных учреждений охраны здоровья и политиков. Организаторы охраны здоровья и политики в этом случае оказывают даже большее влияние, чем врачи, на улучшение здоровья целой популяции: запрещение рекламы табака, курения в общественных местах, ограничение продажи алкогольных напитков, устранение социального неравенства и бедности. Преимущества для отдельных больных невелики, но для общества в целом — огромны: существенно снижаются заболеваемость и смертность в связи с инсультом [4].

Проведение каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) при стенозе внутренней сонной артерии (СА) может быть методом как первичной, так и вторичной профилактики артериальной окклюзии.

Пациентов для КЭАЭ в структуре первичной профилактики можно выявить при скрининговом обследовании. Врач первичного звена должен четко знать, куда он может направить пациента для бесплатного и удобного по времени обследования. Исследование можно проводить в кабинете при специализированном

(хирургическом, неврологическом или диагностическом) центре или в центральной районной больнице. Мы часто приводим примеры большого количества проведенных КЭАЭ в США, забывая, что они отбор начинали с массового скринингового обследования больших групп населения. Подобный пример существует в Ужгороде и Донецке (Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака).

Вторичную профилактику инсульта начинают как можно раньше с учетом механизма развития первого инсульта. Принимая во внимание то, что ведущим фактором риска развития инсульта является артериальная гипертензия, подбор базовых антигипертензивных средств осуществляется при внутримозговых кровоизлияниях с первых суток, при остром ишемическом инсульте (ИИ) – с 7-14-го дня. Всем больным, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), *надо оценить проходимость* магистральных артерий головы с помощью ультразвуковой доплерографии, так как при одностороннем стенозе СА $\geq 70\%$ риск развития повторного инсульта возрастает в 2 раза, а при двухстороннем – в 6 раз. В качестве вторичной профилактики после острого периода ИИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА) сроки и целесообразность проведения КЭАЭ обсуждаются.

Оптимальные сроки проведения КЭАЭ после ИИ или ТИА у пациентов с выраженным каротидным стенозом

Если у пациента развился ИИ или ТИА, важно выяснить этиологию, то есть потенциальную причину возникших симптомов. При ишемических событиях в каротидном бассейне причиной ишемии мозга может быть высокостепенный ($\geq 70\%$) стеноз ипсилатеральной СА. В таких случаях пациенту может быть показана КЭАЭ при условии, что состояние больного позволяет проводить хирургическое вмешательство, а у хирурга статистически низкая частота развития послеоперационных осложнений.

Многоцентровые рандомизированные клинические испытания выявили преимущества КЭАЭ при симптомном высокостепенном стенозе. Проведенный анализ показал, что у различных категорий пациентов польза данного вмешательства не одинакова [11]. В двух самых крупных из этих клинических трайлов – Европейском клиническом испытании хирургических вмешательств на каротидных артериях (European Carotid Surgery Trial, ECST) и Североамериканском клиническом испытании эндартерэктомии при симптомном каротидном стенозе (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET) – приняли участие почти 6 тыс. пациентов. Польза КЭАЭ была очевидна. Анализ положительных результатов в зависимости от сроков проведения вмешательства выявил, что наибольшие преимущества отмечались при выполнении КЭАЭ в течение двух недель с момента появления симптомов ТИА или инсульта. В целом, КЭАЭ имела преимущества при выполнении в первые 12 недель после ишемического события. Со временем они заметно уменьшались. При выполнении КЭАЭ по истечении 12 недель после ТИА или ИИ ее эффективность не отличалась от медикаментозной профилактики. Абсолютный 5-летний совокупный риск

развития ипсилатерального ИИ, другого инсульта или смерти в течение 30 дней после проведения КЭАЭ по сравнению с медикаментозной профилактикой был на 18,5% ниже при реваскуляризации в первые две недели; на 9,8% – при проведении операции между 14 и 28-м днем; на 5,5% – при хирургическом вмешательстве между 4 и 12-й неделей; и всего лишь на 0,8% – при проведении КЭАЭ через 12 недель после события [11]. Иными словами, чтобы предотвратить один инсульт, необходимо прооперировать 5 пациентов в первые 14 дней и 125 пациентов после 12 недель от начала заболевания [6]. Таким образом, преимущества КЭАЭ сохраняются до 12 недель после инсульта или ТИА. Проведение КЭАЭ предпочтительно в раннем (до двух недель) периоде после ТИА или нетяжелого инсульта, особенно при стенозе 70-99%.

Пациенты с тяжелыми инсультами (например, с гемиплегией), как правило, исключались из числа участников клинических испытаний. Они обычно не являются кандидатами на проведение КЭАЭ в раннем периоде. Период ожидания продолжительностью несколько недель имеет смысл при тяжелом инсульте, наличии осложнений и/или сопутствующих заболеваний, которые увеличивают риск развития неблагоприятных событий при КЭАЭ. Однако после трех месяцев от начала заболевания преимущества проведения КЭАЭ становятся незначительными или вообще отсутствуют [13].

В Украине, на мой взгляд, в качестве точки отсчета нужно брать доказательный опыт европейских стран и нарабатывать свой собственный.

Организация и оказание помощи больным с НМК

Оказание помощи больным с НМК должно строиться поэтапно. Этапы состоят из звеньев, тесно связанных между собой (в Украине этой связи нет). При оказании помощи больным с ОНМК нужно придерживаться европейских рекомендаций, так как они основаны на многоцентровых доказательных трайлах. В Украине такие исследования не проводятся. Затем создаются национальные рекомендации. В Украине они разработаны неврологами и нейрохирургами в 2002 г. и дополнены в 2007 г. Далее на основе этого должны быть созданы локальные протоколы (стандарты) ведения пациентов с разными типами и подтипами инсультов в каждом центре, который принимает больных с ОНМК (Приказ № 487 Министерства здравоохранения Украины не выполняется).

Диагностика каротидного стеноза

У любого пациента, который перенес ИИ или ТИА, необходимо в ранние сроки произвести ультразвуковое дуплексное сканирование или магнитно-резонансную ангиографию СА, за исключением пациентов с явной картиной инсульта в вертебробазилярном бассейне или имеющих противопоказания для проведения хирургических вмешательств (КЭАЭ). Аускультация или пальпация не могут достаточно надежно подтвердить наличие или отсутствие стеноза. Преимущества и недостатки наиболее информативных методов диагностики каротидного стеноза представлены в таблице. Как видно, «золотым стандартом» остается традиционная

Таблица. Методы визуализации стеноза СА

Метод	Преимущества	Недостатки
Ультразвуковое дуплексное исследование	Идеальный метод для скрининга Самая низкая стоимость Безвредность Точность Чувствительность	Результат в значительной степени зависит от оператора (трудно получить независимое подтверждение) Низкая специфичность Часто необходимо подтверждение с помощью другого метода
Компьютерная ангиография	Умеренная стоимость Возможность изучить морфологию бляшки Хорошее совпадение с интраоперационными данными	Радиационное облучение Введение контраста на основе йода Требуется внутривенная инъекция
Магнитно-резонансная ангиография (с контрастом)	Нет радиационного облучения и введения контраста на основе йода Хорошее совпадение с интраоперационными данными	Высокая стоимость Требуется внутривенная инъекция Нефрогенный системный фиброз
Катетерная артериография	«Золотой стандарт» по точности Все клинические испытания базировались на этом методе Возможность изучить проксимальные, дистальные сосуды и морфологию бляшки Отличное совпадение с интраоперационными данными	Самая высокая стоимость Инвазивность (риск развития инсульта или смерти ~1%)



Рисунок. Катетерная ангиография, демонстрирующая очаговый высокостепенный стеноз проксимального отдела внутренней СА с неровной поверхностью бляшки

катетерная артериография (рисунок), хотя в настоящее время она используется все реже, если совпадают результаты двух неинвазивных методов визуализации [6].

После острого периода инсульта целесообразность проведения КЭАЭ для предупреждения повторного инсульта обсуждается. При выявлении стеноза СА 70-99% пациенту, как правило, следует предложить КЭАЭ. Она может быть проведена и при умеренной степени стеноза (50-69%) внутренней СА у

больных с малым инсультом, а также при выраженной либо умеренной степени стеноза у больных с легким или умеренным неврологическим дефицитом после инсульта. При стенозе 50-69% следует принять во внимание ряд факторов, таких как общее состояние здоровья пациента, наличие сопутствующих заболеваний и частота развития осложнений при проведении КЭАЭ в данном стационаре. В случае стеноза 50-69% эффективность хирургического лечения значительно ниже [14].

Следует подчеркнуть, что во многих развитых странах врач несет юридическую ответственность. Недиагностированная ТИА, легкий инсульт и/или непроведение обследования для выявления стеноза СА могут стать причиной судебных преследований, если у пациента развился атеросклеротический инсульт с серьезными последствиями. В Украине подобной ответственности врач не несет.

Необходимость оперативного лечения пациентов с асимптомным каротидным стенозом

Результаты исследования асимптомного каротидного стеноза (АКС) (asymptomatic carotid stenosis study – ACSS) показали, что риск развития ипсилатерального ИИ при АКС составляет 5-11% за 3 года и 14-26% – за 8 лет. В когортных исследованиях риск развития ИИ при стенозе $\geq 50\%$ составлял около 2% в год. При стенозе более 60% КЭАЭ снижала относительный риск развития инсульта на 53% за 3 года (с 11% до 5%). Исследование подтвердило, что проведение КЭАЭ имеет смысл в том случае, если в стационаре частота развития осложнений в периоперационном периоде (30 дней) не превышает 6% [9, 10].

На XVIII Европейской инсультной конференции (Стокгольм, Швеция, 26-29 мая 2009 г.) были представлены результаты исследования, проведенного в Оксфорде (Соединенное Королевство), свидетельствующие о *низком риске развития инсульта* у пациентов с АКС, которые получают *оптимальную медикаментозную профилактику*. В ходе проспективного наблюдения в течение почти трех лет за 92 пациентами с АКС $\geq 50\%$ одной или обеих СА было зафиксировано лишь 8 церебральных ишемических событий (7 ТИА и 1 легкий инсульт). На фоне комплексной медикаментозной профилактики средний показатель годового риска составил 0,38% для каких-либо ИИ, 0% – для тяжелых ИИ и 2,5% – для ТИА. Исследователи сделали вывод, что у пациентов, принимающих оптимальную на сегодняшний день медикаментозную профилактику, риск развития инсульта дистальнее $\geq 50\%$ -го асимптомного стеноза очень низкий [12]. Полученные результаты хорошо согласуются с выводами других современных исследований. Если благоприятный прогноз для пациентов с АКС на фоне комплексной фармакотерапии будет подтвержден в рандомизированных клинических испытаниях, применение хирургических вмешательств, включая КЭАЭ, у данного контингента пациентов будет трудно обосновать.

Заключение

За последние 10-15 лет в мире кардинально изменились подходы к организации профилактики и лечения сосудистых заболеваний головного мозга. В Украине имеется разрыв между *знаниями* определенной группы врачей и их *возможностями*. В настоящее время мы располагаем всей необходимой научной информацией, позволяющей создать стратегию, реализация которой приведет к значительному снижению бремени инсультов. Если не применить эти знания, то уже через несколько лет не будет возможности оказать помощь всем, кто в ней нуждается, и Украина останется отсталой и неразвитой. При инсульте основную роль играет *фактор времени*, и даже самые обеспеченные люди часто просто не успевают получить необходимую помощь. Таких примеров немало.

Успехов в борьбе с инсультами невозможно добиться без надлежащей политики в сфере здравоохранения [1]. Важную роль при этом играет государство и правительство, которое в Украине и многих других странах является основным источником финансирования исследований, профилактических мероприятий и оказания помощи больным с инсультом. Результаты научных

исследований могут принести пользу пациентам только в том случае, если будут соответствующим образом распространены и внедрены в практику. Правительство и органы местного самоуправления – прямо или косвенно – могут либо *способствовать*, либо *препятствовать трансформации научных достижений в практические результаты* [8]. В 2006 г. была утверждена Государственная программа предупреждения и лечения сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых заболеваний на 2006-2010 гг. [5]. Однако сведений о положительных результатах реализации данной Программы найти не удастся. В состав Координационного совета по реализации Программы, созданного согласно Приказу Министерства здравоохранения Украины от 07.07.2006 г. № 448, не был включен никто из неврологов, а мероприятия свелись, главным образом, к закупкам

искусственных клапанов сердца и стентов, что не может оказать существенного влияния на распространенность и исходы сосудисто-мозговых заболеваний [2]. Сейчас страна находится в состоянии финансово-экономического кризиса, но, по-видимому, уже нужно думать о том, какими мы подойдем к фазе выхода из кризиса, фазе роста и какую помощь мы сможем оказывать во время Евро-2012. Создание базы для современной профилактики и помощи при инсульте относится к вопросам обеспечения безопасности и предпосылок экономического развития Украины. Всю консультную службу сразу реформировать невозможно, но активные действия по обновлению системы нужно предпринимать незамедлительно.

Список литературы находится в редакции.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Высокая приверженность к антигипертензивной терапии связана с лучшим прогнозом

По данным долгосрочных рандомизированных исследований, антигипертензивная терапия (АГТ) снижает риск инсульта на 34% и коронарной болезни сердца (КБС) – на 21%. Однако хорошо известен факт, что в реальной клинической практике не менее половины пациентов с артериальной гипертензией (АГ) прекращают прием антигипертензивных препаратов уже через полгода после их назначения. Итальянские ученые провели наблюдательное когортное исследование с целью определения предикторов приверженности АГТ и оценки ее связи с острыми сердечно-сосудистыми событиями у больных с впервые установленным диагнозом АГ, но без другой явной сердечно-сосудистой патологии. Для настоящего анализа были отобраны данные 18 806 пациентов в возрасте 35 лет и старше с вновь установленным диагнозом АГ, которым впервые была назначена АГТ. Впервые назначенной считалась АГТ, если антигипертензивные препараты были выписаны в течение 90 суток после постановки диагноза АГ и до этого пациент не принимал какого-либо из них в течение 6 месяцев. Исключались пациенты с установленной КБС, цереброваскулярными нарушениями, застойной сердечной недостаточностью, а также больные, находившиеся под наблюдением кардиолога. Кроме того, исключались лица, перенесшие сердечно-сосудистые события в течение первых 180 суток после постановки диагноза АГ, и больные с назначенными нитратами. Приверженность АГТ рассчитывалась по числу дней применения выписанных препаратов по отношению к периоду наблюдения и разделялась на 3 категории. Высоким уровнем приверженности считалась пропорция дней приема АГТ $\geq 80\%$, промежуточным – 40-79%, низким – $\leq 40\%$. Наблюдение продолжалось до первого острого сердечно-сосудистого события или до окончания периода исследования. За острые сердечно-сосудистые события принималась комбинация острого коронарного синдрома (инфаркта миокарда или стенокардии), инсульта и транзиторной ишемической атаки. Связь приверженности с долгосрочным риском сердечно-сосудистых событий оценивалась с помощью многофакторных моделей пропорциональных рисков по Коксу с коррекцией на демографические факторы, сопутствующие заболевания и терапию. Исходно (через 6 месяцев после

включения) приверженность АГТ оценена как низкая, промежуточная и высокая у 51,4%, 40,5% и 8,1% участников соответственно. К окончанию исследования данные пропорции составили 48,9%, 32,3% и 18,8% соответственно. С поправкой на исходные факторы меньшая приверженность АГТ ассоциировалась с пожилым возрастом (в сравнении с возрастом < 65 лет) и женским полом. Напротив, высокая приверженность АГТ отмечалась у больных с назначенной сопутствующей терапией, состоящей из 5 препаратов и более, получающих антитромботические средства или комбинированную АГТ. Другими статистически значимыми факторами высокой приверженности АГТ оказались сахарный диабет, наличие аритмии, заболевание периферических артерий, дислипидемия и ожирение. За время наблюдения ($4,6 \pm 1,2$ года) частота острых сердечно-сосудистых событий в расчете на 1 тыс. пациенто-лет в группах с низкой, промежуточной и высокой приверженностью АГТ составила 7,4, 8,4 и 7,5 соответственно. В многофакторной модели с коррекцией на возраст, пол, статистически значимые факторы риска и сопутствующую терапию высокая приверженность АГТ в сравнении с низкой была достоверно связана с меньшим риском острых сердечно-сосудистых событий. Дополнительная коррекция на индекс вероятности высокой приверженности АГТ лишь несколько ослабила связь между высокой приверженностью АГТ и риском острых сердечно-сосудистых событий. Другими предикторами неблагоприятных клинических исходов были антитромботическая терапия, сахарный диабет и дислипидемия.

Результаты данного наблюдательного исследования показали, что в реальной клинической практике высокая приверженность АГТ наблюдается редко. Между тем высокая приверженность АГТ сопровождается существенным снижением частоты основных сердечно-сосудистых событий даже у пациентов с АГ низкого риска. Поэтому раннее назначение оптимальной АГТ и постоянные усилия по улучшению приверженности к ней приведут к долгосрочному клиническому эффекту в широкой популяции пациентов с АГ, заключают авторы публикации.

www.circ.ahajournals.org

В.И. Целуйко, Н.Е. Мищук, Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Результаты и уроки международного исследования REACH в Украине

Атеросклероз является системным заболеванием, в развитии которого важная роль принадлежит влиянию факторов риска, особенно при условии их выраженности или сочетанного действия. Установлено, что атеросклеротический процесс имеет генерализованный характер с развитием однотипных изменений в различных бассейнах артериального русла и оказывает существенное негативное влияние на прогноз независимо от преимущественной локализации поражения. Более широкий взгляд на проблему атеросклероза с признанием общей атеротромботической основы и прогностического значения различных клинических проявлений позволил рассматривать внесердечные проявления атеросклероза в качестве эквивалентов коронарных и послужил поводом для пересмотра рекомендаций по профилактике заболеваний сердца с разработкой рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Принятый в настоящее время термин «эквиваленты ишемической болезни сердца» объединяет состояния, прогностическая роль которых соответствует перенесенному инфаркту, и включает атеросклероз церебральных, периферических или почечных артерий и сахарный диабет (СД) [1, 2, 5-7].

Несмотря на большое число популяционных и клинических исследований, посвященных проблеме атеросклероза и его осложнений, до последнего времени не было проведено масштабного международного исследования по оценке влияния классических и новых факторов риска на прогноз больных с различной локализацией и распространенностью атеросклероза или высокой вероятностью его развития при длительном проспективном амбулаторном наблюдении. Именно изучению этих вопросов было посвящено трехлетнее популяционное наблюдение за больными группы высокого риска REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), основной целью которого явилось определение частоты развития атеротромботических осложнений в популяции высокого риска при длительном наблюдении и выделение основных предикторов развития осложнений. Вторичные цели исследования включали оценку эффективности различных стратегий лечения с последующим фармакоэкономическим анализом. Отличительная особенность регистра REACH состояла в отсутствии необходимости проведения какой-либо строго регламентированной лечебной тактики – предметом

исследования была рутинная врачебная практика. На сегодня это самое большое международное исследование с длительным периодом наблюдения, в котором приняли участие 44 страны, включая страны Северной и Южной Америки, Западной и Восточной Европы (в том числе и Украина), Азии, Австралию и Японию. Всего в трайле REACH приняли участие 67 888 пациентов более чем из 4 тыс. исследовательских центров со всего мира. Среди исследователей были представители различных специальностей – врачи общей практики, терапевты, кардиологи, невропатологи, ангиологи, сосудистые хирурги, эндокринологи и другие [3, 4].

В исследование были включены пациенты в возрасте 45 лет и старше при наличии как минимум одного из четырех критериев:

- документально подтвержденное цереброваскулярное заболевание (ЦВЗ) – ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака;
- документально подтвержденная ишемическая болезнь сердца (ИБС) – стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), ангиопластика, стентирование или аортокоронарное шунтирование;
- документированный атеросклероз периферических сосудов – перемежающаяся хромота, ассоциированная со снижением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) < 0,9;
- наличие трех факторов риска и более – возраст: мужчины 65 лет, женщины 70 лет; статус курения > 15 сигарет в день; СД 1-го или 2-го типа; гиперхолестеринемия; диабетическая нефропатия; гипертензия; ЛПИ < 0,9 на любой из нижних конечностей в покое; бессимптомный стеноз сонной артерии 70%; наличие хотя бы одной каротидной бляшки.

Таблица 1. Основные классы препаратов, применяемые в начале исследования и через 3 года наблюдения

Группа препаратов	Начало исследования, %	Через 3 года, %
Антагонисты кальция	19,5	17,1
Бета-блокаторы	60,1	58,8
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	71,0	66,2
Сартаны	6,7	6,1
Другие антигипертензивные препараты	6,5	3,4
Препараты для лечения перемежающейся хромоты	3,4	1,6
Антидиабетические препараты	18,5	10,2

В проведении исследования REACH в Украине приняли участие 40 центров из 10 городов (Киев – 14 центров, Харьков – 8, Днепропетровск – 5, Запорожье – 3, Одесса – 3, Донецк – 2, Ивано-Франковск, Луцк, Львов, Полтава и Черновцы – по одному). В каждом центре в исследование включали 15 больных. Большинство исследователей составили кардиологи и терапевты, но были также невропатологи, эндокринологи и сосудистые хирурги. Основными исследователями в центрах были следующие ученые: Киев – проф. Е.Н. Амосова, доц. Н.Н. Безюк, проф. С.М. Винничук, проф. Л.Г. Воронков, проф. В.Н. Коваленко, проф. О.В. Коркушко, проф. С.М. Кузнецова, проф. В.З. Нетяженко, проф. А.Н. Пархоменко, проф. Е.П. Свищенко, проф. Ю.Н. Сиренко, проф. О.С. Сычов, проф. А.Е. Руденко, проф. А.В. Руденко; Харьков – проф. И.Г. Березняков, проф. В.И. Волков, проф. Т.С. Мищенко, доц. Н.Е. Мищук, проф. В.В. Никонов, проф. Ю.С. Рудык, проф. В.И. Целуйко, проф. В.А. Яворская; Днепропетровск – проф. Г.В. Дзяк, проф. Л.А. Дзяк, проф. Е.А. Коваль, проф. С.А. Ольховник, проф. Т.А. Перцева; Запорожье – проф. В.А. Визир, проф. А.С. Никоненко, проф. С.Н. Поливода; Одесса – проф. С.А. Андреевская, канд. мед. наук Б.И. Голобородько, проф. В.Г. Руденко; Донецк – проф. А.И. Дядык, проф. Ю.В. Родин; Ивано-Франковск – проф. И.П. Вакалюк; Луцк – доктор мед. наук А.В. Ягенский; Львов – проф. И.И. Кобза; Полтава – проф. Н.Н. Грицай; Черновцы – проф. В.К. Ташук.

Всего в Украине в исследование REACH были включены 596 пациентов, средний возраст которых составил 61,7 года, среди больных преобладали мужчины – 72,15%. Обращает на себя внимание высокая распространенность факторов риска: у большинства пациентов имела место артериальная гипертензия (79,4%), каждый второй больной курил (49%, через 3 года наблюдения количество курильщиков сократилось почти втрое – до 18,6%), у каждого пятого был СД (20,9%), у каждого третьего – отмечалась гиперхолестеринемия (29,5%). Следует отметить, что истинная распространенность нарушений липидного обмена была, по-видимому, более высокой, так как многие больные на момент обследования принимали статины.

Поскольку среди исследователей в Украине преобладали кардиологи и терапевты, в структуре обследованных больных были преимущественно лица с заболеваниями сердца – 477 пациентов (80%). Практически каждый второй больной (54,88%) в прошлом перенес ИМ, аортокоронарное шунтирование было проведено у 64 пациентов (10,76%), перкутанные вмешательства – у 32 (5,37%).

Таблица 2. Сердечно-сосудистые события в течение трехлетнего наблюдения, %

Осложнение	В целом	С признаками	ИБС	ЦВЗ	ЗПА
	в группе атеросклероза				
СС смерть/ИМ/МИ, госпитализация по поводу атеротромботического события	41,29	41,47	43,85	36,39	62,87
Общая смертность	8,35	8,29	9,59	8,54	11,03
СС смерть	6,90	7,05	8,24	7,21	11,29
Нефатальный ИМ	6,06	6,16	7,61	4,78	Нд
Нефатальный МИ	4,14	4,06	4,24	4,48	Нд
СС смерть/ИМ/МИ	15,80	15,94	18,42	14,85	14,51

Примечания: МИ – мозговой инсульт; ЗПА – заболевания периферических артерий, Нд – нет данных.

ЦВЗ наблюдались у 151 пациента, среди которых 104 (17,5%) в анамнезе перенесли ишемический инсульт, а 61 больной – транзиторную ишемическую атаку.

Группа пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей была представлена 55 больными, среди них перемежающаяся хромота и снижение ЛПИ наблюдались у 49 пациентов, хирургические вмешательства на сосудах нижних конечностей выполнены у 20, ампутация – у 9 пациентов.

Группу больных без клинико-инструментального подтверждения атеросклеротического поражения, но с множественными факторами риска (не менее трех) составили всего 14 пациентов (2,35%).

Все больные получали терапию, назначенную лечащим врачом. Наиболее часто применялись антиагреггантные препараты – 82,9%, преимущественно – ацетилсалициловая кислота (79,0%). При включении больных в исследование комбинированную антиагреггантную терапию получали 38 пациентов (6,4%). Через три года наблюдения удельный вес больных, принимающих антиагреггантные препараты, изменился (хотя и не существенно, но в сторону уменьшения) и составил 80,3%, 75,7% и 5,5% соответственно. Антикоагулянты для приема внутрь были использованы у 4,4% больных во время включения в исследование и у 5,5% – через 3 года наблюдения.

В результате анализа частоты применения гиполипидемической терапии была выявлена удручающая картина. Если вспомнить критерии включения больных в исследование и показания к назначению статинов, становится очевидным, что препараты этой группы были показаны всем обследованным. Однако как в начале, так и спустя три года наблюдения ингибиторы эндогенного синтеза холестерина принимали не более половины больных (42,7 и 50,9% соответственно), в единичных случаях назначались другие гиполипидемические препараты (2,0 и 1,6%). Учитывая, что все исследователи были высококвалифицированными специалистами, а пациенты регулярно наблюдались, такой удельный вес больных, принимающих статины, нельзя считать удовлетворительным.

Частота использования других препаратов, применявшихся в лечении наблюдаемых больных, представлена в таблице 1.

Результаты наблюдения пациентов подтвердили их принадлежность к группе высокого риска – за 3 года умерло 8,35% больных, причем в подавляющем большинстве случаев причиной смерти были сердечно-сосудистые события (6,9% пациентов). Высокой оказалась и частота нефатальных сердечно-сосудистых событий: ИМ зарегистрирован у 6,0% больных, а инсульт еще у 4,14%. Таким образом, за 3 года наблюдения в обследованной группе больных с высоким риском развития атеротромботических осложнений каждый шестой пациент (15,8%) перенес событие, входящее в состав второй комбинированной конечной точки, – сердечно-сосудистую (СС) смерть, ИМ, инсульт.

Представляют интерес результаты анализа частоты осложнений в зависимости от локализации атеросклеротического поражения (табл. 2). Следует отметить, что

данные больных с множественными факторами риска были непригодны для анализа ввиду малочисленности группы.

Как свидетельствуют приведенные данные, наиболее неблагоприятный прогноз по первой суммарной конечной точке (СС смерть, ИМ, МИ, госпитализация) имели больные с атеросклерозом периферических артерий – частота событий оказалась почти в 1,5 раза выше, чем в целом по группе. Примечательно, что при этой локализации атеросклеротического поражения в структуре показателя суммарной конечной точки превалировало наиболее грозное осложнение – СС смерть, в то время как различие в частоте нефатального ИМ и инсульта было недостоверным (число осложнений менее 5).

Второй по частоте осложнений была группа пациентов с ИБС: частота конечных точек по всем показателям, кроме нефатального инсульта, оказалась выше, чем среди больных с ЦВЗ.

Проведен анализ частоты различных сердечно-сосудистых событий в зависимости от распространенности атеросклеротического поражения. Больные условно были разделены на три группы: одна область поражения, две области и три. В первую группу вошли 483 пациента. Клинические проявления атеросклеротического поражения в двух артериальных бассейнах присутствовали у 97 больных, трехлокусное поражение выявлено у двух пациентов. Последняя группа была исключена из последующего анализа в связи с малочисленностью. Результаты сопоставления первых двух групп свидетельствуют, что большая распространенность атеросклеротического поражения сопряжена с большим риском развития осложнений. Так, при монолокусном поражении первая суммарная конечная точка (СС смерть, ИМ/МИ, госпитализация в связи с атеротромботическим событием) была зарегистрирована в 38,59% случаев, а при вовлечении двух бассейнов – почти в 1,5 раза чаще (54,88%, $p < 0,005$). Общая и сердечно-сосудистая смертность составили соответственно 6,76% против 14,78% ($p < 0,016$) и 5,46% против 14,06% ($p < 0,0018$). Частота развития нефатального ИМ за 3 года наблюдения также была несколько выше в группе больных с клиническими проявлениями атеросклеротического поражения в двух бассейнах – 8,22%, в то время как при поражении одного сосудистого региона – 5,78%. Вторая суммарная конечная точка (СС смерть, ИМ, инсульт) была выше в группе больных с поражением двух артериальных бассейнов – 23,68% против 14,24% ($p < 0,021$).

Таким образом, результаты трехлетнего амбулаторного наблюдения больных с установленным атеросклеротическим поражением артерий или множественными факторами риска, включенных в исследование REACH в Украине, подтверждают неблагоприятный прогноз у этих пациентов:

- двое из пяти больных с установленным атеросклеротическим поражением артерий имеют риск перенести «большие» сердечно-сосудистые события (смерть, ИМ, МИ) или будут госпитализированы в течение трех лет;
- наиболее неблагоприятный прогноз имеют больные с поражением периферических артерий – в течение трех лет умирает каждый 10-й из этих пациентов;

- увеличение числа вовлеченных в атеросклеротический процесс сосудистых бассейнов от одного до двух сопряжено с увеличением риска развития «больших» осложнений и госпитализаций в 1,5 раза.

Кроме того, исследование REACH позволило осознать, насколько во всех регионах мира, в том числе и в Украине, реальная практика ведения больных с высоким риском развития атеротромботических событий далека от уровня рекомендаций.

Очевидно, что успех в лечении больных группы высокого риска возможен лишь при условии:

- проведения широкомасштабной образовательной программы для пациентов и врачей по неблагоприятному влиянию факторов риска;
- разработки и внедрения стандартов обследования больных, направленных на выявление атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах;
- создания единых рекомендаций по ведению больных с клиническими проявлениями атеросклеротического процесса независимо от локализации;
- создания социальных, экономических и лечебных условий для реализации рекомендаций по ведению больных группы высокого риска.

Литература

1. Коваль Е.А. От профилактики ишемической болезни сердца к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: новый взгляд на старую проблему // Серце і судини. – 2003. – № 2. – С. 4-10.
2. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кард. журн. – 2004. – № 1. – С. 22-34.
3. Целуйко В.И. Первые результаты популяционного исследования больных с высоким риском атеротромбоза (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health – REACH) в Украине // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 3. – С. 43-48.
4. Bhatt D.L., Steg H.G., Ohman E.M. et al. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis // JAMA. – 2006. – Vol. 295, № 2. – P. 180-189.
5. CAPRIE Trial Investigators. A Randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1239-1239.
6. Lithman J.N. et al. Risk and Predictors of Stroke after Myocardial Infarction among the Elderly: results from the Cooperative Cardiovascular Project // Circulation. – 2002. – Vol. 105 (9). – P. 1082-1087.
7. Newman A.B. et al. The CardiovascularHealth study Collaborative research Group. Ankle-Arm Index as a predictor of cardiovascular disease and Mortality // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19 (3). – P. 538-545.
8. O'Leary D.H. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults // N Engl J Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 14-22.
9. Smith S.C. et al. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high risk patient for primary prevention // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 111-116.
10. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Baseline risk factors and their association with outcome in the west of Scotland Coronary prevention Study // Am J Cardiology. – 1997. – Vol. 79. – P. 756-762.

О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, Т.М. Амбросова,
Харківський національний медичний університет

Адипонектин та лептин як інсуліносенситайзери

Ожиріння є добре відомим фактором ризику розвитку значної кількості захворювань та патологічних станів, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), інсулінорезистентність (ІР) та асоційованих з нею метаболічних порушень. При цьому важливе значення має не тільки і не стільки загальна кількість жирової тканини, скільки особливості її розподілу. На сучасному етапі інтенсивно вивчаються механізми, задіяні в накопиченні й анатомічному розподілі адипозної тканини, що можуть бути пов'язані з розвитком ІР [1, 2].

Патофізіологічні прояви при метаболічних порушеннях

Більшість дослідників вважають, що сполучною ланкою патофізіологічних проявів при метаболічних порушеннях є ІР, проте не виключають ініціюючої ролі абдомінального ожиріння (АО), оскільки зв'язок ожиріння з кожним із компонентів метаболічного синдрому (МС) простежується як у клінічних, так і в біохімічних напругах. За даними Міжнародної федерації діабету (IDF, 2005), саме АО найбільш активно корелює з іншими компонентами та проявами МС і визначене основним компонентом цієї класифікації.

Останніми роками в розвинених країнах порушення метаболічних процесів спостерігаються все частіше. Вважається, що вони відображають зміну способу життя людей (дієтичні звички, рівень фізичної активності тощо), тому реєстрована протягом останніх років епідемія ожиріння вже сама по собі служить достатньою підставою для детального вивчення різних функцій жирової тканини.

Встановлено, що основні порушення при ожирінні (як метаболічному захворюванню) спостерігаються на рівні проміжного обміну речовин у клітинах, зокрема в адипоцитах. Жирова тканина представлена в організмі у вигляді бурої й білої. Бура жирова тканина є одним із джерел термогенезу, в першу чергу – у немовлят. В осіб з нормальною масою тіла її мінімальна кількість може здійснювати термогенез, індукований прийомом їжі. Активація термогенезу запобігає надлишковому відкладенню жиру. У людей, які страждають на ожиріння, бура жирова тканина може бути взагалі відсутня.

Біла жирова тканина є не тільки місцем депонування жиру, але й центром, де безупинно протікають процеси ліполізу й ліпогенезу, при динамічній рівновазі яких маса жиру в депо залишається постійною.

Адипоцити розрізняються за кількістю і розмірами залежно від жирових депо (сідниці, живіт тощо). Ці показники також різні й у різних людей. Розрахунки показують, що в середньому в організмі дорослої людини приблизно 30 млрд жирових клітин. Їх кількість визначається в основному статтю та віком. Свого часу вважали, що адипоцити можуть утворюватися тільки протягом так званих критичних періодів (до 2 років та від 10 до 16). Пізніше стало зрозуміло, що під впливом додаткових чинників їх кількість може зростати й у дорослих людей. Проте уявлення про гіперпластичне (за рахунок кількості адипоцитів) і гіпертрофічне (за рахунок їх розмірів) ожиріння все-таки базується на тому, що перше розвивається переважно в осіб молодого віку і впливати на нього значно складніше, ніж на друге.

Для гіпертрофованих адипоцитів характерне більше споживання глюкози і її окислювання, при цьому збільшення швидкості гліколізу сприяє посиленню утворення α -гліцерофосфату. Разом із цим великі жирові клітини відрізняються підвищеним ліпогенезом. Базальна швидкість синтезу жирних кислот із глюкози, пов'язана з активацією ліпогенетичних ферментів, зростає в декілька разів. Гіпертрофія адипоцитів супроводжується зниженням чутливості жирової тканини до інсуліну, розвитком ІР, пов'язаною або зі зменшенням кількості рецепторів інсуліну на поверхні адипоцитів, або з реакціями, що викликані в клітині після з'єднання цього гормону з рецептором. Активація ліпопротеїдів в гіпертрофованих адипоцитах сприяє надходженню тригліцеридів (ТГ) у жирове депо й може потенціювати гіперфагію.

Функції адипозної тканини

Адипозна тканина традиційно вважалася органом енергозбереження, однак останні дослідження відводять їй нову роль – ендокринного органа, який здатний секретувати значну кількість біологічно активних речовин, що отримали назву адіпокіни [3]. Згідно з новими позиціями, жирова тканина розглядається як орган аутокринної, паракринної та ендокринної регуляції, що контролює різні метаболічні функції. Дані про адіпокіни в сучасних наукових дискусіях є досить неоднозначними. Сам термін «адіпоцитокіни» суперечливий. Це пов'язано з тим, що цитокінами називають клас медіаторів міжклітинних взаємодій, що беруть участь в імунізапальних реакціях. Із даної позиції недоречно розглядати

лептин та адипонектин в якості цитокінів, оскільки не доведені їх імуномодуючі ефекти. Тому необхідне проведення подальших досліджень для розрізнення термінів «гормоноподібні субстанції» та «цитокіни». Найбільш точним терміном є «адипопродуковані гормони», або «адипокіни» (adipose derived hormones) [4, 5].

Протеїни, що секретуються адипоцитами та діють як сигнальні молекули

Адипонектин.
Лептин.
Фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α).
Інтерлейкін-6 (ІЛ-6).
Ангіотензин.
Глюкокортикоїди та статеві гормони.
Інгібітор активатора плазміногена-1.
Резистин.
Трансформуючий фактор росту β .
Тканинний фактор.

Деякі з цих адипокінів залучені до розвитку ІР. Вони можуть локально або дистанційно порушувати чутливість до інсуліну у таких органах-мішенях, як м'язи, печінка та впливати на нейроендокринні, імунні відповіді [6, 7]. Адипокіни умовно поділяють на потенційні інсуліносенситайзери (адипонектин та лептин) і антагоністи інсуліну (резистин, ФНП- α та ІЛ-6).

Наш огляд присвячено адипонектину та лептину, які беруть участь у формуванні метаболічних порушень (особливо ІР) та кардіоваскулярної патології.

Адипонектин

Адипонектин було відкрито трьома незалежними групами дослідників у 1996 р. Адипонектин, що був ідентифікований в організмі мишей, отримав назву ACRP30 [8] і AdipoQ [9]. Адипонектин людини встановлено визначенням ДНК-послідовності жирової тканини і отримав назву GBR28 [10]. Адипонектин структурно належить до сімейства Iq, має молекулярну масу 30 kDa, його секреція адипоцитами стимулюється інсуліном [11]. Адипонектин знаходиться в достатній кількості в крові – близько 0,01% загального білка плазми. Циркулюючий адипонектин існує в декількох олігомерних ізоформах, включаючи тримери, гексамери та мультіммери [12]. Біологічна роль олігомеризації ще не з'ясована, але вважають, що вона принципова для прояву біологічної активності.

Адипонектин у нормі виробляється в досить великій кількості порівняно з іншими адипокінами, його середні рівні в плазмі крові становлять 5-10 мкг/мл [9].

На початку досліджень адипонектину було виявлено, що цей білок ексклюзивно секретується жировою тканиною і його рівень зменшується у шурів з діабетичним ожирінням [9]. Експресія адипонектину в підшкірно-жировій тканині вища порівняно з вісцеральною [13].

Група дослідників на чолі з Y. Matsuzawa (2004) продемонструвала, що експресія, секреція та плазмовий рівень адипонектину знижуються в осіб з ожирінням, особливо – з абдомінальним [14].

В дослідженні Y. Yamamoto et al. (2002), що проводилося за участі 705 чоловіків та 262 жінок віком 30-65 років з індексом маси тіла (ІМТ) $22,5 \pm 2,9$ кг/м², було

встановлено, що рівень адипонектину негативно корелював з індексом НОМА і позитивно – з рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності незалежно від віку, гендерних особливостей та ІМТ [15].

В експериментальних дослідженнях доведено, що адипонектин гальмує процеси диференціювання преадипоцитів, а його рівень зворотно пропорційний масі жирової тканини та індексу Т/С (талія/стегна) [16]. Таким чином, спостерігається своєрідний парадокс – при ожирінні збільшується кількість та розмір адипоцитів, але при цьому секреція адипонектину зменшується. Численні дослідження демонструють зв'язки зниження рівня плазмового адипонектину з формуванням та прогресуванням ІР та асоційованих з цим станом захворювань [17-19]. Введення рекомбінантного адипонектину і лептину значно покращує чутливість тканин до інсуліну, що, можливо, свідчить про те, що ці адипокіни є факторами запобігання ІР [20].

Подальші дослідження продемонстрували зниження плазмових рівнів адипонектину у хворих з серцево-судинною патологією та метаболічними порушеннями. Тому було зроблено висновок, що гіпоадипонектиемія асоціюється з формуванням ІР, але патогенетичні ланцюги цього взаємовпливу не з'ясовані. Іншими словами, зниження вмісту адипонектину потрібно розглядати не як маркер об'єму жирової маси, а як попередник і елемент розвитку ІР. Цей зв'язок простежується і на генетичному рівні: у людей з ожирінням і проявами МС виявлені визначені поліморфізми гена адипонектину. При експериментальному введенні адипонектину спостерігаються антидіабетичні, протизапальні й антиатерогенні ефекти, що підтверджує унікальність властивостей цього пептиду. Ефекти адипонектину щодо посилення чутливості тканин до інсуліну були ідентифіковані в 2001 р. трьома незалежними групами вчених [20-22].

Інтерес до цього гормону жирової тканини значною мірою визначається тим, що, на відміну від інших чинників жирової тканини, його зв'язок з ІР носить зворотно пропорційний характер. Зниження концентрації адипонектину в крові, з одного боку, передує початку ожиріння, а з іншого – розвитку ІР при низці патологічних процесів, включаючи захворювання серцево-судинної системи.

Показано, що зниження експресії адипонектину корелює з ІР і що адипонектин пов'язаний з метаболізмом глюкози. Введення рекомбінантного адипонектину пригнічує синтез глюкози в печінці. В експериментальних дослідженнях доведено, що збільшення рівня циркулюючого адипонектину запускає механізми зниження базального рівня глюкози шляхом пригнічення експресії печінкових ферментів глюконеогенезу і частково продукції ендогенної глюкози у мишей, хворих на цукровий діабет (ЦД) 1-го та 2-го типу [20, 22, 23]. Деякі дослідники пояснюють це наявністю інгібіторів експресії і/або секреції адипонектину. Так, доведено, що ФНП- α є одним з таких інгібіторів [24]. Також існують дані про те, що адипонектин сприяє зменшенню запальної реакції, яка зумовлює розвиток серцевої патології. Припускають, що ці ефекти пов'язані з антагоністичною дією адипонектину на активність ФНП- α , збільшення активності якого доведено при ожирінні, ІР та АГ. З іншого боку, ФНП- α здатен супресувати експресію гена адипонектину, що пояснює його зниження при ожирінні [24].

Також є наукові дані про те, що ІЛ-6, катехоламіни та глюкокортикоїди, активність яких підвищена при МС, знижують експресію адипонектину [14, 25].

З іншого боку, існують дослідження, що демонструють позитивні зв'язки проявів МС з експресією та рівнем в плазмі інших адипокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-6, резистин, лептин. При цьому лише адипонектин негативно корелює з клініко-метаболічними проявами МС [14, 26].

Подальші дослідження показали, що у пацієнтів з ЦД 2-го типу рівень адипонектину значно нижчий порівняно із контрольною групою, тому вчені припускають, що розвиток інсулінонезалежного ЦД може бути пов'язаний з порушенням регуляції секреції адипонектину, який в нормі пригнічує синтез глюкози печінкою. R.S. Lindsay et al. (2002) провели дослідження в унікальній когорті індіанців Піма з високою поширеністю ожиріння та діабету. Було встановлено зниження концентрації адипонектину, а також доведено, що його рівень корелює з розвитком ІР, тобто гіпоадипонектиемія є фактором ризику формування ІР та ЦД 2-го типу. Але дотепер не з'ясовано, чи є гіпоадипонектиемія генетично зумовленим дефектом або вона пов'язана з розвитком ожиріння [27].

В дослідженні А. Lihn (2003) продемонстровано, що зниження рівня адипонектину може бути пов'язане з гіперінсулінемією, бо відомо, що інсулін знижує синтез адипонектину [28].

В експериментальному дослідженні показано, що у трансгенних за адипонектином мишей, яким внутрішньовенно вводили адипонектин, відмічено зниження рівня інсуліну, що автори пояснюють збільшенням чутливості тканин до інсуліну за даними гіперінсулінемічного еуглікемічного клемп-тесту [29].

Адипонектин привертає увагу і фахівців з проблем кардіоваскулярної патології. Це пов'язано з тим, що у багатьох дослідженнях продемонстровано, що гіпоадипонектиемія спостерігається при АГ, ІХС та МС [30, 31], тому зниження експресії адипонектину розглядають в якості нового важливого фактора ризику розвитку атеросклерозу, АГ та їх ускладнень.

Ці дані співпадають з довготривалими дослідженнями групи вчених на чолі з Т. Pischon, які встановили взаємозв'язок між високим рівнем адипонектину плазми та низьким ризиком розвитку інфаркту міокарда у чоловіків без раніше встановленого діагнозу ІХС. При цьому дослідники акцентують увагу на тому, що цей взаємозв'язок не залежав від традиційних факторів кардіоваскулярного ризику [32].

Згідно з результатами багатьох досліджень, вважається, що адипонектин володіє антиатерогенними ефектами, які пов'язані з його здатністю знижувати рівень атерогенних ТГ, збільшувати рівень антиатерогенного холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та зменшувати накопичення ліпопротеїдів у судинній стінці [33]. Крім того, доведено, що адипонектин пригнічує механізми трансформації макрофагів та гладких м'язів судинної стінки в пінисті клітини [34, 35].

Підтверджено, що адипонектин позитивно впливає на попередження формування ендотеліальної дисфункції, а саме на стимуляцію синтезу ендотеліоцитами – ендотеліального фактора релаксації судин – оксиду азоту [36, 37].

Також існують дані про те, що адипонектин сприяє зменшенню запальної реакції, яка зумовлює розвиток серцевої патології. На сьогодні дані достовірні тільки для чоловічої половини населення, але вчені сподіваються, що вони допоможуть у розробці нових методів лікування і профілактики захворювань серцево-судинної системи.

Лептин

Іншим адипокіном, що впливає на формування ІР та метаболічних порушень, є лептин. Лептин (грец. «лептос» – витончений, гарний, стрункий) – гормон, що продукується адипоцитами.

Лептин – пептид, який складається з 145 амінокислотних залишків, розмір його молекули – 160 кД, має внутрішньомолекулярний дисульфідний зв'язок між С-кінцевим залишком цистеїну та цистеїном у положенні 117. Також встановлено, який фрагмент поліпептидного ланцюжка пригнічує споживання їжі: фрагмент 22-56 є активним фрагментом лептину; фрагмент 116-167 – лише незначно впливає на споживання їжі; пептид 57-92 не впливає на апетит. Секреція лептину є продуктом об-гена 1, він продукується адипоцитами підшкірно-жирової клітковини [38, 39].

Відомості щодо джерел продукції лептину дещо різняться. За даними деяких авторів, у людини лептин секретується клітинами білої та бурої жирової тканини, скелетних м'язів, шлунка, плаценти. Інші дослідники встановили, що об-ген експресується в основному в адипоцитах білої жирової тканини аналогічно лептину [40]. Слід відзначити, що адипоцити підшкірно-жирової клітковини виробляють в 2,5 рази більше лептину, ніж вісцеральний жир [41]. Продемонстровано, що синтез лептину відбувається в так званому ситому стані і регулюється інсуліном, глюканоподібним пептидом та глюкокортикоїдами [3, 42]. Суперечливою є інформація щодо інтенсивності секреції лептину протягом доби, яка є непостійною та циклічною. Одні автори стверджують, що пік концентрації лептину зареєстровано опівдні, а мінімальний рівень – о 22.00-03.00 [43]. Інші зазначають, що пік секреції лептину відзначається в нічний час [40].

У нормі лептин, впливаючи на гіпоталамус, викликає відчуття насиченості. При недостатці їжі рівень протеїну знижується, тобто відчуття насиченості відсутнє. Крім того, вплив лептину на регуляцію апетиту може бути пов'язаний з його прямим впливом на смакові рецептори. Цей протеїн також пригнічує синтез гормону греліну, який стимулює посилення апетиту та виникнення відчуття голоду.

Отже, функцією лептину є попередження розвитку ожиріння в умовах надмірного надходження їжі до організму. Зниження секреції лептину при голодуванні є сигналом до підвищення поглинання енергії. При надлишковому надходженні їжі до організму термогенез підвищується шляхом активації утворення енергії у бурому жирі через індукцію експресії генів, що відповідальні за синтез мітохондріальних білків 1, 2 і 3-го типів.

Головна роль лептину – забезпечення аферентної сигналізації до центральної нервової системи (ЦНС) про кількість жирової тканини [44]. Лептин вільно проходить гематоенцефалічний бар'єр, знаходиться в крові

у вільній та зв'язаних формах, відіграє головну роль у корекції енергетичного балансу в організмі, бере участь у зменшенні маси тіла та регуляції апетиту. Регулює утворення та накопичення жирової тканини в організмі, а також статеві особливості розподілу жирової клітковини.

Таким чином, на підставі результатів вже проведених досліджень можна зробити висновок, що основним органом-мішенню лептину є ЦНС, через вплив на яку він знижує апетит, стимулює використання ліпідів в енергетичному обміні та зменшує запаси жиру в жирових депо. Лептин діє на центри голоду та насичення в гіпоталамусі, бере участь у мозковій регуляції енергетичного гомеостазу та контролює масу тіла шляхом зниження синтезу та вивільнення нейропептиду Y, який викликає відчуття голоду.

Основні функції лептину

Стимуляція ЦНС.

Прискорення глюकोгенолізу в печінці та захвату глюкози скелетними м'язами.

Прискорення ліполізу.

Посилення термогенезу.

Зниження вмісту ТГ у печінці, м'язах і підшлунковій залозі.

Утім, у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням замість очікуваного зниження рівня лептину спостерігається його підвищення. Такий парадоксальний факт пов'язаний з розвитком лептинорезистентності, причини якої наведено нижче.

Причини розвитку лептинорезистентності

Порушення проникнення лептину через гематоенцефалічний бар'єр.

Аномалія в структурі білка-носія лептину.

Аномалія рецепторів гіпоталамуса, чутливих до лептину.

Існують відомості про те, що при досягненні концентрації лептину в сироватці крові близько 25-30 нг/мл, його рівень у спинномозковій рідині більше не зростає. Цей феномен також може відігравати роль у формуванні лептинорезистентності.

Вивчалися вікові, статеві та расові особливості продукції лептину. Оскільки важливим регулятором секреції цього гормону є маса тіла, з віком у дітей паралельно зі збільшенням маси тіла відбувається підвищення рівня лептину. При ожирінні рівень лептину в крові значно підвищується, що більш виражено спостерігається у жінок, ніж у чоловіків [45]. Низький вміст лептину у чоловіків корелює з циркуляцією у крові тестостерону, в той час як естрогени контролюють продукцію лептину у жінок. Є дані, які свідчать, що секреція лептину залежить від загальної маси і процентного вмісту жиру в організмі. Концентрація лептину в плазмі прямо пропорційна ступеню ожиріння. Рівень лептину тісно корелює з ІМТ, рівнем артеріального тиску, концентрацією ангіотензину II і норадреналіну [46]. У жінок спостерігається більш тісний зв'язок рівня лептину в сироватці крові з ІМТ, в тому числі й у період постменопаузи. У чоловіків залежність лептинемії від ІМТ більш

виражена у старшому віці (59,4-69,9 років). При будь-якому ступені ожиріння концентрація лептину у жінок приблизно на 40% вища, ніж у чоловіків [47].

Підвищення рівня лептину в крові стимулює такі патологічні стани, як ожиріння і АГ [48]. Ожиріння у людини в першу чергу пов'язане не з недостатністю лептину, а з резистентністю до нього. Стійкість до ендogenous лептину спостерігається в осіб, хворих на ожиріння, у яких лептин продукується у надлишку. Незважаючи на підвищену концентрацію в крові, лептин через якісь причини не потрапляє в ЦНС або через мутацію в рецепторі не спроможний викликати нормальну клітинну відповідь. У результаті цього відсутня сигналізація в центрі насичення – гіпоталамусі, де спостерігається лептинорезистентність [48].

На сучасному етапі загально визнаною є роль лептину у розвитку різних форм ожиріння. Лептин виконує сигнальну функцію, передає інформацію щодо маси жирового депо до центрів головного мозку. Є дані про наявність прямого зв'язку між зниженням чутливості до інсуліну та резистентності до лептину [49]. За даними G.S. Hotamisliligil (2000), при ожирінні встановлена здатність лептину порушувати зв'язування інсуліну зі специфічними рецепторами в адипоцитах [50].

Згідно з даними K.D. Niswender, M.W. Schwartz (2003), у 5-20% хворих на ожиріння спостерігається абсолютна лептинова недостатність [51], тоді як у 98% – виявляється гіперлептинемія. На думку інших вчених, у цьому випадку ожиріння розвивається у зв'язку з первинною лептинорезистентністю. Недостатність лептину при ожирінні пояснюється тим, що дія даного гормону опосередкована фосфатидилинозитолом-3-кіназою, яка в свою чергу є трансмітером між інсуліном та гіпоталамусом у регуляції харчової поведінки [51, 52].

Великий інтерес викликає вивчення секреції лептину при МС, який включає порушення толерантності до глюкози, ІР, гіперінсулінемію, підвищення рівня ТГ, зниження рівня ХС ЛПВЩ, АГ, абдомінальний тип ожиріння. Лептин бере участь у регуляції ліпідного обміну: рівень лептину у сироватці корелює з вмістом ТГ в крові, але не має кореляції з рівнями інших ліпідів; з рівнем ХС ЛПВЩ визначається негативна кореляція [34, 35].

Також була доведена здатність лептину стимулювати клітинну імунну відповідь і впливати на продукцію прозапальних цитокінів. Встановлено, що лептин стимулює активацію симпатoadреналової системи, а катехоламіни в свою чергу пригнічують продукцію лептину. Гіперлептинемія у сукупності з хронічною гіперактивацією нейрогуморальних систем сприяє формуванню та прогресуванню АГ [53].

Основним гормоном, що гальмує процес ліполізу й викликає гіпертрофію жирових клітин, є інсулін, який покращує засвоєння глюкози адипоцитами, стимулює синтез жирних кислот шляхом активації ацетил-КоА-карбоксилази й піруватдегідрогенази, зв'язує аденілатциклазу на рецепторах мембран, активує фосфодіестеразу, що каталізує процес розпаду циклічного аденозинмонофосфату, фосфопротейніфосфатазу з наступною дезактивацією тригліцеридліпази, змінює концентрацію внутрішньоклітинного кальцію і балансу електрохімічного та рН-залежних компонентів у мітохондріальній мембрані адипоцитів, підвищує активність мембранних фосфоліпаз.

Важливим регулятором секреції лептину є інсулін. Адипоцити виробляють лептин у відповідь на підвищення рівня інсуліну після їжі. Концентрація лептину визначається інсулінемією не тільки після їжі, але й натще. Ізольовані адипоцити білого жиру щурів секретують лептин у відповідь на додавання інсуліну. Індукована інсуліном продукція лептину пригнічується катехоламінами, що активують β_1 -адренорецептори; β_1 - і β_2 -адренорецептори в цій дії катехоламінів участі не беруть. Проте деякі дослідники не виявили кореляції між вмістом лептину й інсуліну після прийому їжі. Це дозволило вважати, що гіперлептинемія не є результатом гіперінсулінемії, а коливання рівнів лептину й інсуліну протягом доби негативно корелюють між собою [51].

Результати досліджень впливу лептину на секрецію інсуліну та ІР неоднозначні. Деякі вчені довели, що тривала гіперлептинемія інгібує експресію матричної рибонуклеїнової кислоти інсуліну. Н. Larsson et al. виявили пряму залежність між рівнем лептину та ступенем ІР з урахуванням об'єму жирової тканини у жінок у період постменопаузи. Вони вважають, що лептин є сполучною ланкою між адипоцитами та β -клітинами підшлункової залози та стимулює секрецію інсуліну при зниженні чутливості до нього. В дослідженнях як *in vitro*, так і *in vivo* було встановлено, що лептин має властивості фактора росту, а саме – стимулює ангиогенез, проліферацію гемопоетичних клітин та β -клітин підшлункової залози [54].

Зв'язок рівня лептину з чутливістю до інсуліну в крові свідчить про те, що гіперлептинемія є частиною МС. Жирова тканина сальника у хворих з ожирінням має підвищену здатність розщеплювати інсулін. Висока продукція лептину може бути сигналом для тканин, які спроможні розщеплювати інсулін, до зниження його рівня, що було показано шляхом зіставлення рівнів лептину й інсуліну в артеріальній крові і крові з вени сальника [2]. Відомо, що за регуляцію метаболізму вісцерального і загального жиру відповідальні різні механізми: лептинемія відображає кількість загального жиру, але не вісцерального, від якого залежить чутливість до інсуліну. Ймовірно, рівень інсуліну та чутливість до нього пов'язані з лептинемією не безпосередньо, а через масу жирової тканини [55].

Також існує залежність рівня лептину від ІМТ й інсулінемії. Рівень лептину в плазмі крові корелює з ІМТ в осіб з ожирінням і не корелює в осіб з нормальною масою тіла. Тому можна зробити висновок про те, що гіперлептинемія у людини не є результатом гіперінсулінемії. При ЦД 2-го типу визначається резистентність не тільки до інсуліну, але й до лептину, що сприяє підтримці збільшеної маси жирової тканини. Тобто ожиріння відіграє головну роль у зниженні чутливості до інсуліну у хворих на ЦД 2-го типу, а лептин, що секретується адипоцитами, передає сигнал у гіпоталамус про стан харчування і регулює енергетичний обмін.

Висновки

Таким чином, гіпоадипонектинемія є фактором ризику розвитку метаболічних порушень: ІР, патологічного цитокінового каскаду, кардіоваскулярної патології. Тому вплив адипонектину на ризик розвитку серцево-судинних захворювань вимагає подальшого вивчення. Слід зазначити, що точні фізіологічні та патофізіологічні

механізми функціонування лептину в організмі людини до кінця не вивчені. Так, деякі дослідники встановили, що, наприклад, при схудненні його рівень у сироватці крові знижувався, а при збільшенні маси тіла, навпаки, зростав. Прибічники цієї точки зору навіть назвали лептин «гормоном ожиріння», в той час як інші дослідники різко заперечують таку залежність.

Література

1. Pischon T., Boeing H., Hoffmann K. et al. General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe // *NEJM*. – 2008. – Vol. 359 (20). – P. 2105-2120.
2. Pittas A.G., Joseph N.A., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance // *The J of Clin Endocrin & Metabol.* – 2004. – Vol. 89 (2). – P. 447-452.
3. Ahima R.S., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // *Trends Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol. 11. – P. 327-332.
4. Wajchenberg B.L., Giannella-Neto D., da Silva M.E., Santos R.F. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome // *Horm Metab Res.* – 2002. – Vol. 34. – P. 616-621.
5. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1796-1808.
6. Boden G., Shulman G.I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction // *Eur J Clin Invest.* – 2002. – Vol. 32 (Suppl 3). – P. 14-23.
7. Funahashi T. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 86 (5). – P. 257-263.
8. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes // *J Biol Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 26746-26749.
9. Hu E., Liang P., Spiegelman B.M. 1996 Adipo is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity // *J Biol Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 10697-10703.
10. Nakano Y., Tobe T., Choi-Miura N.H. et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma // *J Biochem.* – 1996. – Vol. 120. – P. 803-812.
11. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // *J Clin Invest.* – 2006. – Vol. 116 (7). – P. 1784-1792.
12. Waki H., Yamauchi T., Kamon J. et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: Molecular structure and multimer formation of adiponectin // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 40352-40363.
13. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes // *J Biol Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 26746-26749.
14. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 29-33.
15. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I. et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population // *Clinical Science.* – 2002. – Vol. 103. – P. 137-142.
16. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1999. – Vol. 257. – P. 79-83.
17. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia // *J Clin Endocrinol Metabol.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1930-1935.
18. Abbasi F., Chu J., Lamendola C. et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53. – P. 585-590.

Повний список літератури, що включає 54 пункти, знаходиться в редакції.

Бібліотека «Здоров'я України»



Професійно лікарю-практику



ДОВІДНИК ЛІКАРЯ

Довідники можна придбати безпосередньо в редакції.
 04123, Київ, вул. Світлицького, 35А, офіс 31, ТОВ «Доктор-Медіа».
 Довідки за тел.: (044) 3913143.

Н.К. Мурашко, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев;
В.В. Яворский, Киевская городская клиническая больница № 8

Диагностический круг заболеваний при головокружении

Периодическое ощущение головокружений относится едва ли не к самым частым жалобам больных соматического профиля, уступая лишь головной боли. Ощущение головокружения, как и головная боль, знакомо практически каждому человеку. Но если в отношении головной боли достигнут явный прогресс в создании унифицированных подходов к терминологии, классификации, патогенетическим трактовкам и лечению, то головокружение остается, к сожалению, недостаточно изученной проблемой [1, 2]. Головокружение может быть симптомом многих патологических состояний, а сами пациенты словом «головокружение» обозначают самые разные ощущения. Этот симптом существенно влияет на качество жизни, может быть причиной падений и травм, может приводить к нетрудоспособности и даже инвалидизации [3]. Диагностический круг причин головокружения очень широк (схема).

Типы головокружений

При выявлении жалоб на головокружение прежде всего нужно определиться с наличием у больного системного или несистемного типа головокружения [4].

Системное головокружение

Под системным головокружением подразумевается ложное ощущение вращательного или прямолинейного движения собственного тела или окружающих предметов. Патологической основой возникновения головокружения является рассогласование деятельности вестибулярной, зрительной и проприоцептивной систем, которое происходит на различных уровнях нервной системы, начиная от внутреннего уха в пирамидке височной кости, вестибулярного нерва, мостомозжечкового угла, ствола головного мозга и заканчивая подкорковыми структурами и корой головного мозга (в височных и теменных долях). Кроме того, такого рода рассогласование может наблюдаться у здорового человека под воздействием соответствующих раздражителей высокой интенсивности – при длительном вращении, наблюдении за движущимися предметами, пребывании в состоянии невесомости и др., что позволяет говорить о физиологическом головокружении [2].

Системное головокружение может рассматриваться как следствие непосредственного поражения вестибулярного аппарата. При этом возможно выделение

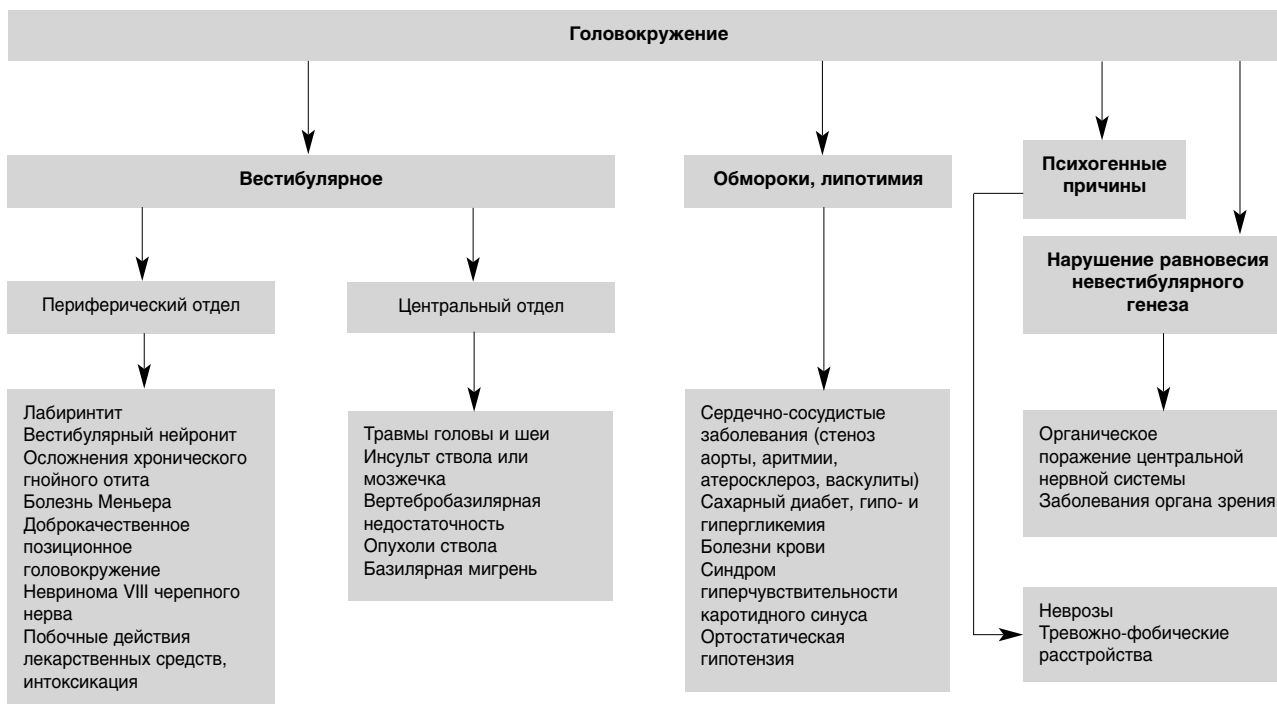


Схема. Диагностический круг заболеваний при головокружении

проприоцептивного головокружения – ощущение пассивного движения собственного тела в пространстве; тактильного, или осязательного – ощущение движения опоры под ногами или руками (пол, стол), качание на волнах, ощущение проваливания либо приподнимания тела, качания вперед и назад, вправо-влево, вверх-вниз, зыбкость почвы (идет как по кочкам) и зрительного – воспринимаемого в виде поступательного движения предметов видимой окружающей обстановки [5]. Наиболее частая форма приступов системного головокружения (до 30%) – доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. В его диагностике важным является возникновение приступа в зависимости от положения головы, а также положительные тесты Дикса-Холлпайка [3, 4]. Также достаточно часто повторные эпизоды головокружения возникают у пациентов с болезнью Меньера. В относительно редких случаях изолированное системное головокружение является следствием опухоли области мостомозжечкового угла, инфекционных заболеваний (сифилис, ВИЧ-инфекция и др.). Описаны случаи развития приступа головокружения в качестве ауры, предшествующей приступу мигрени [6]. Следует подчеркнуть, что неправомерно связывать эпизоды приступообразного головокружения, провоцирующегося переменой положения головы, с компрессией позвоночных артерий шейными позвонками. Это является ошибкой в большинстве случаев врачебной практики. Как правило, в данной группе больных имеется доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение или иные формы поражения периферического отдела вестибулярного анализатора. При однократном эпизоде системного головокружения, длящемся сутки и более, дифференциальный диагноз следует проводить с вестибулярным нейронитом. Окончательный диагноз уровня вестибулярной дисфункции устанавливается на основании показателей вестибулярного паспорта и сопутствующей неврологической симптоматики, что не менее важно, чем изучение нистагма при специальных вестибулярных нагрузках [2, 5].

Несистемное головокружение

Несистемное головокружение представляет собой ощущение дурноты, нарушения устойчивости, потери равновесия, «утраты почвы под ногами», «потемнения в глазах», звона в ушах. Нередко указанные состояния предшествуют развитию обморока (липотимия), хотя полной утраты сознания может и не наступить. Характерными для состояний несистемного головокружения являются выраженные эмоциональные расстройства – ощущение беспокойства, тревоги, страха или, наоборот, подавленности, бессилия, резкого упадка сил. Проявлением несистемного головокружения являются нарушения равновесия, обусловленные дисфункцией различных отделов центральной нервной системы, в частности, обеспечивающих интеграцию сенсорных путей различной модальности. Нарушениями статики, координации, нередко падениями проявляются различные органические, многоочаговые поражения мозгового вещества (сосудистого, травматического, токсического генеза, нейродегенерации) вследствие дегенеративных изменений шейного отдела позвоночника и формирования миофасциального синдрома [7]. Расстройства

равновесия, не сопровождающиеся выраженным головокружением, наблюдаются у больных с двусторонним периферическим поражением вестибулярного аппарата при ходьбе по неровной, мягкой поверхности, в темном помещении [6, 8].

Известно, что ощущение головокружения тяжело переносится больными в сочетании с прочими неврологическими расстройствами – нарушениями координации, снижением слуха, ощущением шума в ушах. Доказано, что головокружение входит в число наиболее частых жалоб, предъявляемых больными с психогенными расстройствами, и наблюдается у 79% больных с ипохондрическим синдромом, у 80% больных с истерическим неврозом и у значительного числа пациентов с депрессивными состояниями [8]. Частой формой психогенных расстройств функции вестибулярного аппарата является фобическое позиционное головокружение, для которого характерны ощущение неустойчивости, шаткости пола под ногами, субъективные нарушения походки и координации движений в конечностях при отсутствии объективных признаков атаксии и удовлетворительном выполнении координаторных проб. Характерно, что данное состояние возникает преимущественно у лиц с повышенным уровнем тревожности и обсессивно-компульсивными расстройствами и не является прямым аналогом таких фобических состояний, как агорафобия, хотя в ряде случаев дифференциальная диагностика может быть затрудненной [8, 9]. Несомненно, частым является присутствие ощущения головокружения у больных с паническими атаками (из 13 включенных в DSM-IV симптомов, характерных для панических атак, головокружение – одно из наиболее распространенных) [2, 3, 8, 9].

Необходимо отметить, что нередко пациенты могут вкладывать в понятие «головокружение» самый различный смысл, включая, например, нарушения четкости зрения, ощущение тошноты, головную боль и др. В этой ситуации задачей врача является проведение дифференциальной диагностики между головокружением и жалобами иного характера. Большое значение имеет неврологический осмотр, в частности выявление и определение характера нистагма (его направление, симметричность, связь с положением головы и др.), состояния черепных нервов и четкость выполнения координаторных проб. Многим больным требуется обследование отоневролога с применением инструментальных методов диагностики состояния вестибулярного аппарата, слуха, зрения. Даже полноценное и разностороннее обследование в ряде случаев не позволяет установить диагноз, что требует динамического наблюдения за больным [10, 11]. Потому дифференциальной диагностике периферического и центрального головокружения сегодня уделяется много внимания, поскольку она определяет тактику ведения больных (табл. 2).

Симптоматика при головокружениях Расстройства вестибулярных функций

Так, наиболее часто патологическое головокружение развивается в результате расстройства вестибулярных функций и сопровождается тошнотой, клоническим нистагмом, постуральной неустойчивостью и атаксией при ходьбе.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика периферического и центрального головокружения

Объективный или субъективный признак	Периферическое головокружение (лабиринт)	Центральное головокружение (ствол головного мозга или мозжечок)
Направление ассоциированного нистагма	Однонаправленный, быстрая фаза – в противоположную очагу сторону (при болезни Меньера направление быстрой фазы меняется)	В обоих направлениях или однонаправленный
Горизонтальный нистагм без вращательного компонента	Не характерен	Характерен
Вертикальный или вращательный нистагм	Никогда не бывает	Может быть
Фиксация взора	Подавляет нистагм и головокружение	Не подавляет нистагм и головокружение
Выраженность головокружения	Выраженное	Часто умеренное
Направление вращения	В сторону быстрой фазы	Различное
Направление падения	В сторону медленной фазы	Различное
Длительность проявления	Ограниченная (минуты, дни, недели), но с тенденцией к рецидивам	Может быть хронической
Шум в ушах и/или глухота	Возникает часто	Обычно отсутствует
Сопутствующие центральные проявления	Отсутствуют	Возникают часто
Наиболее частые причины	Инфекционные процессы (лабиринт), болезнь Меньера, нейронит, ишемия, травма, интоксикации	Сосудистые или демиелинизирующие поражения, новообразования, травмы

Поражения лабиринта

Поражения лабиринта приводят к развитию головокружения, создающего впечатление вращения или линейного движения окружающих предметов или собственного тела, направленных в сторону, противоположную очагу поражения. Быстрая фаза нистагма также бывает направлена в противоположную очагу сторону, однако отмечается тенденция к падению в сторону поражения. В случае прямого неподвижного положения головы периферические отделы вестибулярного анализатора генерируют тонические потенциалы покоя с частотой, одинаковой с обеих сторон. При любом вращательном ускорении благодаря полукружным каналам возникает усиление потенциалов с одной стороны и компенсаторное ослабление – с другой. Эти изменения активности потенциалов передаются в кору головного мозга, где они суммируются с информацией от зрительного и соматосенсорного анализаторов, вырабатывается соответствующее осознанное ощущение вращательного движения. После прекращения длительного вращения периферические отделы некоторое время еще продолжают реагировать на торможение. Отмечают снижение потенциалов ниже уровня покоя на стороне с первоначальным усилением активности и соответствующее повышение – на другой стороне. Отмечается ощущение вращения в противоположную сторону. Поскольку истинного движения головы не было, то это кажущееся ощущение следует считать головокружением [2, 3, 12]. Головокружение вызывает любое поражение периферического отдела вестибулярного анализатора, изменяющее частоту

потенциалов, приводя к неравнозначному поступлению сигналов в ствол головного мозга и, в конечном счете, в его кору. Симптом можно объяснить как в виде неадекватной интерпретации корой головного мозга патологических сигналов из ствола головного мозга, так и в виде информации о перемещении головы в пространстве. Преходящая недостаточность приводит к возникновению кратковременной симптоматики. При стойком одностороннем поражении центральные компенсаторные механизмы в итоге снижают проявления головокружения [9, 10].

Поражение ствола головного мозга и мозжечка

Так как компенсация зависит от пластичности связей между вестибулярными ядрами и мозжечком, у больных с поражением ствола головного мозга и мозжечка компенсаторная способность снижена и симптоматика может оставаться неизменной в течение неограниченного времени. В случае тяжелых стойких двусторонних поражений восстановление всегда будет неполным, несмотря на то, что мозжечковые связи сохранены; большие с такими поражениями будут ощущать головокружение постоянно.

Острое одностороннее поражение лабиринта

Острое одностороннее поражение лабиринта возникает при инфекционных болезнях, травмах, ишемии и отравлении лекарственными препаратами или алкоголем. Часто не удается установить этиологию патологического процесса и для его описания используют термин «острый лабиринтит» или, что предпочтительнее, «острая периферическая вестибулопатия». Невозможно сделать прогноз о дальнейшем состоянии больного с впервые возникшими приступами головокружения. Шванномы, поражающие вестибулярный нерв (акустическая невринома), прогрессируют медленно и приводят к такому постепенному снижению функций лабиринта, что центральные компенсаторные механизмы обычно предотвращают головокружение или сводят его проявления к минимуму. Наиболее частыми проявлениями бывают снижение слуха и ощущение шума в ушах. Так как при поражении ствола головного мозга или мозжечка головокружение может возникать внезапно, сопутствующие объективные и субъективные признаки помогут помочь при проведении дифференциальной диагностики с поражением лабиринта. Иногда при остром поражении вестибуломозжечковых путей головокружение может возникнуть в качестве единственного симптома, что затруднит отличие его от лабиринтопатии.

Болезнь Меньера

Повторные односторонние нарушения функций лабиринта в сочетании с объективными и субъективными признаками поражения улитки (прогрессирующее снижение слуха и ощущение шума в ушах) возникают обычно при болезни Меньера. Если симптоматика со стороны слуха отсутствует, для обозначения повторных головокружений, являющихся единственным симптомом, используют термин «вестибулярный нейронит» [3, 5].

Транзиторные ишемические атаки

Транзиторные ишемические атаки в заднем мозговом бассейне и вертебробазиллярная недостаточность

почти никогда не дают повторных приступов головокружения без сопутствующих двигательных и чувствительных расстройств, нарушений функций мозжечка или признаков поражения черепных нервов. В патогенезе острой и хронической ишемии мозга имеют значение системные и локальные факторы, приводящие к возникновению и прогрессированию дизрегуляций в работе системы «кровоток-метаболизм». Наиболее неблагоприятное воздействие оказывает сочетанное влияние нескольких факторов, обуславливающих тяжелое и быстро прогрессирующее течение заболевания. К системным факторам относят нарушения системной гемодинамики, возникающие в результате снижения насосной функции миокарда, повышения или снижения системного артериального давления; срыв ауторегуляции мозгового кровотока и патологию гемостаза (появление сфероидных и складчатых форм эритроцитов и их конгломератов, изменение их деформируемости, повышение агрегации форменных элементов и вязкости крови, изменение объема эндотелиоцитов, нарушение коагуляционного потенциала, дисбаланс компонентов свертывающей и противосвертывающей систем крови и т. д.) [5, 8, 9]. К локальным факторам, вызывающим прогрессирование ишемических церебральных расстройств, относят атеросклеротическое стенозирование и окклюзию интра- и экстракраниальных сосудов, выполняющих транспортную (магистральные артерии головы) и распределительную (артерии, расположенные на поверхности мозга) функции. Обязательным в изучении головокружений у больных с такими нарушениями, особенно у лиц пожилого возраста, является оценка роли синдромов «обкрадывания», церебральной гипоперфузии, в том числе вызванных приемом антигипертензивных препаратов, вазодилататоров и реопротекторов [3, 11]. Церебральная гипоперфузия, возникающая при поражении сосудистых систем на макро- и микроциркуляторных уровнях, стимулирует избыточный синтез оксида азота, что приводит к дополнительному срыву вазоконстрикторно-дилататорных механизмов, аутоиммунным сдвигам и формированию стойких локальных экстра- и интрасосудистых воспалительных реакций, поддерживающих длительное сохранение клинических симптомов.

Лечение головокружений

Выраженность головокружений зависит, главным образом, от адекватной работы медиаторных вестибулярных систем, от уровня нейротрансмиттера гистамина. Гистамин обладает выраженным локальным сосудорасширяющим действием и активно взаимодействует со специфическими рецепторами, обеспечивая адекватное местное возбуждение, превращение энергии, управление поведением, нейроэндокринными и некоторыми вегетативными функциями. Впервые в качестве лечебного средства гистамин был применен американским отологом Д. Шэмбо (1980), испытавшим его на себе для лечения болезни Меньера. Бетагистин является фармакологическим аналогом гистамина, эффективным при пероральном приеме для лечения головокружений, в том числе сосудистого генеза [1, 3]. Широкий спектр фармакологической активности препарата обусловлен



ВЕСТІБО (БЕТАГІСТИНУ ДИГІДРОХЛОРИД)

ГОСТРИЙ СЛУХ ТА ВПЕВНЕНИЙ РУХ

- Знижує частоту та інтенсивність головокружіннь
- Покращує слух в разі його зниження
- Зменшує шум у вухах

Спосіб застосування та дози:

Призначається по 24 - 48 мг на добу в 2-3 прийоми, курс лікування – 2-3 місяця

Форми випуску:

Таблетки по 8 мг №30

Таблетки по 16 мг №30

Таблетки по 24 мг №20

Таблетки по 24 мг №60

actavis
creating value in pharmaceuticals

Р. П. № UA/4059/01/01; UA/4059/01/02;
UA/4059/01/03 від 15.12.05р

его комплексным действием на трех уровнях: на кохлеарный кровоток, на центральный и на периферический вестибулярный аппарат. За счет такого многокомпонентного действия бетагистин ингибирует патологическую активность вестибулярных ядер, вызывает вазодилатацию во внутреннем ухе и стимулирует кровоток в вертебробазиллярной системе, активно купируя клинические проявления синдрома головокружения системного и несистемного характера [12, 13]. На сегодняшний день бетагистин является безопасным лекарством с доказанной эффективностью при лечении симптомов головокружения и может использоваться в качестве средства первой помощи даже до установления точного генеза заболевания. Стандартная дозировка препарата составляет 24 мг 2 раза в сутки [14]. Проведенное нами исследование показало, что длительный прием бетагистина (2 месяца) больными пожилого возраста с гипертензивной энцефалопатией и головокружениями в комбинации с антигипертензивными препаратами оказывает не только благоприятный эффект, но и улучшает качество жизни и неврологический статус пациентов. При сопоставлении воздействия только антигипертензивной терапии и комбинации антигипертензивных препаратов и бетагистина выявлено, что комбинированный прием препаратов приводит к улучшению всех составляющих качества жизни, в то время как терапия только антигипертензивными лекарственными средствами — лишь некоторых. Кроме того, прием бетагистина в дозе 24 мг 2 раза в сутки больными пожилого возраста с гипертензивной энцефалопатией в период достижения целевого уровня артериального давления на фоне комбинации антигипертензивных препаратов оказывает более выраженное благоприятное воздействие на неврологический статус, чем только антигипертензивная терапия. Необходимо отметить, что подобная комбинация обладает не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью.

Заключение

Таким образом, полипрагмазия — наиболее типичный подход к лечению пациентов с вестибулярными расстройствами. При этом на длительное время назначаются

препараты, неэффективные при головокружении. Результаты многих исследований, с одной стороны, еще раз подтверждают широкую распространенность вестибулярных расстройств, встречающихся среди проходящих на прием к врачу пациентов, а с другой — убеждают в необходимости дальнейшей пропаганды знаний по диагностике и лечению головокружений среди врачей-интернистов.

Литература

1. Горностаева Г.В., Варакин Ю.Я., Прокопович М.Е. и др. Эпидемиология, клиника и лечение бетасерком головокружения при начальных и обратимых формах цереброваскулярной патологии // Журн. неврол. и психиат. — 2005. — № 9. — С. 14-17.
2. Шмидт Е.В. Сосудистые заболевания нервной системы. — М.: Медицина, 1975.
3. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Журн. кардиология. — 2002. — № 5. — С. 92-95.
4. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врачей. — М.: Медицинская книга, 2004. — 456 с.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия мозга. — М., 2001. — 400 с.
6. Дамулин И.В., Брызжыхина В.Г., Яхно Н.И. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Клинико-нейропсихологическое и МРТ сопоставление // Неврол. журн. — 2004. — № 4. — С. 13-8.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л. Шевченко. — М.: Гэотар-Мед, 2004. — С. 12-13.
8. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Артериальная гипертензия и профилактика цереброваскулярных заболеваний. Позиция невролога // Атмосфера. Нервные болезни. — 2004. — № 4. — С. 2-8.
9. Кадьков А.С., Шапаронова Н.В. Лечение и профилактика сосудистых заболеваний головного мозга // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7. — № 2. — С. 147-153.
10. Левин О.С., Сагова М.М., Голубева Л.В. Факторы, влияющие на факторы жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренным когнитивным расстройством // Рос. мед. журн. — 2006. — № 2.
11. Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. и соавт. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией // Клиническая медицина. — 2000. — № 6. — С. 11-15.
12. Bogousslavsky J. The global stroke initiative, setting the context with the International Stroke Society // J Neurol Sciences. — 2005. — Vol. 238 (Suppl 1.1.1S). — P. 166.
13. Court J.A., Perry E.K., Kalaria R.N. Neurotransmitter changes in vascular dementia. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia (London. Martin Dunitz). — 2004. — P. 133-152.
14. Андреева Г.Ф., Марцевич С.Ю., Горбунов В.М. и др. Оценка воздействия комбинации бетагистина дигидрохлорида с антигипертензивными препаратами на качество жизни и неврологический статус больных со стабильной артериальной гипертензией, сопровождающейся головокружением // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2005. — № 2. — С. 20-24.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Хирургическая профилактика инсультов у пациентов с хроническими заболеваниями почек

В журнале Американского нефрологического общества были опубликованы результаты исследования о высокой эффективности применения хирургической профилактики инсульта у пациентов с хроническими заболеваниями почек.

Как известно, при наличии атеросклеротического процесса на каротидных артериях необходимо рассмотреть вопрос о проведении хирургического профилактического лечения (каротидной эндартерэктомии). Но часто врачи и пациенты настороженно подходят к проведению данных оперативных вмешательств, учитывая возможный риск возникновения серьезных осложнений. Ученые Amit Garg и Anna Mathew (Центр исследования здоровья Лаусона и Университет западного

Онтарио) проанализировали результаты исследования North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). Данные, полученные при наблюдении 524 больных с хроническими заболеваниями почек, сравнивались с результатами 966 пациентов с нормальной функцией почек. При этом было обнаружено, что у пациентов с легкой и умеренной выраженностью патологии почек, перенесших каротидную эндартерэктомию, значительно снижался риск возникновения инсульта (за 2 года наблюдения снижался на 82%), при этом риск смерти не увеличивался.

www.jasn.asnjournals.org

Тенектеплаза в лечении острого инфаркта миокарда

Тенектеплаза (tPA) представляет собой генетически модифицированный вариант молекулы альтеплазы. Три различные мутации обуславливают более длительный период полураспада в плазме крови, резистентность к ингибитору тканевого активатора пламиногена-1 (ИТАП-1) и повышенную тромболитическую способность в отношении богатых тромбоцитами тромбов. Среди доступных в клинической практике препаратов t-PA является наиболее фибринспецифической молекулой и может вводиться в виде однократной внутривенной болюсной инъекции. Эффективность применения tPA подкрепляется данными ряда крупных клинических исследований, в которых в целом приняли участие более 27 тыс. человек с инфарктом миокарда (ИМ). Тенектеплаза – более сильнодействующий препарат в сравнении с альтеплазой у пациентов, у которых симптомы длятся ≥ 4 часов. Кроме того, tPA существенно уменьшает частоту клинически значимых кровотечений и необходимость переливания крови. На сегодняшний день, по данным ряда небольших рандомизированных исследований и международных клинических реестров, прегоспитальный тромболизис (ТЛ) с применением tPA является такой же эффективной процедурой, как и первичная ангиопластика (ПАП). Эта информация является базисом для создания новых стратегий реперфузии при ИМ, основанных на применении tPA.

Тромболизис и первичная ангиопластика

ИМ с элевацией сегмента ST (STEMI) обусловлен разрывом атеросклеротической бляшки с последующим коронарным тромбозом. Наиболее действенной мерой

Преимущества ТЛ

1. Проведение ТЛ доступно в любом месте и в любое время.
2. Для большинства пациентов время до выполнения перкутанной интервенции (ПКИ) превышает 90 минут.
3. Нет убедительных данных о том, что ПКИ снижает летальность в большей мере, чем ТЛ, особенно догоспитальный.
4. Эффективность ТЛ можно улучшить вспомогательными средствами, такими как клопидогрель и эноксапарин.

в отношении улучшения кратко- и долгосрочного прогноза при STEMI является быстрая реканализация, достигаемая с помощью ТЛ или ПАП. В современных американских и европейских рекомендациях ПАП считается предпочтительной методикой, которая позволяет добиться реканализации в большем проценте случаев, предупредить повторное инфарктирование и улучшить выживаемость в целом. Тем не менее, многочисленные концептуальные и практические спорные моменты ставят под вопрос предполагаемую «предпочтительность» ПАП.

Ни в одном крупном клиническом исследовании не доказано утверждение о том, что при ПАП уменьшается летальность. Данное мнение основывается на анализе 23 небольших трайлов, среди которых только в 2 приняли участие более 1 тыс. пациентов. Более того, при сравнении результатов лечения с использованием ускоренной инфузии альтеплазы это преимущество не было достоверным. В ходе таких небольших метаанализов часто получают некорректные результаты (например, оценка эффектов нитратов и магнезии при ИМ, ингибиторов рецепторов ангиотензина II для предупреждения фибрилляции предсердий, применение аспирина для профилактики эклампсии).

Согласно данным реестров, часто отмечаемое снижение летальности при выполнении ПАП обусловлено несостоятельностью статистических методов и тем, что в группу ПКИ включаются лица, которым выполняется интервенция, при этом не включаются те пациенты, которым только предполагалось ее проведение.

В настоящее время лишь 25% американских клиник способны обеспечивать проведение ПАП, при этом большинство больных переводят в эти клиники для выполнения интервенции. Вследствие этого примерно лишь 4% пациентам проводят первичную ПКИ в течение 90 минут после первого контакта с врачом. Попытки изменить эту ситуацию потребовали огромных усилий, однако незначительно повлияли на летальность.

Догоспитальный тромболизис

Догоспитальный ТЛ может проводиться где угодно, и в этом отношении данный метод, согласно результатам исследования САРТИМ, является конкурентным по сравнению с ПАП. В рекомендациях Американского общества кардиологов/Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) указывается на необходимость проведения

¹ Dipartimento Cardiovascolare, Università di Bologna, Italy.

электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях на месте происшествия и выполнение догоспитального ТЛ в ближайшие 30 минут. Считается, что проведение ПАП в кратчайшие сроки после STEMI более эффективно, чем ТЛ, но это преимущество перестает быть актуальным уже через 90 минут после первого контакта с медперсоналом. В частности, это касается пациентов молодого возраста с обширным ИМ, у которых ТЛ и ПАП одинаково эффективны уже через 45 минут. Таким образом, понимая важность временного фактора, считается, что максимальной эффективности можно достичь при лечении наибольшего возможного числа пациентов в первые 3 часа с момента появления симптомов независимо от того, применяется ПАП или ТЛ. На сегодняшний день при условии эффективной организации можно добиться проведения догоспитального ТЛ у 50-60% пациентов со STEMI.

Эффективность ТЛ можно повысить с помощью ранней инициации терапии клопидогрелем или энوكсаприном, в идеале – на догоспитальном этапе.

Фармакологические свойства tPA

Тенектеплаза представляет собой молекулу альтеплазы с тремя точечными мутациями и имеет молекулярную массу 65 тыс. кД. Замена Thr на Lys и мутация последовательности Lys-His-Arg-Arg в Ala-Ala-Ala-Ala обуславливает повышение $T_{1/2}$ и устойчивость к ИТАП-1. Субституция Asp на Gln приводит к 8-кратному уменьшению клиренса и 200-кратному повышению устойчивости к ИТАП-1.

По сравнению с другими веществами, применяемыми в клинической практике, tPA имеет наиболее высокую специфичность к фибрину и наилучшим образом с ним связывается. В свою очередь фибриноспецифичность способствует уменьшению склонности к значимым экстрацеребральным кровотечениям, потому как литическая активность ограничена плазмином на поверхности фибрина. Таким образом, не происходит распад фибриногена, факторов 5, 8 и α_2 -антиплазмина. Изменение пространственной структуры (конформации) молекулы tPA обуславливает уменьшение ее элиминации и повышение $T_{1/2}$ ($\alpha T_{1/2}$ 11-20 минут, $\beta T_{1/2}$ 41-138 минут). В отличие от альтеплазы, нитраты не влияют на уровень tPA. Более того, по сравнению с альтеплазой ИТАП-1 в 80 раз меньше ингибирует tPA.

Описанные свойства весьма примечательны в свете лечения STEMI: препарат допустимо вводить внутривенно болюсно однократно, при этом не происходит его инактивации в зоне богатого тромбоцитами коронарного тромба. Кроме того, по сравнению с альтеплазой tPA имеет более выраженные антитромбоцитарные свойства как *in vivo*, так и *in vitro*. В эксперименте тромболитическая активность tPA оказалась в 3 раза выше, чем у альтеплазы.

Клиническое применение tPA при остром ИМ

Первый опыт применения tPA в разных дозах получен в ходе исследования TIMI-10A, где было показано дозозависимое увеличение кровотока (степень TIMI-3) в диапазоне 5-50 мг.

В результате пилотного исследования TIMI-10B 886 пациентам в возрасте 18-80 лет внутривенно болюсно вводили tPA в дозах 30, 40 и 50 мг соответственно, что позволило на 90-й минуте добиться степени TIMI-3 коронарного кровотока у 55, 63 и 66% больных.

Безопасность tPA при STEMI оценивали в трайле ASSENT-1, в ходе которого 3 235 пациентам вводили препарат болюсно в дозах 30, 40 и 50 мг. В целом, через 30 дней инсульт имел место у 1,5% больных, внутримозговое кровоизлияние (ВМК) – у 0,8%, отличий между группами не отмечалось. Кровотечения, требующие переливания крови, имели место у 1,4% пациентов группы tPA и у 7% – группы альтеплазы. Данные исследований TIMI-10B и ASSENT-1 позволили прийти к важному выводу о необходимости снижения дозы гепарина при его сочетанном применении с tPA для снижения риска развития ВМК.

Выживаемость пациентов при использовании tPA оценивали в крупном мультицентровом трайле ASSENT-2 путем сравнения соответствующих показателей, полученных при использовании альтеплазы. В испытании приняли участие 16 949 пациентов, которым в течение 6 часов после развития симптомов STEMI вводили tPA в дозе 30 мг (при массе тела < 60 кг), 35 мг (60-70 кг), 40 мг (70-80 кг), 45 мг (80-90 кг) и 50 мг (> 90 кг) либо комбинацию альтеплаза + аспирин + нефракционированный гепарин (НФГ) в сниженной дозе. Летальность от всех причин являлась первичной конечной точкой. В группах tPA и альтеплазы не было отмечено различий показателя летальности (6,18 и 6,15% соответственно) и частоты инсультов, включая ВМК (0,93 и 0,94%). Более того, в группе tPA реже встречались нецеребральные (26,43 и 28,95%) и массивные (4,68 и 5,49%) кровотечения. Наблюдалась тенденция к снижению частоты ВМК в группе высокого риска (женщины старше 75 лет с массой тела < 67 кг) – 1,14 и 3,02%. В целом, результаты ASSENT-2 были приняты по всем основным субклассам, включая те, что имели отношение к возрасту, полу, локализации, классу по T. Killip и диабетическому статусу. Любопытно, что летальность была существенно ниже среди пациентов, которым tPA вводили более чем через 4 часа после появления первых симптомов (7 и 9,2%). Это обусловлено фибриноспецифичностью, ввиду чего tPA хорошо растворяет «старые» коронарные тромбы – клиническая иллюстрация улучшенных фармакологических свойств.

Среди других внутригоспитальных исходов в группе tPA реже встречалась сердечная недостаточность (Killip > 16,1 и 7,0% в группе альтеплазы).

Таким образом, согласно данным ASSENT-2, однократное болюсное введение tPA эквивалентно комплексному ускоренному введению альтеплазы по всем основным показателям и более того, имеет преимущество, снижая частоту значимых кровотечений.

Комбинированное применение tPA

Возможности повышения эффективности терапии tPA при помощи ряда вспомогательных препаратов изучались в трайлах ASSENT-3 и ENTIRE-TIMI 23. В ASSENT-3 приняли участие 6 095 пациентов со STEMI, которые в течение 6 часов после появления симптомов получали либо tPA + НФГ, либо tPA + энноксаприн или в половинной дозировке tPA + НФГ и абциксимаб (ингибитор GP2B-3A). По сравнению с терапией НФГ, пациенты, получавшие энноксаприн и комбинацию НФГ + абциксимаб, реже достигали первичных конечных точек (летальные исходы в течение 30 дней, внутригоспитальный повторный инфаркт или рефрактерная ишемия) – 15,4, 11,4 и 11,1% соответственно.

Когда принимали во внимание внутригоспитальные ВМК и значимые кровотечения (конечная точка «эффективность + безопасность»), то опять же показатели были лучше в группе эноксапарина и НФГ + абциксимаб (17, 13,7 и 14,2% соответственно). Среди пациентов, получавших абциксимаб, частота тромбоцитопении была выше, чем в других группах. Кроме того, такое лечение было дороже.

Подобные результаты получены и в ходе исследования ENTIRE-TIMI 23. Дизайн аналогичен таковому в трайле ASSENT-3 с той разницей, что была выделена еще одна группа пациентов, получавших эноксапарин + абциксимаб + половинную дозу tPA. В целом, применение tPA и эноксапарина по сравнению с НФГ приводило к снижению частоты летальных исходов и ИМ к 30-му дню (4,4 и 15,9%). Абциксимаб не уменьшал в большей степени данный показатель, напротив, среди пациентов этой группы чаще встречались значимые кровотечения (5,2 по сравнению с 2,4% при использовании НФГ и 8,5 против 1,9% при использовании эноксапарина). Согласно данным трайла INTEGRITI, повышалась частота значимых кровотечений и при назначении комбинации tPA + эптифибатид. Таким образом, основываясь на данных исследований GUSTO-V, ASSENT-3, ENTIRE-TIMI 23 и INTEGRITI, не рекомендуется сочетать ингибиторы GP2B-3A с тромболитиками.

В заключение следует отметить, что в трайлах ASSENT-3 и ENTIRE-TIMI 23 показано, что вполне применимы более простые терапевтические режимы, например сочетанное болюсное введение tPA и низкомолекулярного гепарина (НМГ).

Этот новый терапевтический режим был опробован в догоспитальной фазе исследования ASSENT-3-PLUS, в котором приняли участие 1 639 пациентов со STEMI, подтвержденным ЭКГ на месте происшествия. Затем пациентам случайным образом назначали tPA в комбинации с эноксапарином или НМГ. Примечательно, что 53% пациентов имели возможность получить терапию в течение 2 часов от появления симптомов, что намного больше, чем в других подобных трайлах. Отмечалась тенденция к снижению летальности к 30-му дню в группе эноксапарина, частоты повторных ИМ и рефрактерной ишемии (14,2 и 17,4% соответственно), но не было существенных отличий при сравнении конечных точек «эффективность + безопасность», включая ВМК и значимые кровотечения (18,3 и 20,3%). В группе эноксапарина частота повторных инфарктов была ниже (3,5 и 5,8%), но чаще встречались инсульт (2,9 и 1,3%) и ВМК (2,2 и 0,97%), при этом частота ВМК была выше среди лиц старше 75 лет.

В результате анализа данных исследований ASSENT-3 и ASSENT-3-PLUS было показано, что в целом комбинация tPA + эноксапарин является более эффективной, чем tPA + НФГ, при которой пациенты реже достигают первичных конечных точек (16 и 12,2% соответственно) и конечных точек «эффективность + безопасность» (18 и 15%). Кроме того, среди 1 049 пациентов, которым была необходима неотложная реваскуляризация, благоприятное влияние эноксапарина было еще более выраженным по сравнению с НМГ (15,4 и 10,1%). Незначительное повышение частоты инсультов в группе эноксапарина в основном было обусловлено большей частотой ВМК среди женщин старше 75 лет.

Принимая во внимание описанные наблюдения, в исследовании EXTRACT-TIMI 25 женщинам старше 75 лет

стартовую внутривенную болюсную дозу эноксапарина не вводили, а поддерживающую – уменьшили на 25%.

Роль рутинного применения коронарной ангиопластики (так называемой облегченной) непосредственно после терапии tPA изучалась в трайле CAPITALAMI. В этом исследовании приняли участие 170 пациентов со STEMI группы высокого риска, которым вводили tPA и сразу после этого – реваскуляризацию в виде ПКИ либо вели консервативно. Первичную конечную точку составляли следующие события: летальный исход, повторный инфаркт, рецидивирующая нестабильная ишемия или инсульт в течение 6 месяцев. Среднее время от появления симптомов до введения tPA составило 120 минут, а до баллонной дилатации – 204 минуты. В целом, при выполнении ПКИ удалось добиться уменьшения частоты достижения первичной конечной точки с 24,4 до 11,6%, что во многом обусловлено снижением частоты нестабильной ишемии. Не было выявлено отличий в частоте летальных исходов, реинфарктов, инсультов или значимых кровотечений.

Эти обнадеживающие результаты стали поводом для планирования более крупного исследования ASSENT-4 PCI, которое было разработано таким образом, чтобы выяснить, улучшает ли прогноз применение tPA у пациентов, у которых проведение ПКИ ожидается через 1–3 часа. Первичной конечной точкой были следующие события: летальный исход, сердечная недостаточность или шок в течение 90 дней. В исследовании приняли участие 1 667 пациентов вместо запланированных 4 тыс., поскольку оно было преждевременно завершено ввиду повышенной внутригоспитальной летальности в группе, где tPA сочетали с ПКИ (6 против 3%). Среднее время от введения tPA до ангиопластики составило 104 минуты. До проведения ангиопластики кровотоков на уровне TIMI-3 был достигнут у 43% пациентов, которым ввели tPA, и у 15% – контрольной группы. Частота достижения первичной конечной точки к 90-му дню оказалась выше в группе сочетанных интервенций (19 против 13%) наряду с частотой инсульта (1,8 против 0%). Такие разочаровывающие результаты были ретроспективно объяснены предполагаемыми протромботическими эффектами тромболитической терапии и, что более убедительно, риском кровоизлияния внутрь бляшки во время надувания баллона, потому что в первые часы после ТЛ она находится в литическом состоянии. Ретроспективно применение tPA приводило к снижению риска летального исхода в течение 90 дней, если рандомизация происходила в отделении неотложной помощи (относительный риск 0,74) и его значительному увеличению при рандомизации в центрах, где есть возможность выполнения ПКИ (1,62). Эти наблюдения вызывают много вопросов относительно методологии ASSENT-4 PCI, ведь 45% пациентов были включены в исследование в клиниках, где есть возможность выполнения ПКИ. Поэтому такой дизайн неуместен для определения лучшей стратегии лечения пациентов на ранних этапах, в частности догоспитальном.

Более подходящим для оценки роли tPA как метода, сочетаемого с ПКИ, является исследование WEST, в котором приняли участие 304 пациента. Все они получали эноксапарин и аспирин и были случайно распределены на группы: пациентам первой вводили только tPA, пациентам второй – вводили tPA и проводили ПКИ в течение последующих 24 часов, включая urgentные ПКИ при неудачной реперфузии, третьей группе выполняли первичную ПКИ.

Время от появления симптомов до рандомизации составило 113, 130 и 176 минут соответственно. Между группами не было отличий в частоте летальных исходов, реинфарктов, рефрактерных ишемий, сердечной недостаточности, кардиогенного шока или значимых вентрикулярных аритмий (25, 24 и 23% соответственно). Среди пациентов, которым вводили tPA, чаще встречалась комбинированная конечная точка повторный ИМ/смерть, но не летальный исход сам по себе.

Таким образом, результаты исследования WEST подтверждают данные CAPTIM. При быстрой транспортировке или на догоспитальном этапе tPA является конкурентным методом с первичной ПКИ и представляет собой простое и эффективное лечение, особенно в случаях, если предполагается проведение ПКИ у пациента с рецидивирующей ишемией или при высоком клиническом риске.

Применение tPA с последующей рутинной ПКИ (в течение 3-12 часов, обозначается как «фармакоинвазивный подход») сравнивалось с первичной ПКИ в исследовании GRACIA-2. Дизайн этого трайла был разработан по типу «не менее эффективно чем...» (non-inferiority trial) таким образом, чтобы оценить, является ли литическая стратегия рациональной для пациентов со STEMI независимо от географических или логистических барьеров по сравнению с первичной ПКИ. Первичной конечной точкой были следующие события: эпикардиальная и миокардиальная реперфузия, распространенность повреждения левого желудочка (ЛЖ), которая оценивалась в зависимости от размера инфаркта и функции ЛЖ. Полное разрешение сегмента ST на ЭКГ чаще наблюдалось в группе tPA (61 и 43%), подразумевающая улучшенную миокардиальную перфузию (оценивалась по шкале TIMI Myocardial Perfusion на 60-й минуте). Размер инфарктирования и фракция выброса ЛЖ были одинаковы в обеих группах.

Таким образом, данные WEST подтверждаются результатами GRACIA-2, а это означает, что эффективность tPA (с неотложной/рутинной ПКИ) сравнима с первичной ПКИ. Данные, полученные в ходе GRACIA-2 и ASSENT-4 PCI, имеют большее значение для патофизиологии и клинической практики: для получения хороших результатов рутинная ПКИ после введения tPA должна проводиться через 3-12 часов.

Выводы

Данные о лечении ИМ tPA хорошо обоснованы доказательно. Более 27 тыс. пациентов принимали участие в ряде исследований в разных странах мира, изучались самые разные аспекты (стратегии реперфузии, другие тромболитические препараты, комбинированные методы и особенности ведения пациентов после инъекции и др.).

Так, Американская коллегия торакальных врачей (American College of Chest Physicians, ACCP) рекомендует tPA как препарат для лечения STEMI в течение 12 часов после появления симптомов (класс I, уровень доказательности A).

Существует ряд причин, в связи с которыми следует предпочитать лечение tPA при STEMI: простой способ введения является доступным на догоспитальном этапе (класс I, уровень доказательности A), высокая тромболитическая активность при сниженном риске значимых кровотечений и действительно конкурентные результаты по сравнению с первичной ПКИ при проведении ТЛ в первые 3 часа после появления симптомов.

Почему следует использовать tPA у пациентов со STEMI?

1. Тенектеплаза имеет наивысшую фибриноспецифичность среди доступных на сегодня препаратов.
2. Применяется в виде однократной болюсной инъекции в течение 5-10 секунд.
3. Лечение tPA имеет такую же эффективность, как и ускоренное введение альтеплазы, но при этом частота кровотечений меньше.
4. Догоспитальный ТЛ tPA (с неотложной/рутинной ПКИ) сравним с первичной ПКИ.

Действительно, в настоящее время tPA принята во многих догоспитальных протоколах реперфузии, таких как Vienna STEMI Registry, The Mayo Clinic STEMI Protocol и The French FAST-MI Registry.

Таким образом, системе здравоохранения предлагается современная «фибринолитическая стратегия», основанная на tPA, которая поможет решить серьезные проблемы логистики, связанные с утопичным и повсеместным желанием проводить первичную ПКИ.

Догоспитальный ТЛ tPA — реальная возможность провести своевременную реперфузию наибольшему числу пациентов.

Как применять tPA у пациентов со STEMI?

1. Болюсная внутривенная инъекция в течение 5-10 секунд.
2. Дозирование: 30 мг при массе тела < 60 кг, 35 мг (60-70 кг), 40 мг (70-80 кг), 45 мг (80-90 кг), 50 мг (> 90 кг).
3. Вспомогательная антиагрегантная терапия: аспирин в дозе 75 мг/день (хотя бы 28 дней, если не выполнялось стентирование, и год — если установлен покрытый стент); клопидогрель в дозе 300 мг у пациентов в возрасте ≤ 75 лет или если установлен стент.
4. НФГ: внутривенно болюсно в дозе 60 ЕД/кг (максимально — 4 тыс. ЕД); в виде инфузии по 12 ЕД/ч/кг (максимально — 1 тыс. ЕД/ч); целевое частичное тромбопластиновое время — 1,5-2. Длительность лечения — минимум 48 часов.
5. Эноксапарин (только при уровне креатина сыворотки < 2,5 мг/дл у мужчин и < 2 мг/дл у женщин): у пациентов в возрасте < 75 — внутривенно болюсно по 30 мг и подкожно в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов; у пациентов в возрасте ≥ 75 лет — внутривенно не вводится, подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 часов. Если клиренс креатина < 30 мл/мин, то подкожную инъекцию выполняют каждые 24 часа. Длительность лечения — до 8 дней.
6. У пациентов, которым проводят ПКИ: если получают НФГ — добавочные введения при необходимости; если < 8 часов назад подкожно вводился эноксапарин, то другие антикоагулянты не добавляют, но если прошло 8-12 часов, то внутривенно болюсно вводят еще 0,3 мг/кг.

Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале *Vascular Health and Risk Management*, 2009, Vol. 5, P. 249-256.
Перевод подготовил К. Кремец.

Ведение и медикаментозное лечение пациентов с кардиальными проявлениями артериальной гипертензии

Обновленные клинические стандарты базы Medscape, август 2009

Длительное и неконтролируемое повышение артериального давления (АД) может привести к разнообразным изменениям в структуре миокарда, коронарных сосудов (КС) и в системе проводимости миокарда. Эти изменения в свою очередь могут быть связаны с развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), заболеванием КС, системы проводимости, систолической и диастолической дисфункции миокарда, которые проявляются в виде стенокардии или инфаркта миокарда (ИМ), аритмий сердца (АС), застойной сердечной недостаточности (СН). Поэтому общий термин «гипертензивная болезнь сердца» (ГБС) применяется для таких кардиальных заболеваний, как ГЛЖ, заболевание КС, АС, застойная СН, которые вызваны прямым или косвенным воздействием АГ. Хотя эти заболевания в основном развиваются в ответ на постоянно повышенное АД, периодическое и резкое его повышение может также приводить к обострению основного заболевания, связанного с хронической артериальной гипертензией (АГ).

Патофизиология

Патофизиология ГБС – это сложное взаимодействие разных гемодинамических, структурных, нейроэндокринных и молекулярных факторов. С одной стороны, они играют значительную роль в развитии АГ и ее осложнений, с другой – повышенное АД может их регулировать и приводить к патологическим изменениям в структуре миокарда и функции прямо (увеличение постнагрузки) или косвенно (сопутствующие нейрогормональные и сосудистые изменения). Суточное и ночное АД повышено и очень тесно связано с различными заболеваниями сердца.

Гипертрофия левого желудочка

У 15-20% пациентов с АГ развивается ГЛЖ, при этом риск увеличивается в два раза при наличии ожирения. Распространенность ГЛЖ определялась на основании наличия изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), однако это нечувствительный критерий при наличии АГ, поэтому показатель может варьировать. Но в исследованиях была показана прямая взаимосвязь между уровнем и продолжительностью повышенного АД и ГЛЖ.

ГЛЖ – увеличение массы левого желудочка, которое возникает вследствие ответа миоцитов на различные стимулы, возникающие при повышенном АД. Гипертрофия миоцитов может развиваться как компенсаторный ответ на увеличение постнагрузки. Механические и нейрогормональные стимулы, сопровождающие АГ, приводят к активации роста клеток миокарда, экспрессии генов (некоторые из них происходят еще в кардиомиоцитах плода) и, следовательно, к ГЛЖ. Дополнительно активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) путем воздействия ангиотензина II на рецепторы ангиотензина I приводит к росту интерстиция и компонентов клеточного матрикса. Таким образом, развитие ГЛЖ характеризуется гипертрофией миоцитов и неравным соотношением между количеством миоцитов и интерстициальных клеток в структуре миокарда.

Описаны разные модели ремоделирования ЛЖ: концентрическое ремоделирование ЛЖ, концентрическая ГЛЖ и эксцентрическая ГЛЖ. Концентрическая ГЛЖ проявляется увеличением толщины и массы ЛЖ с повышением диастолического АД (ДАД) и объема ЛЖ, которая в основном наблюдается среди пациентов с АГ и является неблагоприятным прогностическим признаком по сравнению с эксцентрической ГЛЖ, при которой толщина ЛЖ увеличена только в некоторых местах, например в перегородке. Изначально ГЛЖ является защитным механизмом в ответ на повышение нагрузки на миокард для того, чтобы поддерживать адекватный уровень сердечного выброса (СВ), далее она ведет к развитию диастолической, а затем систолической дисфункции миокарда.

Повреждения левого предсердия

Структурные и функциональные изменения в левом предсердии (ЛП) часто остаются незамеченными у пациентов с АГ. Увеличение постнагрузки приводит к повышению конечного ДАД в ЛЖ, вследствие чего возникает повреждение ЛП, увеличение его размеров и толщины при отсутствии заболеваний клапанов сердца или систолической дисфункции часто свидетельствует о хроническом течении ГБС и может коррелировать с тяжестью диастолической дисфункции ЛЖ.

¹ Clinical Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Section of Cardiology, Wright State University School of Medicine.

² Staff Physician, Department of Pathology, University of Missouri at Kansas City.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

В дополнение к этим структурным изменениям у таких пациентов существует предрасположенность к развитию фибрилляции предсердий (ФП), которая при наличии диастолической дисфункции может ускорить развитие СН.

Заболевания клапанов сердца

Хотя заболевания клапанов сердца не вызывают развитие ГБС, хроническое и резкое повышение АД может привести к дилатации корня аорты и вследствие этого – к значительной аортальной недостаточности. У пациентов с неконтролируемой АГ часто обнаруживается гемодинамически незначимая аортальная недостаточность. Резкий подъем АД может увеличить степень аортальной недостаточности, но затем вернуться к изначальному значению при условии контроля давления. При АГ также возможно ускорение процесса склероза аорты и развитие митральной недостаточности (регургитации).

Сердечная недостаточность

СН – это частое осложнение при постоянно повышенном АД. Не всегда наличие СН связывают с ГБС, частично вследствие того, что при развитии СН ЛЖ не в состоянии поддерживать высокое АД, тем самым скрывая ее этиологию. Распространенность бессимптомной диастолической дисфункции у пациентов с ГБС и без ГЛЖ может достигать 33%. Постоянно повышенная постнагрузка и ГЛЖ неблагоприятно влияет на фазу ранней активной релаксации и фазу позднего расслабления диастолы желудочка.

Диастолическая дисфункция часто встречается у пациентов с ГБС. Она часто, но не постоянно, сопровождается ГЛЖ. Кроме увеличения постнагрузки, развитию диастолической дисфункции могут способствовать следующие факторы: сосуществующее заболевание КС, возраст, систолическая дисфункция, структурные нарушения (фиброз, ГЛЖ). Затем развивается бессимптомная систолическая дисфункция. Далее ГЛЖ не в состоянии компенсировать увеличивающийся СВ при повышенном АД и полость ЛЖ начинает увеличиваться, чтобы поддерживать определенный объем СВ. Когда болезнь достигает своей конечной стадии, систолическая функция ЛЖ продолжает ослабевать. Это приводит к дальнейшей активации нейрогуморальной и ренин-ангиотензиновой систем, что в свою очередь обуславливает задержку соли и воды в организме, увеличение периферической вазоконстрикции, дальнейшее поражение уже скомпрометированного ЛЖ и к развитию систолической дисфункции.

Апоптоз (запрограммированная смерть клеток), который стимулируется гипертрофией миоцитов и несоответствием между активаторами и ингибиторами, играет огромную роль в переходе от стадии компенсации к стадии декомпенсации. У пациента могут появиться симптомы в течении бессимптомной стадии систолической или диастолической дисфункции ЛЖ вследствие изменений, которые возникли под действием постнагрузки, или других повреждений миокарда (ишемия, ИМ). Внезапное повышение АД может привести к развитию острого отека легких без серьезного изменения фракции выброса (ФВ) ЛЖ. В целом,

развитие бессимптомной и симптомной дилатации ЛЖ предвещает быстрое ухудшение общего состояния и увеличение риска смерти. Как результат утолщения перегородки и дисфункции ЛЖ возникает увеличение толщины стенки правого желудочка и диастолической дисфункции.

Ишемия миокарда

Распространенность стенокардии среди пациентов с ГБС очень высока. АГ – установленный фактор риска развития заболевания КС, увеличивая его в два раза. Развитие ишемии у пациентов с ГБС является многофакторным.

У пациентов с ГБС стенокардия может возникать при отсутствии заболевания эпикардиальных КС. Вторичное увеличение постнагрузки при ГБС ведет к увеличению напряжения стенки ЛЖ и трансмурального давления, ухудшая коронарный кровоток во время диастолы. Также у пациентов с ГБС скомпрометировано микроциркуляторное русло, которое не в состоянии компенсировать увеличенные метаболические потребности.

Развитие и прогрессирование атеросклероза – причина заболевания КС – усиливается в артериях, которые подвергаются влиянию постоянно повышенного АД. Напряжение сдвига, связанное с ГБС, и дисфункция эндотелия приводят к нарушению образования и высвобождения потенциального вазодилататора – окиси азота. Снижение уровня окиси азота стимулирует развитие и прогрессирование атеросклероза и образование бляшек, морфологические особенности которых идентичны таковым у пациентов без ГБС.

Аритмии сердца

У пациентов с ГБС часто отмечаются аритмии: ФП, преждевременные сокращения стенок желудочка, желудочковая тахикардия.

Риск развития внезапной смерти повышается. Различные механизмы играют свою роль в патогенезе аритмий, в том числе измененная структура клеток и метаболизм, неоднородность миокарда, плохая перфузия, фиброз миокарда, флуктуация при постнагрузке. Все эти факторы могут увеличить риск развития желудочковой тахикардии.

ФП (пароксизмальная, хроническая рецидивирующая и хроническая постоянная) часто встречается у пациентов с ГБС. Фактически повышенное АД является обычной причиной ФП в Западном полушарии, что подтверждается результатами некоторых исследований, в которых было показано, что у 50% пациентов с ФП обнаруживается АГ. Но точная этиология их неизвестна. К возможным факторам, которые вызывают ФП, были отнесены нарушения структуры ЛП, сопутствующее заболевание КС, ГЛЖ. Развитие ФП может декомпенсировать систолическую и диастолическую дисфункцию вследствие потери атриального (предсердного) удара. Это повышает риск развития тромбоэмболических осложнений, в том числе и инсульта.

Преждевременные желудочковые сокращения, желудочковые аритмии и внезапная смерть часто встречаются у пациентов с ГЛЖ, чем без нее. Этиология этих аритмий связана с наличием заболевания КС и фиброза миокарда.

Смертность/заболеваемость

Уровень смертности и заболеваемости ГБС значительно выше в общей популяции и зависит от специфической сердечной патологии. Согласно полученным данным, можно предположить, что увеличение уровня смертности и заболеваемости больше связано с повышением пульсового давления, чем ДАД и систолического АД (САД).

Развитие ГЛЖ значительно повышает уровень смертности от сердечно-сосудистой патологии. Повышение риска развития сердечно-сосудистых событий с ГЛЖ зависит от их типа. Концентрическая ГЛЖ представляет собой наибольший риск: более 30% за 10-летний период в одном исследовании в сравнении с эксцентрической ГЛЖ (15%) и без ГЛЖ (9%). Степень ГЛЖ, которая измеряется по индексу массы ЛЖ (ИМЛЖ), также связана с уровнем сердечно-сосудистой смертности (относительный риск у мужчин – 1,73, у женщин – 2,12) при каждом повышении ИМЛЖ на 50 г/м² в течение 4 лет. Наличие ГЛЖ в два раза повышает относительный риск смерти у пациентов с заболеванием коронарных сосудов и в 4 раза у пациентов без него.

Исследования также показали увеличение риска развития внезапной смерти у пациентов с ГЛЖ. При использовании некоторых антигипертензивных средств было продемонстрировано снижение ИМЛЖ. Согласно ограниченному неподтвержденным данным, ученые предполагают, что снижение ГЛЖ уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий.

Диастолическая дисфункция ЛЖ

У пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ прогноз неблагоприятен и отягощается наличием заболевания КС. Y. Liao et al. в своей работе отмечают, что уровень выживаемости в течение 3 месяцев, 1 года и 5 лет у пациентов с СН вследствие диастолической дисфункции составил 86, 76 и 46% соответственно. Burke A.P. et al. определили, что уровень сердечно-сосудистой смертности в течение 7 лет достиг 50% у пациентов с СН вследствие диастолической дисфункции и сопутствующего заболевания КС (у некоторых также была выявлена АГ). Даже у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией вследствие ГБС риск развития смерти и сердечно-сосудистых событий значительно увеличился частично в связи с повышением АД в легочной артерии. Диастолическая дисфункция и симптомы СН, которые с ней связаны, уменьшаются при снижении АД и ГЛЖ. Имеет ли это лечение влияние на уровень смертности, пока неизвестно.

Согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца, уровень смертности от СН вследствие систолической дисфункции очень высокий и зависит от выраженности симптомов. Уровень смертности в течение 5 лет у пациентов с СН вследствие систолической дисфункции достигает 20%, в то время как уровень смертности в течение 2 лет у больных СН IV класса достиг 50%. При использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и β-блокаторов, которые улучшают функцию ЛЖ, уровень смертности уменьшается.

Клиническая картина

Симптомы ГБС зависят от продолжительности, тяжести и типа заболевания. Пациент может даже и не подозревать о наличии АГ, в связи с чем этот феномен получил название «тихий убийца».

Пациенты только с ГЛЖ жалоб не предъявляют, пока она не приводит к развитию диастолической дисфункции ЛЖ и СН.

Сердечная недостаточность

Несмотря на то что диастолическую и систолическую СН очень тяжело отличить, клиническая картина достаточно яркая. В частности, у пациентов с острым развитием симптомов СН и быстрым восстановлением после лечения возможно диагностировать изолированную диастолическую дисфункцию.

К симптомам СН относятся:

- одышка при физической нагрузке и в покое (I-IV класс согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца);
- ортопноэ;
- пароксизмальное ночное диспноэ;
- усталость (чаще встречается при систолической дисфункции);
- отек лодыжек и увеличение массы тела;
- боль в брюшной полости в связи с вторичным увеличением печени;
- снижение умственных способностей в острых случаях.

У пациентов также может наблюдаться острый отек легких вследствие внезапной декомпенсации систолической или диастолической дисфункции в связи с резким подъемом АД, нарушением диеты или ишемией миокарда. У пациентов может развиваться аритмия, особенно ФП, или симптомы СН.

Ишемия миокарда

Стенокардия – это частое осложнение ГБС, однако ее очень трудно отличить от стенокардии, вызванной другими причинами.

Типичным симптомом стенокардии является грудная боль в течение 15 минут (при ИМ – более 20 минут). Боль часто описывается как:

- чувство тяжести, давления, сжатия;
- с иррадиацией в шею, нижнюю челюсть, под лопатку или левую руку;
- вызывается эмоциональным или физическим стрессом;
- исчезает в покое или при приеме нитроглицерина сублингвально.

Также могут возникать атипичные симптомы без боли за грудиной, такие как: одышка при физической нагрузке, чрезмерная усталость (чаще всего наблюдается у женщин).

У пациентов может быть хроническая стабильная стенокардия или острый коронарный синдром (ОКС), в том числе и ИМ без элевации сегмента ST и острый ИМ с элевацией сегмента ST. Ишемические изменения на ЭКГ можно обнаружить у больных с гипертоническим кризом, у которых на коронарной ангиографии нет значительного атеросклероза КС.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

ОКС может сопровождаться надрывом атеросклеротической бляшки или выраженным повышением АД, которое приводит к резкому увеличению трансмурального давления без изменения стабильности бляшки.

Аритмии могут вызвать множество симптомов, в том числе — трепетание, полубморочное или обморочное состояние, присоединение стенокардии, СН, внезапную смерть, особенно с ФП при диастолической дисфункции.

Данные физикального обследования

Симптомы ГБС зависят от ее продолжительности и тяжести, а также от доминирующей сердечной патологии. На ранних стадиях заболевания можно не обнаружить никаких изменений при физическом обследовании или у пациента будут присутствовать классические признаки до проведения обследования. Кроме общих данных, свидетельствующих о наличии ГБС, при физическом обследовании могут обнаруживаться симптомы, которые указывают на этиологию АГ, например диспластическое ожирение и стрии при синдроме Кушинга, шум над почечной артерией при ее стенозе, изменения в брюшной полости при поликистозной болезни почек.

Пульс. На ранних стадиях заболевания в пределах нормальных значений (неизменен). Нерегулярный, если у пациента ФП. Наполнение нормальное. Снижено у пациентов с дисфункцией ЛЖ.

Частота сердечных сокращений (ЧСС):

- нормальная у пациентов с синусовым ритмом и при недекомпенсированной СН;
- учащенная у пациентов с СН и у пациентов с ФП и «быстрым ответом» желудочков.

АД. САД и ДАД повышены (> 140/90 мм рт. ст.). Среднее АД и пульсовое также повышены. АД на верхних конечностях может быть выше, чем на нижних у пациентов с коарктацией аорты. АД может быть нормальным при обследовании больного, если он принимает антигипертензивные средства или у него есть дисфункция ЛЖ или ЛЖ не в состоянии поддерживать СВ, характерный для АГ.

Разница в значениях АД на руках и ногах пациента свидетельствует о наличии коарктации аорты.

Вены. У пациентов с СН яремные вены могут быть расширены в зависимости от тяжести СН и других сочетанных повреждений.

Сердце. Верхушка: верхушечный толчок продолжительный и не смещен у пациентов без значительной систолической дисфункции ЛЖ, но с ГЛЖ. Может выслушиваться пресистолический шум S4. Далее с течением заболевания, когда значительная систолическая дисфункция ЛЖ начинает преобладать, верхушечный толчок может сместиться латеральнее вследствие дилатации ЛЖ.

Правый желудочек: подъем наблюдается при наличии СН и значительной легочной АГ.

Тоны сердца: S1 нормальный по интенсивности и характеру. S2 у верхней стеральной линии справа усиливается в связи с усилением аортального компонента (A2), также определяется обратное или парадоксальное расщепление тона II в связи с увеличением постнагрузки или блокадой левой ножки пучка Гиса. S4 часто ощутим и слышим, что говорит о наличии

плотного неподатливого желудочка вследствие постоянной перегрузки давлением и ГЛЖ. S3 изначально не определяется, но появляется при развитии СН (систолической или диастолической).

Шумы: раннее постепенное уменьшение интенсивности диастолического шума при аортальной недостаточности может определяться в парастеральной области слева, особенно при наличии резкого повышения АД. Этот шум может исчезнуть при контроле АД. Также можно выслушать ранний систолический шум при склерозе аорты. Пансистолический шум при митральной регургитации может определяться у пациентов с отягощенной СН или расширенным кольцом митрального клапана.

Органы грудной клетки. При обследовании органов грудной клетки возможно обнаружение признаков застоя в легких (хрипы, ослабление дыхания, тупость при перкуссии в связи с плевральным выпотом).

Органы брюшной полости. При осмотре живота можно выявить шум над почечной артерией у пациентов с вторичной АГ, вызванной стенозом почечной артерии, пульсирующее растяжимое образование при наличии аневризмы аорты и гепатомегалию и асцит при СН.

Конечности. Отек лодыжек присутствует у пациентов с СН.

ЦНС и сетчатка. При обследовании ЦНС отклонения можно определить только у пациентов, которые перенесли цереброваскулярное событие с резидуальным дефицитом. При исследовании дна сетчатки можно обнаружить гипертензивную ретинопатию, тяжесть которой зависит от продолжительности и течения АГ, или ранние признаки АГ — артериовенозные разрывы.

Изменения со стороны ЦНС могут определяться у пациентов с ГБС, которые поступили по скорой помощи.

Лабораторные исследования

Рекомендации JNC включают следующие основные исследования, которые проводятся до назначения лечения:

- ЭКГ;
- анализ мочи;
- уровень глюкозы крови;
- гематокрит;
- уровень калия в крови;
- креатинин (или уровень клубочковой фильтрации) и кальций крови;
- липидный профиль после 9-12 часов голодания (учитывается уровень липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов).
- измерение экскреции белка с мочой или соотношение альбумин/креатинин.

Лабораторные исследования необходимы для определения этиологии АГ, поражения органов-мишеней и контроля эффективности лечения.

Уровень мочевины и креатинина крови повышены у больных с почечной недостаточностью. Гипокалиемия определяется у лиц с первичным и вторичным гиперальдостеронизмом, синдромами Кушинга и Бартера. Если пациент не принимал до этого диуретики, гипокалиемия может стать полезным диагностическим критерием в дальнейшем.



P.C. № UA/4878/01/01-03 от 13.04.2006

Фелодип

(Felodipine)

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

ФЕЛОДИП – особенно эффективен
при сочетании артериальной гипертензии с:

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







Квадроприл®

спираприл

**МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА ПОЧЕК ПРИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**



-  Надежный контроль АД в течение суток¹
-  Сбалансированный двойной путь выведения - печень/почки¹
-  Замедление прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с ХБП и АГ²
-  Уменьшение протеинурии у пациентов с АГ и диабетической нефропатией³

1. Leonetti G., Cuspidi C. // Drugs 49 (4): 516–535, 1995.
 2. Petersen L.G. et al. Clin. Nephrol. 2001, May; 55(5):375–383
 3. Norgaard K. et al. Blood Press. 1993, 2, 301–308

P. C . № UA/7111/01/01 от 08.10.2007



"Тева Фармацевтикал Індустріз ЛТД" в Україні
02021, м. Київ, пр-т Бажана, 12-А, 8 поверх
Тел.: (38044) 594-70-80, факс: (38044) 594-70-81
www.teva.ua

РЕКОМЕНДАЦІЇ

У пациентов с феохромоцитомой активность ренина в крови снижена, а уровни альдостерона в сыворотке, катехоламинов в крови и метанефрина повышены.

У лиц с синдромом Иценко-Кушинга отмечается повышенный уровень свободного кортизола в моче (исследование проводится в течение 24 часов). Он не снижается после проведения ночной дексаметазоновой пробы.

Уровень тиреотропина может быть повышен у пациентов с гипотиреозом и снижен – с гипертиреозом.

Другие лабораторные исследования проводятся в зависимости от предположительной этиологии ГБС.

Методы визуализации

При проведении рентгенографии органов грудной полости можно обнаружить следующее:

- узурация внутренней поверхности ребер – во время развития коллатерального кровотока при коарктации аорты;
- кардиомегалия – при развитии дилатации ЛЖ на поздних стадиях заболевания;
- цефализация легочного кровотока, наличие линий Керли Б и альвеолярных инфильтратов у пациентов с повышенным конечным ДАД в ЛЖ и при застое в легких;
- расширение реберно-грудинного угла у пациентов с плевральным выпотом.

Проведение КТ, МРТ и МРА брюшной и грудной полости может продемонстрировать образования в надпочечниках или наличие коарктации аорты.

КТ и МРТ сердца обычно не проводятся (только в исследованиях для измерения ГЛЖ).

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) может быть полезной для определения признаков ГБС.

Наличие ГЛЖ.

ТТЭхоКГ является более чувствительным методом, чем ЭКГ, для диагностики наличия ГЛЖ (57% ГЛЖ средней степени и 98% острой ГЛЖ).

ГЛЖ симметрична, в то время как при гипертрофической кардиомиопатии – асимметрична.

Определение ГЛЖ основывается на ЭхоКГ-признаках. При проведении 2-мерного исследования и исследования в режиме М межжелудочковая перегородка утолщена, также как и задняя стенка ($> 1,1$ см).

ГЛЖ определяется количественно – увеличение массы ЛЖ или ИМЛЖ. Разработано несколько формул для определения массы ЛЖ, при этом каждая из них имеет свои определенные недостатки.

Специальная формула Гроу использовалась при проведении Фремингемского исследования и рекомендована Американским обществом эхокардиографии. Масса ЛЖ рассчитывается следующим образом:

$$\text{Масса ЛЖ} = 1,05 (\text{КДДЛЖ} + \text{ТМЖЖП} + \text{ТЗС})^3 - \text{КДДЛЖ}^3, \text{ где}$$

КДДЛЖ – конечный диастолический диаметр ЛЖ,

ТМЖЖП – толщина межжелудочковой перегородки,

ТЗС – толщина задней стенки.

В различных исследованиях ГЛЖ устанавливалась при массе ЛЖ более 215 г или более 225 г. Поскольку масса ЛЖ зависит от высоты, веса и площади поверхности тела, расчет ИМЛЖ более четко определяет границы массы ЛЖ. Согласно данным Фремингемского

исследования, высокий ИМЛЖ у мужчин составил 134 г/м^2 и у женщин 110 г/м^2 .

Наличие диастолической дисфункции ЛЖ можно определить по следующим признакам: скорость трансмитрального кровотока, патологически увеличенное время изоволемиического расслабления, обратное соотношение Е:А, пролонгированное время замедления. У пациента может наблюдаться псевдонормальная модель при переходе от нарушенного расслабления до фазы ограниченного расслабления.

Доплеровский индекс ткани патологически изменен. Использование доплеровского датчика показало обратное соотношение Е:А. Это особенно удобно среди пациентов с псевдонормальной моделью скорости трансмитрального кровотока.

Наличие систолической дисфункции ЛЖ:

- ЛЖ дилатирован;
- в ЛЖ фракционное сокращение снижено;
- ФВ ЛЖ снижена;
- наличие систолической дисфункции ЛЖ часто сопровождается определенной степенью диастолической дисфункции.

Наличие дилатации ЛП:

- дилатация правых отделов сердца при определенной степени легочной АГ;
- нарушения клапанов, например аортальный склероз (при 2-мерном изображении) и аортальная и митральная недостаточность (при цветном режиме и доплеровском исследовании);
- ядерная визуализация может использоваться для определения заболевания коронарных сосудов.

Другие исследования

Оценка сна, дополнительные тесты для исключения других причин АГ.

ЭКГ с 12 отведениями может отобразить много нарушений:

- наличие дилатации (увеличение ЛП) – широкие Р-волны в стандартных отведениях и широкое отрицательное в V_1 ;
- у пациентов с блокадой левой передней ножки пучка Гиса АГ отмечалась только в 50% случаев; с блокадой левой ножки пучка Гиса в – 70-80%;
- согласно данным недавно проведенных исследований, частота обнаружения ГЛЖ на ЭКГ при первичной диагностике колеблется от 10-100%, частота составила 13%;
- чувствительность ЭКГ для выявления ГЛЖ ограничена (30-57% пациентов с острой ГЛЖ).

Кроме того, для диагностики ГЛЖ используются различные критерии, которые отличаются чувствительностью и специфичностью. Следует учитывать, что все эти методы уступают по своей чувствительности и специфичности ЭхоКГ.

Манипуляции

Катетеризация может применяться для диагностики коронарной болезни сердца и позволяет оценить тяжесть повышения давления в легочной артерии у пациентов с СН.

Гистологическое исследование. Концентрическая ГЛЖ возникает без дилатации ЛЖ. Соотношение толщины стенки к радиусу желудочковой камеры увеличивается.

Толщина стенки ЛЖ может превышать 2 см, а вес сердца – 500 г. Дилатация желудочковой камеры, истончение ее стенок и увеличение наружных (внешних) границ сердца возникает при начале декомпенсации.

Микроскопия. На ранних стадиях ГБС возникает увеличение миоцитов с повышением их поперечного диаметра.

Лечение

Медицинская помощь пациентам с ГБС делится на 2 категории: лечение повышенного АД и профилактика и лечение ГБС. Согласно рекомендациям JMC, у пациентов с неосложненной АГ уровень АД должен быть меньше 140/90 мм рт. ст. У пациентов с СД или заболеваниями почек с протеинурией менее 1 г/сут АД должно составлять 130/85 мм рт. ст., с заболеваниями почек с протеинурией более 1 г/сут – 125/75 мм рт. ст.

У лиц старше 80 лет АД должно составлять 150/80 мм рт. ст. Различные стратегии лечения включают: соблюдение диеты, регулярные физические упражнения, уменьшение массы тела, фармакотерапию АГ, СН (вследствие диастолической и систолической дисфункции ЛЖ), заболеваний коронарных сосудов и аритмий.

Диета. Исследования показали, что соблюдение диеты и здоровый образ жизни в комбинации с лекарственными средствами или без может снизить АД, уменьшить симптомы СН и замедлить ГЛЖ. Рекомендуется ограничить количество потребляемой соли, жиров и алкоголя и увеличить употребление калия (у пациентов с нормальной функцией почек), свежих фруктов и овощей. В большом когортном исследовании с участием женщин были определены следующие факторы, которые влияли на АГ:

- ИМТ менее 25;
- ежедневные физические упражнения в течение 30 минут;
- ограниченное потребление алкоголя (10 г/день);
- использование ненаркотических анальгетиков менее 1 раза в неделю;
- употребление 400 мкг/день фолиевой кислоты;
- соблюдение диеты DASH.

Данные многих исследований показали, что соблюдение только бессолевой диеты или в комбинации с фармакотерапией снижает АД у пациентов с АГ, особенно у лиц с низким уровнем ренина (в основном афроамериканцев). Ограничение потребления натрия у таких пациентов не приводит к компенсаторной стимуляции РАС и поэтому обладает антигипертензивным эффектом. Рекомендуется ежедневно употреблять 50-100 ммоль натрия (3-6 г соли). Это позволит снизить АД на 2-8 мм рт. ст. и будет способствовать уменьшению риска развития сердечно-сосудистых событий.

В различных эпидемиологических исследованиях использование диеты с высоким содержанием калия способствовало снижению уровня АД. Механизм ее действия не совсем понятен. Внутривенное введение калия вызывает вазодилатацию, хотя считалось, что оксид азота влияет на стенку сосуда. Пациентам с нормальной функцией почек рекомендуется употреблять фрукты и овощи с высоким содержанием калия (бананы, апельсины, авокадо и помидоры).

Соблюдение диеты DASH значительно снижает АД (8-14 мм рт. ст.) у пациентов с АГ, несмотря на употребление натрия. В отличие от среднестатистической американской диеты, DASH включает не только полезные питательные вещества и белок, но и продукты с более высоким содержанием калия, магния и кальция. Ее следует назначать всем пациентам с АГ.

DASH является методом вторичной профилактики у пациентов с заболеванием коронарных сосудов и первичной – у больных с высоким риском развития данного заболевания.

Злоупотребление алкоголем повышает АД и увеличивает массу ЛЖ. Sinha et. al. доказали, что повышенное употребление мясных блюд связано с увеличением уровня общей смертности, от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании принимали участие полмиллиона людей в возрасте от 50-71 года.

Регулярные физические упражнения

Регулярные физические изотонические упражнения, такие как ходьба, бег, плавание или езда на велосипеде, способствуют снижению АД. Также оказывают положительный эффект на сердечно-сосудистую систему: улучшают функцию эндотелия, периферическую вазодилатацию, снижают ЧСС в покое, улучшают ее качество, снижают уровень катехоламинов в крови.

Регулярные физические упражнения в течение 30 минут ежедневно могут способствовать снижению АД на 4-9 мм рт. ст. Следует избегать изометрических и энергических упражнений.

Во многих эпидемиологических исследованиях была доказана связь между ожирением, АГ и ГЛЖ. Избыточной массой тела страдают 50% лиц с ожирением и АГ и 60-70% – с ГБС. Установлено, что уменьшение веса является наиболее эффективным методом снижения АД. При потере 10 кг веса АД уменьшается на 5-20 мм рт. ст.

Абдоминальное ожирение – наиболее значимый фактор риска развития АГ. Для его определения измеряют окружность талии и бедер в см и рассчитывают их соотношение. Более точные цифры можно получить с помощью КТ. Вес следует снижать постепенно (1 кг/нед.). Медикаменты для похудения необходимо назначать с аккуратностью, особенно те, которые содержат симпатомиметики, поскольку могут повышать АД, усугублять стенокардию, СН и способствовать возникновению аритмий.

Также надо избегать назначения таких средств, как нестероидные противовоспалительные препараты или моноаминоксидазы (МАО), которые повышают АД и препятствуют действию антигипертензивной терапии.

Фармакотерапия

Лечение АГ и ГБС включают следующие классы антигипертензивных препаратов:

- тиазидные диуретики;
- β-блокаторы;
- комбинированные α- и β-блокаторы;
- блокаторы кальциевых каналов (БКК);
- иАПФ;
- блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА);
- прямые вазодилататоры (гидралазин).

Согласно рекомендациям Объединенного национального комитета по предотвращению, определению, оценке и лечению высокого АД, тиазидные диуретики применяются у пациентов с неосложненной АГ самостоятельно или в комбинации с лекарственными средствами других классов. С целью достижения оптимального уровня АД большинству пациентов следует назначать два антигипертензивных препарата и более. При превышении АД на 20/20 мм рт. ст. необходимо начинать лечение с двух средств отдельными прописями или в комбинированном препарате (с фиксированными дозировками).

У пациентов пожилого возраста с систолической АГ наиболее эффективными считаются БКК.

В 2008 г. установлено, что комплексная терапия иАПФ и БКК (дигидропиридиновые) гораздо эффективнее снижала частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском их развития, чем комбинация иАПФ и тиазидных диуретиков.

ИАПФ – препараты выбора у пациентов с СД или дисфункцией ЛЖ. Их альтернативой являются БРА, особенно у больных с непереносимостью препаратов из группы иАПФ.

Бета-блокаторы – препараты первой линии у пациентов с СН, вызванной систолической дисфункцией ЛЖ, больных с ИБС (с или без ИМ) и у лиц с тиреотоксикозом.

Периферические α -блокаторы не следует использовать у пациентов с АГ в виду доказанного неблагоприятного эффекта на уровни заболеваемости и смертности. Альфа-блокаторы центрального действия не получили значительного распространения в связи с большим количеством побочных эффектов.

Внутривенно препараты вводятся в случае скорой помощи (нитропруссид, лабеталол, гидралазин, эналаприл, β -блокаторы).

Согласно некоторым данным, использование агонистов активированных гамма-рецепторов пероксидазы уменьшают оксидативный стресс и изменения в сердце, связанные с системной АГ, хронической перегрузкой миокарда и ГЛЖ.

Гипертрофия левого желудочка. ГЛЖ является признаком высокого риска смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости. При этом стратегия должна быть агрессивной. Ведет ли уменьшение ГЛЖ к улучшению показателей сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, пока неизвестно. По данным ЭКГ, уменьшение ГЛЖ связано с меньшей госпитализацией пациентов с ГБС и СН.

Все вышеуказанные препараты снижают ГЛЖ. Ограниченные данные метаанализа показывают, что наибольшим эффектом обладают иАПФ.

Диастолическая дисфункция ЛЖ. Некоторые классы антигипертензивных препаратов – иАПФ, β -блокаторы, недигидропиридиновые БКК – улучшают ЭхоКГ-показатели при диастолической дисфункции ЛЖ с симптомами и без.

Блокатор рецепторов ангиотензина, кандесартан, уменьшает госпитализацию пациентов с диастолической СН.

Использовать диуретики и нитраты у пациентов с СН вследствие диастолической дисфункции следует с осторожностью.

Эти препараты могут вызвать острую гипотонию, уменьшая преднагрузку, которая необходима для адекватного наполнения ЛЖ. Если назначаются диуретики, необходимо аккуратно подбирать дозировку.

Гидралазин вызывает сильную гипотонию у пациентов с СН вследствие диастолической дисфункции.

Дигоксин может ухудшить состояние ЛЖ вследствие повышения уровня внутриклеточного кальция. Однако данные большого рандомизированного исследования не свидетельствуют об увеличении уровня смертности.

Систолическая дисфункция ЛЖ. Для лечения систолической дисфункции ЛЖ используются петлевые диуретики. Для снижения пред- и постнагрузки и предотвращения развития застоя в легких и других органах применяются иАПФ. Они снижают уровни заболеваемости и смертности среди пациентов с СН вследствие систолической дисфункции. Главная цель – использовать адекватные дозы или максимально допустимые. Также иАПФ назначаются у пациентов с бессимптомной дилатацией ЛЖ и его дисфункции.

Бета-блокаторы (кардиоселективные или комбинированные α - и β -блокаторы), такие как карведилол, метопролол и бисопролол, улучшают функцию ЛЖ и уменьшают уровни смертности и заболеваемости СН. Последние исследования показали улучшение исходов заболевания у пациентов с СН IV класса (согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца) при назначении карведилола. Эти препараты следует назначать у пациентов без признаков перегрузки объемом и при компенсированной СН. Начинать лечение надо с малых дозировок, увеличивая дозу β -блокаторов постепенно и контролируя показатели ухудшения СН.

Низкие дозы спиронолактона уменьшают уровни смертности и заболеваемости СН (III-IV класс согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца), которые уже принимают иАПФ. Его также рекомендуется применять у пациентов с СД после ИМ или с фракцией выброса ЛЖ менее 40%.

Аритмии. Лечение зависит от типа аритмии и функции ЛЖ. Пациентам с фибрилляцией предсердий следует назначать антикоагулянтную терапию.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение показано при наличии вторичной АГ для устранения причины, которая ее вызвала (коарктация аорты, феохромоцитомы).

Консультации:

- кардиолога (профилактическая);
- специалиста по АГ;
- специалиста по СН;
- медсестры по СН;
- электрофизиолога для лечения аритмий;
- специалиста по ночному апноэ.

Печатается в сокращении.

С полным текстом рекомендаций можно ознакомиться на сайте www.emedicine.medscape.com

Ведение и оказание междисциплинарной помощи при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом

Официальный научный отчет Американской ассоциации сердца (АНА)

Среди всех инсультов 87% являются ишемическими. Ввиду всеобщей инициативы, направленной на улучшение ухода и ведения пациентов с инсультами, от медицинских структур будут требовать предоставления наиболее современной помощи, основывающейся на данных доказательной медицины. Этот обзор, составленный группой профессионалов разных специализаций, фокусируется на особенностях ухода и лечения, роли специалистов смежных медицинских специальностей при ведении пациентов с острым ишемическим инсультом (ИИ).

На всех этапах средний медицинский персонал (медсестры) играет ключевую роль в уходе за пациентом с ИИ. Во временном аспекте выделяют две фазы оказания помощи пациентам с ИИ: острейшую (догоспитальный этап и отделение неотложной помощи) и острую (отделения интенсивной терапии, инсультные, общемедицинские отделения и другие промежуточные звенья).

Инсульт — комплексная патология, для лечения которой требуются значительные усилия и высококвалифицированная мультидисциплинарная команда врачей. Медсестры, как правило, отвечают за координацию помощи на всем континууме ее оказания. Координированная помощь пациентам с ИИ позволяет добиться лучших исходов, уменьшить сроки и стоимость пребывания в клинике.

Общие данные

Понимание социально-экономических последствий инсультов является очень важным моментом для среднего медицинского персонала. Это будет стимулировать персонал к приобретению необходимых навыков и обучению пациентов и членов их семей мерам профилактики и ухода.

Эпидемиология

По оценкам АНА, каждый год в США случается около 780 тыс. инсультов: из них 600 тыс. — первичные, приблизительно 180 тыс. — повторные. При этом 87% случаев составляют ИИ, 10% — внутричерепные и 3% — субарахноидальные кровоизлияния. В 2007 г. общая смертность от инсультов составила 273 тыс. случаев. Таким образом, инсульты занимают третье место в списке основных причин смерти жителей США. Прямые и непрямые расходы, связанные с инсультом, составляют

примерно 65,5 млрд долларов. Прямые — связаны с госпитализацией, сестринским и врачебным уходом, медикаментами и различным медицинским оборудованием, домашним уходом и реабилитацией в остром периоде. Непрямые — включают потерю продуктивности (ожидаемого заработка) вследствие нарушения трудоспособности или смерти и социальную дезадаптацию (потеря уважения в обществе, семье) по причине инвалидности.

В США у женщин инсульты случаются чаще, чем у мужчин (примерно на 60 тыс. случаев ежегодно). Риск развития инсульта увеличивается с возрастом. Если люди не будут стремиться к изменению образа жизни путем модификации факторов риска, то в будущем стареющая популяция столкнется с колоссальным повышением заболеваемости и наибольшими за всю историю проблемами здравоохранения, связанными с сердечно-сосудистой патологией.

Этиология инсульта

Инсульты, причиной которых является окклюзия кровоснабжающих мозг сосудов, или ИИ приводят к инфарктированию мозговой ткани, в то время как геморрагические — обусловлены разрывом сосуда и проявляются внутримозговым (ВМК) или субарахноидальным (САК) кровоизлиянием.

ИИ, как правило, обусловлены атеросклерозом вне- и внутричерепных сосудов, которые обеспечивают кровью головной мозг. Причиной примерно 20% ИИ является атеросклероз крупных артерий (вне- и внутричерепных сегментов сонных и позвоночных артерий), приблизительно 25% ИИ вызваны патологией мелких сосудов (пенетрирующих ветвей). Это приводит к развитию лакунарных или субкортикальных инсультов. Еще 20% ИИ развиваются вследствие кардиогенной эмболии, которая чаще всего возникает на фоне фибрилляции предсердий. Примерно 30% ИИ обозначаются как криптогенные (точная причина остается неизвестной). Оставшиеся 13% инсультов составляют геморрагические (10% ВМК и 3% САК). Факторами риска развития ВМК являются артериальная гипертензия (АГ) (основная причина), нарушения коагуляции, принадлежность к негроидной расе, старение, сосудистые мальформации, злоупотребление алкоголем и дисфункция печени. Основная причина САК — разрыв церебральной артериальной аневризмы.

Временные периоды

Острейшая фаза длится первые 3-24 часа после начала инсульта. Обычно она включает догоспитальный этап и помощь согласно протоколам неотложной помощи. Акцент делают на определении симптомов инсульта и топической диагностике, оценке риска развития острых и отсроченных осложнений и выборе тактики лечения.

Во острой фазе, которая составляет 24-72 часа от момента появления симптомов, основное внимание уделяют выявлению причины инсульта, предотвращению медицинских осложнений и применению долгосрочных мер вторичной профилактики.

Острейший период

Для лечения пациента с ИИ в острейшей фазе требуется своевременная, скоординированная и систематическая диагностика. Если подозревается ИИ, то персонал службы неотложной медицинской помощи (СНМП) должен уточнить, когда именно появились первые симптомы заболевания (last known well time). Это единственный доступный во время острейшей фазы показатель, позволяющий определить возможные варианты лечения.

Ключевые элементы догоспитальной помощи состоят в:

- обеспечении проходимости дыхательных путей, эффективного дыхания и кровообращения (АВС);
- выявлении симптомов инсульта;
- определении времени, когда именно у пациента появились первые симптомы заболевания;
- обеспечении кислородом пациентов с гипоксемией;
- определении гликемии;
- избегании применения растворов, содержащих глюкозу (кроме случаев гипогликемии);
- быстрой транспортировке (load and go) и доставке пациентов в центры, позволяющие оказывать квалифицированную помощь больным с инсультом.

После разрешения Федерального управления по контролю над качеством продуктов и медикаментов США (FDA) применять rtPA при ИИ парадигма оказания помощи пациентам с этой патологией изменилась в сторону неотложной помощи. Понимание значения времени в определении возможности применения rtPA привело к появлению большого количества публикаций и новых идей относительно оказания адекватной помощи пациентам с ИИ, на основании которых были разработаны меры, позволяющие быстро и эффективно выявлять и оценивать таких больных.

Для улучшения догоспитальной диагностики инсульта предложены многочисленные шкалы, наиболее известные – Cincinnati Prehospital Stroke Scale и The Los Angeles Prehospital Stroke Screen. Основные оцениваемые критерии этих шкал: фациальный парез, мышечная сила в руках, речь, а в некоторых – взгляд, поля зрения и ряд других показателей (например, гликемия). Также применяются оценочные шкалы тяжести инсульта, такие как сокращенный вариант NIHSS и Los Angeles Motor Scale. Следует помнить, что очень важным моментом является определение времени, когда именно появились первые симптомы заболевания.

В современных обучающих программах для медицинского персонала по проблеме инсульта подчеркивается

важность приоритетного отношения к пациентам с этой патологией. В настоящее время быстрая транспортировка – основа парадигмы лечения пациентов с ИИ, а rtPA является единственным утвержденным в США препаратом, который в идеале следует применять в течение трех часов после появления симптомов. Осмотр пациента на месте и транспортировка должны проводиться максимально быстро при условии, что состояние больного оценивается как стабильное. Персоналу СНМП необходимо помнить, что хотя чаще всего встречаются классические симптомы ИИ, но при локализации процесса в различных сосудистых территориях могут иметь место и другие симптомы.

Пять ключевых синдромов, встречающихся при инсульте (по локализации)*Гемисферный левосторонний, доминантное полушарие*

Преобладание взгляда влево («пациент смотрит на очаг», парез взора в здоровую сторону).

Правосторонний дефект полей зрения.

Правосторонний гемипарез и расстройства чувствительности.

Гемисферный правосторонний

Преобладание взгляда вправо.

Левосторонний дефект полей зрения.

Левосторонний гемипарез и расстройства чувствительности.

Ствол

Тошнота и/или рвота.

Окуломоторные нарушения (диплопия, парез взора и др.).

Дизартрия, дисфагия.

Головокружение, звон в ушах.

Гемипарез или квадриплегия, гемигипестезия или квадригипестезия.

Нарушение сознания.

Икота и нарушение дыхательных движений.

Мозжечок

Атаксия.

Ригидность заднешейных мышц.

Геморрагия

Фокальные неврологические симптомы.

Головная боль (особенно характерна для САК).

Боль в области шеи.

Светобоязнь.

Нарушение сознания.

Рекомендации

Рекомендуется проведение обучающих программ для врачей и персонала СНМП с тем, чтобы увеличить число пациентов, получающих своевременное лечение (класс I, уровень доказательности B).

Обучение персонала СНМП должно проводиться регулярно, хотя бы два раза в год, с целью обеспечения надлежащего уровня диагностики, лечения и транспортировки пациентов в соответствующие учреждения (класс I, уровень доказательности C).

Особенности образовательного процесса

Неврологический мониторинг пациента с ИИ всегда должен включать АВС, витальные показатели, сердечный мониторинг во время транспортировки и неврологический статус. Ввиду того, что базовая оценка будет учитываться в дальнейшем определении улучшения или ухудшения, рекомендуют использовать догоспитальные оценочные шкалы. Персонал СМП должен уточнить, когда именно появились первые симптомы заболевания. В идеале нужно разработать и использовать стандартизированные определения. По возможности информацию следует получать непосредственно от самого пациента. Нужно объяснить родственникам, что им стоит сопровождать больного в клинику, особенно в случаях, когда предполагается проведение тромболитической терапии или речевой контакт с ним ограничен. Во время транспортировки кардиальный мониторинг проводится с целью выявления и лечения аритмий. Артериальное давление (АД) следует определять каждые 15 минут или чаще в случаях тяжелой гипертензии (систолическое АД [САД] > 200 мм рт. ст.) или относительной гипотензии (САД < 110 мм рт. ст.). Применение гипотензивных препаратов не рекомендуют, так как индуцированная таким образом гипотензия может привести к расширению зоны инфарктирования. В случае гипоксии прибегают к дополнительной оксигенации кислородом в объеме 2-3 л/мин, если нет возможности проведения оксиметрии. Если оксиметрия доступна и сатурация > 92%, то нет необходимости в применении вспомогательной оксигенации. Головной конец кровати должен быть приподнят на 30°, это упрощает оксигенацию и уменьшает вероятность аспирации (по этой же причине не следует давать что-либо пациентам с ИИ перорально). Гипогликемия, которая довольно часто имитирует симптомы ИИ, легко диагностируется путем определения уровня глюкозы в капиллярной крови с помощью глюкометра. Тяжелую гипергликемию следует немедленно корректировать. В случае гипотензии внутривенно вводят жидкости, не содержащие глюкозу. Создание венозного доступа для введения лекарств не должно замедлять транспортировку. Персонал СМП должен уведомить принимающий центр о скором прибытии пациента с предполагаемым инсультом. По данным исследований, это позволяет еще больше ускорить диагностический процесс и сократить время от момента начала инсульта до получения терапии.

Рекомендации

Персонал СМП должен уметь оценивать пациентов с инсультом на догоспитальном этапе с применением оценочных шкал, таких как Cincinnati Prehospital Stroke Scale или The Los Angeles Prehospital Stroke Screen (класс I, уровень доказательности B).

Персонал СМП должен уметь определять время, когда именно появились первые симптомы заболевания (last known well time), используя при этом стандартизированные определения для получения наиболее точной информации (класс I, уровень доказательности B).

Персонал СМП, применяя неврологический и «инсульт-ориентированный» подход, должен собрать базовую физиологическую информацию о пациенте и затем передать данные о его состоянии в принимающий центр (класс I, уровень доказательности B).

Медицинская сортировка пациентов с инсультом

Персонал СМП выполняет основные меры по сортированию и определению тактики лечения на месте происшествия. В США выделяют 5 уровней организации неотложной помощи (The Emergency Nurses Association and the American College of Emergency Physicians), согласно которым все пациенты с инсультом автоматически попадают во вторую категорию – «требуют немедленной оценки». Это также касается нестабильных больных с травмой, пациентов с кардиальной патологией, требующих интенсивной терапии и др. Персонал должен понимать критичность фактора времени и ввиду этого – необходимость неотложной диагностики и инициации лечения у пациентов с инсультом. Кроме того, NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) рекомендует проводить тромболитическую терапию не позже, чем через 60 минут после поступления в отделение неотложной помощи. Хотя временным окном считается три часа, некоторым больным допустимо проводить тромболизис в 3-4,5-часовом интервале (критерии отбора упоминаются в исследовании ECASS III) за исключением пациентов старше 80 лет, лиц, принимающих оральные антикоагулянты (при INR < 1,7) или имеющих в анамнезе инсульт или диабет, при оценке по шкале NIHSS > 25.

Рекомендации

В отделениях неотложной помощи должны быть определены стандартные процедуры и протоколы для максимально быстрой сортировки пациентов с инсультом (класс I, уровень доказательности B).

Необходимо разработать стандартные протоколы и процедуры, позволяющие очертить временные интервалы для быстрого определения пациентов, которым возможно проведение тромболизиса (класс I, уровень доказательности B).

Лечение с применением rtPA должно инициироваться не позже, чем через час после госпитализации пациента в отделение неотложной помощи (класс I, уровень доказательности A).

Некоторые пациенты могут получать терапию rtPA в течение 3-4,5-часового терапевтического окна (класс I, уровень доказательности B).

Неотложные вмешательства в острейшей фазе

Как и на догоспитальном этапе, основные моменты диагностики заключаются в оценке АВС, витальных признаков и неврологического статуса. Большинство пациентов с ИИ поступают со стабильной гемодинамикой, но при инсультах в зонах кровоснабжения сосудов задней циркуляции может потребоваться аппаратная поддержка жизненных функций, особенно это касается больных с нарушенным уровнем сознания. Нетипичным, хотя и возможным явлением при ИИ, является сосудистый коллапс и остановка сердца – это может быть признаком инфаркта миокарда (ИМ), фибрилляции или сердечной недостаточности. Для диагностики этих состояний применяют кардиальный мониторинг. Оценку витальных показателей в отделении неотложной помощи, в частности температуры тела, проводят по клиническим показаниям,

РЕКОМЕНДАЦІЇ

но не реже, чем 1 раз в 30 минут. Известно, что гипертермию при ИИ связывают с неблагоприятными исходами. Поэтому температуру выше 37,5 °С снижают. Во время 60-минутной тромболитической терапии пульс и давление проверяют каждые 15 минут.

Нейровизуализация

Основной целью неотложного обследования пациента с инсультом является определение его типа (ишемический или геморрагический) и исключение несосудистой патологии, которая могла бы быть причиной появления симптомов. Кроме того, цель визуализации – определение локализации, распространенности процесса, длительности его существования и механизма возникновения. В неотложной ситуации приемлемо использование как компьютерной (КТ), так и магнитно-резонансной томографии (МРТ), однако бесконтрастная КТ головы остается наиболее часто применяемым методом. Персонал отделения радиологии должен быть предупрежден о планируемом обследовании для того, чтобы оно было выполнено немедленно по прибытии пациента. Если планируется проведение тромболитической терапии, то на томографию допустимо тратить не более 25 минут. Нейровизуализация – основной диагностический тест острейшей фазы. От ее результатов зависит дальнейшее лечение.

Оксигенация и назначения

Пациенты с ИИ имеют повышенный риск развития гипоксии и уменьшения сатурации (SaO₂). На сегодняшний день нет доказательств того, что применение дополнительной оксигенации оказывает благоприятное влияние на состояние пациентов с инсультом. Тем не менее, существует общепринятое положение, что дополнительная оксигенация эффективна у пациентов, находящихся в состоянии гипоксии.

Положение головы должно быть индивидуальным для каждого пациента. Традиционно головной конец кровати поднимают на 25-30° для уменьшения потенциального повышения внутричерепного давления (ВЧД). Такое положение необходимо поддерживать до тех пор, пока не будут исключены состояния, приводящие к повышению ВЧД, а также если пациент имеет хронические заболевания дыхательной системы, риск развития аспирации или страдает дисфагией. С другой стороны, при помощи доплерографии показано, что голова и туловище должны находиться на одном уровне для нормализации кровотока в мозге при условии отсутствия повышенного ВЧД и риска развития аспирации.

При наличии глубокого гемипареза рекомендуется укладывать пациента на паретичную сторону для возможности контакта с окружающими и предотвращения развития аспирации. Пациенты с ИИ склонны к ателектазам ввиду малоподвижности, независимо от позы, в которой они лежат. Пациенты с инсультом не должны принимать пищу или медикаменты перорально до тех пор, пока нет возможности адекватно оценить глотание. Лекарственные средства при этом могут вводиться ректально либо через назогастральный зонд.

Лабораторные тесты

Дисбаланс электролитов в некоторых случаях проявляется симптомами, которые встречаются при инсульте.

Назначают общий анализ крови с определением количества тромбоцитов, коагуляционные тесты (протромбиновое время, международное нормализованное отношение [МНО], активированное парциальное тромбопластиновое время, фибриноген). Анализ мочи позволяет оценить почечную функцию и выявить инфекцию мочевыводящих путей (ИМП). Ниже описаны наиболее часто применяемые тесты при инсульте.

Неотложные исследования при инсульте*Всем пациентам*

- КТ или МРТ без контрастирования.
- Уровень глюкозы крови.
- Электролиты сыворотки, почечные показатели.
- Электрокардиография.
- Маркеры ишемии миокарда.
- Общий анализ крови + тромбоциты.*
- Протромбин, МНО.*
- Активированное парциальное тромбопластиновое время.
- Сатурация (SaO₂).

Некоторым пациентам

- Печеночные пробы.
- Токсикологическая панель.
- Определение концентрации EtOH в крови.
- Тест на беременность.
- Газы артериальной крови (при подозрении на гипоксию).
- Рентгенография грудной клетки (при подозрении на заболевание легких).
- Люмбальная пункция (если есть подозрение на САК, но при КТ кровь не выявлена).
- Электроэнцефалография (ЭЭГ) (при подозрении на судорожную активность).

Примечание: * – хотя желательно знать эти показатели до введения тРА, ожидание результатов не должно задерживать проведение тромболитической терапии, кроме следующих ситуаций: есть клинические основания подозревать нарушения коагуляции или тромбоцитопению; пациент получал гепарин или варфарин; неясно, применял ли пациент антикоагулянты.

Венозный доступ

В идеале, у пациента, которому планируется проведение тромболитической терапии, должно быть 2-3 венозных доступа (отдельно для инфузии, введения препаратов и тромболитической терапии). Забор крови для лабораторных исследований следует проводить до инициирования внутривенного введения жидкостей и до выполнения нейровизуализации (для ускорения диагностического процесса).

Препараты для инфузии

Раствор глюкозы может оказывать крайне негативное влияние при остром повреждении мозга, поэтому не следует применять глюкозосодержащие растворы у пациентов с инсультом. Поддерживать нормальный объем циркулирующей крови позволяет инфузия со скоростью 75-100 мл/ч. Пациенты с инсультом часто гиповолемичны, что может приводить к гипотензии и гипоперфузии мозга. В таких ситуациях применяется болюсное введение жидкостей на фоне тщательного контроля кардиоваскулярного ответа больного на инфузию.

Исключение состояний, имитирующих инсульт

Различные состояния, которые по своим клиническим проявлениям имитируют инсульт, должны быть быстро исключены. Пациенты после судорожного припадка могут иметь одностороннюю слабость в конечностях (паралич Тодда), инсультподобные нарушения сознания встречаются при опухолях мозга, а мигренозные ауры могут диагностироваться как транзиторная ишемическая атака или инсульт.

Артериальное давление

Определение уровня АД в острейшем периоде инсульта является критичным. АГ в анамнезе пациентов с инсультом – типичное явление. Преходящее увеличение АД бывает и у нормотензивных больных. При ИИ такое повышение, вероятно, представляет собой компенсаторную реакцию на острую цереброваскулярную окклюзию, направленную на усиление коллатерального кровотока. В целом, до тех пор, пока колебания АД не превышают значений, способных привести к развитию гипертензивной энцефалопатии, гипотензивную терапию не назначают для того, чтобы не понизить церебральное перфузионное давление. Согласно рекомендациям АНА Stroke Council, следует избегать применения антигипертензивных препаратов у пациентов, не получающих тромболитики, кроме повторно регистрируемых случаев повышения САД > 220 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – > 120 мм рт. ст. Пациентам,

Рекомендации

Персонал СМП должен быть хорошо подготовлен относительно лечения пациентов с инсультом (класс I, уровень доказательности B).

Оценка неврологического статуса должна проводиться достаточно часто, особенно у пациентов, получающих тРА (класс I, уровень доказательности C).

Пациентам с $SpO_2 < 92\%$ и угнетением сознания показана дополнительная оксигенация (класс I, уровень доказательности C). Нет убедительных данных в пользу того, что вспомогательная оксигенация должна применяться рутинно.

Положение головы пациента с инсультом должно быть свободным по отношению к телу, а головной конец кровати следует поднимать на 25–30°, чтобы предотвратить аспирацию. Это особенно касается пациентов с дисфагией (класс I, уровень доказательности C).

В отделении неотложной помощи не следует давать что-либо пациентам с инсультом перорально (класс I, уровень доказательности B).

Если планируется проведение тромболитика, то внутривенный доступ должен быть осуществлен хотя бы в двух местах: один – для введения тРА, второй – для инфузий и введения других препаратов (класс I, уровень доказательности C).

Пациентам с ИИ внутривенно можно вводить только нормотонические, не содержащие глюкозу жидкости, такие как изотонический натрия хлорид (класс I, уровень доказательности C).

Внутривенное введение тРА должно производиться без задержек всем пациентам, которые не имеют противопоказаний (класс I, уровень доказательности A).

Дополнительные рекомендации

Пациентам, которые поступают в отделения неотложной помощи в течение 3-часового терапевтического окна, следует выполнять КТ или МРТ головы (класс I, уровень доказательности A).

Проведение диагностических тестов в условиях отделения неотложной помощи должно быть быстрым, особенно у пациентов, которым планируется введение тРА. Минимальный набор включает общий анализ крови + тромбоциты, биохимические показатели и коагуляционные показатели крови (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и МНО) (класс I, уровень доказательности A).

Применение интраартериального тромболитика (ИАТ) является целесообразным у лиц с крупным тромбом в средней мозговой артерии, которые поступают в течение шести часов после появления симптомов или которым противопоказан внутривенный тромболитик (класс I, уровень доказательности B).

Интервенционное лечение должно проводиться квалифицированным врачом в учреждении, которое соответствует требованиям, предоставляемым к инсультным центрам (класс I, уровень доказательности C).

Если предполагается проведение ИАТ, то также следует внутривенно вводить тРА, если пациент не имеет противопоказаний (класс I, уровень доказательности C).

Приспособления Merci и Penumbra являются довольно эффективными средствами для тромбэкстракции, но требуется дальнейшая оценка их клинической эффективности (класс IIa, уровень доказательности B).

ИАТ является обоснованным методом лечения пациентов, которым противопоказан внутривенный тромболитик, например по причине недавно произведенной хирургической операции (класс IIa, уровень доказательности B).

получающим тромболитики, быстродействующие антигипертензивные препараты вводят внутривенно при САД > 185 мм рт. ст. и ДАД > 110 мм рт. ст.

В норме регуляторные механизмы церебральных сосудов позволяют поддерживать постоянный мозговой кровоток независимо от системного АД – процесс, известный как ауторегуляция. При инсульте ауторегуляция может нарушаться, что особенно касается зоны пенумбры, где церебральный кровоток определяется системным давлением. В таких случаях необходима регуляция АД. Для пациентов с тахикардией приемлемым препаратом является лабеталол, в то время как для лиц с брадикардией, сердечной недостаточностью, бронхоспазмом или обструктивной болезнью легких в анамнезе показан чистый периферический вазодилатор никардипин. Похоже, что ни одно из этих средств не оказывает негативного влияния на ВЧД. В теории натрия нитропруссид вызывает церебральную венодилатацию и тем самым приводит к повышению ВЧД и нарушению нормальной ауторегуляции. В соответствии с рекомендациями АНА, в острейшем периоде не следует снижать уровень АД, за исключением следующих ситуаций: при повторных измерениях САД > 220 мм рт. ст. или ДАД > 120 мм рт. ст.; сердечной ишемии или недостаточности; расслоении аорты; в случае планируемого проведения

тромболизиса или выявления ВМК. Не следует применять тРА, если АД не удастся снизить до уровня 185/110 мм рт. ст. Лечение повышенного АД во время и после применения тРА или при использовании другого способа острой реканализации предполагает повторные измерения АД не реже чем каждые 15 минут во время терапии и затем в течение последующих двух часов, а потом — каждые 30 минут в течение шести часов и далее раз в час в течение 16 часов.

Применение тромболитической терапии

Доза тРА для лечения ИИ меньше той, что применяют для лечения ИМ или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Препарат представляет собой кристаллический порошок, который разводят в стерильной воде. После этого его объем составляет 100 мл. Доза — 0,9 мг/кг (до 100 кг), общая максимальная — 90 мг. Остаток дозы выбрасывают, чтобы предупредить возможную передозировку. Применяют препарат следующим образом: 10% дозы вводят болюсно в течение минуты, а 90% — в виде часовой внутривенной инфузии. До начала тромболитической терапии следует убедиться, что все венозные доступы функционируют и при необходимости ввести катетер Фолей и эндотрахеальную трубку. Сообщалось о случае фатальной геморрагии вследствие травматичной интубации. Несмотря на это, установка венозных доступов, катетеров и интубация должны проводиться быстро и не задерживать введение тРА более чем на пару минут.

Интраартериальный тромболизис

В качестве альтернативы внутривенному тромболизису ИАТ применяется все чаще. При этом тРА доставляется непосредственно к тромбу в большей концентрации. Этот метод могут применять опытные интервенционные нейрорадиологи. При использовании ИАТ в ряде случаев допустимым считается расширение терапевтического окна до шести часов. ИАТ обычно используется при наличии крупного тромба в средней мозговой артерии, при угрожающих жизни вертебробазилярных окклюзиях и если внутривенное введение тРА противопоказано. Для выполнения ИАТ требуется проведение ургентной ангиографии для установки катетера в месте локализации тромба. В исследовании PROACT II проведение ИАТ проурокиназой в течение шести часов после появления симптомов приводило к реканализации в 66% случаев по сравнению с 18% в контрольной группе, а частота ВМК составила 10 и 2% соответственно. При этом смертность в группах не отличалась. Тем не менее, FDA не одобрила проурокиназу для ИАТ. В некоторых ситуациях применяют комбинированное лечение — внутривенный тромболизис + ИАТ.

Механические устройства

Приспособление для тромбэкстракции Merci является первым разрешенным устройством для лечения пациентов с ИИ, которым противопоказан внутривенный тромболизис или в случаях его неэффективности. Вторым подобным устройством является система Penumbra. Эти приспособления использовали в сочетании с внутривенной или интраартериальной терапией. Еще одним примером специфического катетера является EKOS. Требуются дальнейшие исследования для достоверной оценки клинической эффективности этих устройств.

Острый период

В этом периоде терапия направлена на стабилизацию состояния пациента, выяснение причины ИИ, профилактики осложнений, в том числе связанных собственно с самим лечением. Имеются весомые доказательства того, что работа специальных инсультных бригад, отделений и хорошая координация лечебного процесса существенно улучшают исходы у пациентов с ИИ.

Ключевым моментом в ведении пациентов с острым инсультом является предупреждение возможного ухудшения состояния и развития осложнений (респираторные расстройства, АГ, гипергликемия, дегидратация, мальнутриция, лихорадка, ишемическая болезнь сердца [ИБС], церебральный отек, инфекция, тромбоэмболические осложнения). Все эти состояния ухудшают исход. Для обеспечения высококачественной помощи необходима четкая координация работы мультидисциплинарной команды. Клинические протоколы (clinical pathways) позволяют существенно улучшить координацию, уменьшить расходы, частоту повторных госпитализаций, их длительность и другие показатели.

Интенсивная терапия

В соответствии с оценками экспертов, состояние примерно 30% пациентов с инсультом ухудшается в первые сутки, поэтому им необходим тщательный и интенсивный мониторинг. В частности, получавшие тромболитики больные должны находиться под наиболее тщательным медицинским контролем хотя бы в течение суток. Персонал, наблюдающий за пациентом, должен быть осведомлен о возможных геморрагических осложнениях, симптомах повышения ВЧД и др.

Основным геморрагическим осложнением после тромболизиса является симптомное ВМК, которое встречается в 6,4% случаев. Согласно NINDS, симптомное ВМК — это развившееся в течение 36 часов, «выявленное по данным КТ любое кровоизлияние, которое, по мнению врача, приводит к временному ухудшению состояния пациента». По данным исследований, естественное течение части ИИ сопровождается геморрагической трансформацией, а некоторые ученые считают, что петехиальные кровоизлияния имеются почти во всех случаях церебральных инфарктов. Применение тромболизиса повышает риск развития серьезной геморрагической трансформации. При этом у лиц по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) < 10 баллов симптомное ВМК развивается в 3% случаев, > 20 — в 17% случаев. Кроме того, возраст более 80 лет является независимым фактором риска развития ВМК после тромболизиса. Геморрагическую трансформацию подозревают, если у пациента нарушается сознание, повышается уровень АД, отмечаются нарушения моторной сферы, появляется головная боль, тошнота или рвота. Если подозревается кровоизлияние, то тРА немедленно отменяют. Ведение пациентов с ВМК состоит в срочном назначении повторной нейровизуализации, анализов (протромбиновое время, МНО, активированное парциальное тромбопластиновое время, фибриноген, анализ крови с определением количества тромбоцитов). Медсестры должны подготовить для использования криопреципитат, содержащий фактор VIII и тромбоцитарную массу. Дальнейшие решения врач принимает

РЕКОМЕНДАЦІЇ

в процессе взаимодействия с другими членами команды, такими как консультант-нейрохирург. Клиники, в которых проводится тромболизис, должны иметь клинические протоколы ведения пациентов с вновь развившимся ВМК. Другие формы геморрагических осложнений включают забрюшинные, мочеполовые и желудочно-кишечные кровотечения. Незначительные кровотечения — в местах инъекций, кровоточивость десен, гематурия и гемофтизис — явления типичные. Могут выявляться мягкотканые гематомы, экхимозы или пурпура на коже. Следует помнить, что при наличии венозного доступа в локтевой ямке манжета для измерения уровня АД на этой же руке может привести к формированию гематомы. Поэтому участок наложения манжеты следует часто осматривать, менять ее положение каждые 2 часа. Если петехии появляются под манжетой, то ее не следует применять. В первые 24 часа после лечения стоит избегать инвазивных процедур, таких как артериальные пункции, введение катетеров, зондов.

Неврологический статус

Шкала NIHSS позволяет надежно оценить состояние пациента с инсультом, спрогнозировать функциональные исходы. Она должна использоваться в качестве стандартной оценочной шкалы как в госпитальном, так и постинсультном внегоспитальном периоде.

Интенсивный мониторинг пациентов с инсультом включает частую оценку неврологического статуса, показателей АД, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений. Измерение уровня АД у пациентов, которым выполнялся тромболизис, должно проводиться каждые 15 минут в течение двух часов, затем каждые 30 минут в течение шести часов и потом раз в час до 24 часа после введения тРА. Полная оценка по NIHSS обычно проводится при поступлении, а затем, более часто, — сокращенная. Повторная полная оценка производится при выявлении ухудшения в ходе сокращенной оценки.

NIHSS позволяет получить ценную прогностическую информацию, а оценка по этой шкале коррелирует с объемом инфарктирования. Пациенты с оценкой по NIHSS < 10 имеют более благоприятные исходы через год после события, чем те, у которых оценка > 20. Шкала также может применяться для выявления пациентов с более высоким риском развития ВМК после тромболитической терапии. По данным NINDS tPA Trial, при оценке > 22 риск развития ВМК составлял 17%, в то время как при оценке < 10 — 3%.

Артериальное давление

Уровень АД является критичным витальным показателем у пациентов с ИИ. Для этой группы больных характерны колебания уровня АД. Примерно 40-80% пациентов с ИИ имеют повышенное АД (особенно в первые 24-48 часов), которое несколько снижается на 10-14-й день. Это может приводить к повышению перфузии ишемизированной зоны, потому как ауторегуляция здесь нарушена и перфузия зависит от давления. Рекомендуют поддерживать АД < 180/105 мм рт. ст. у пациентов, получавших тРА. Больным, которым не проводят тромболизис, антигипертензивные препараты рекомендуются при САД > 220 мм рт. ст., а ДАД — > 110 мм рт. ст.

Требуется постоянный мониторинг уровня АД и оценка факторов, которые могут обуславливать его повышение (гипоксия, увеличение ВЧД, геморрагическая трансформация, боль, полный мочевого пузыря, рвота, шумная обстановка или предшествовавшая АГ и др.). Необходимо проведение дальнейших исследований для определения оптимума АД после инсульта. Существует мнение, что быстрое снижение АД может приводить к ухудшению неврологического статуса вследствие падения перфузионного давления в зоне ишемии. Артериальная гипотензия редко встречается при ИИ, но бывает при гиповолемии или уменьшении сердечного выброса вследствие аритмий или ишемии сердечной мышцы. Такая группа пациентов требует более тщательного обследования и лечения в виде инфузий изотонического натрия хлорида и коррекции аритмий.

Температура тела

Лихорадка потенцирует ишемические повреждения нейронов и потому ассоциирована с повышенной инвалидизацией и летальностью, в частности при ИИ. По данным метаанализов, степень повышения температуры коррелирует с объемом церебрального инфаркта (даже самое незначительное повышение температуры является предиктором более неблагоприятного исхода, кратко- и долгосрочным фактором риска развития летального исхода). Это дополнительно повреждение, видимо, опосредуется повышением метаболических запросов нейронов и концентрации свободных радикалов. Неотложное лечение причины лихорадки уменьшает ее длительность. Одним из вариантов поддержания нормотермии является назначение ацетаминофена (парацетамола) при температуре 37,5 °С и выше, а также применение физического охлаждения.

Кардиальный мониторинг

Кардиальный мониторинг рекомендуется всем пациентам с ИИ. Считается, что патологические изменения островка («insular lesions») могут приводить к развитию аритмий и внезапной сердечной смерти. При ИИ часто встречаются вентрикулярные эктопии, тахикардия и разные варианты блокад. Интересно, что при правополушарных инсультах аритмии бывают чаще, вероятно, вследствие дисфункции автономной нервной системы. Фибрилляция предсердий, часто пароксизмальная, обычно обнаруживается после развития кардиоэмболического инсульта. Аритмии, нарушая сердечный выброс, могут еще в большей степени ухудшать уже нарушенное мозговое кровообращение. Для их выявления может применяться холтеровский мониторинг. Значительная часть пациентов с ИИ страдает кардиальной патологией и поэтому имеет больший риск развития ИМ на фоне инсульта. Пациентам с ИИ может потребоваться консультация кардиолога.

Оксигенация

Мониторинг SaO₂ позволяет избежать неврологического ухудшения, обусловленного гипоксемией. Рекомендуется дополнительная оксигенация в объеме 2-4 л/мин для пациентов, у которых SaO₂ < 92%. Многие факторы приводят к нарушению адекватной оксигенации, например сниженный уровень сознания, аспирация, ателектаз и др.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Если не удастся поддержать SaO_2 на уровне 92%, возможно проведение рентгенографии грудной клетки и определение содержания газов в артериальной крови. При отсутствии гипоксемии применение дополнительной оксигенации не рекомендуется.

Ангиоэдема

По данным исследований, орolingвальная ангиоэдема встречается у 1-2% получавших rtPA пациентов с ИИ или ишемией миокарда. Этот феномен чаще бывает у больных с ишемией островка или лобной коры, которые получали альтеплазу и параллельно принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В большинстве случаев симптомы незначительно выражены и являются преходящими. В инструкции к rtPA сказано, что во время и несколько часов после введения необходимо наблюдать за пациентом на предмет развития аллергической реакции. Лечение состоит в немедленной отмене rtPA, применении антигистаминных препаратов и кортикостероидов внутривенно либо эпинефрина (адреналина). Нужно помнить, что ангиоэдема может приводить к нарушению дыхания.

Мониторинг гликемии

Давно известно, что гипергликемия у тяжелобольных связана с развитием осложнений. Сообщалось о расширении зоны инфарктирования, геморрагической конверсии очага и худших исходах у пациентов с инсультом. Более того, даже улучшение после реканализации вследствие применения тромболитиков может быть менее выражено. Повышенная гликемия создает субстрат для анаэробного метаболизма, что потенцирует лактатацидоз и образование свободных радикалов. Повышение сывороточной концентрации глюкозы – типичное явление при инсульте, которое может быть обусловлено невыявленным сахарным диабетом или стресс-индуцированной гипергликемией, связанной с выбросом кортизола и норэпинефрина. В одном исследовании две трети пациентов с ИИ имели гипергликемию. Лечение инсулином оказывало защитный эффект у тяжелобольных пациентов. В рекомендациях Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke указывается на необходимость применения препаратов инсулина короткого действия при гликемии > 140 мг/дл. По данным нескольких исследований, гипергликемия является независимым фактором риска развития неблагоприятных функциональных исходов, увеличения зоны инфарктирования, длительности госпитализации, летальности на 30-й день и увеличения расходов. Согласно данным NINDS rtPA Trial, риск развития геморрагической трансформации повышается на 75% для каждых 100 мг/дл гликемии. При гликемии > 140 мг/дл отмечались более неблагоприятные исходы у пациентов, получавших rtPA. Данные ряда небольших трайлов указывают на то, что быстрое лечение гипергликемии улучшает исходы. Если гликемия > 140 мг/дл и пациент получал rtPA, то следует мониторировать уровень глюкозы каждые 1-2 часа, так как считается, что больные этой группы более склонны к развитию ВМК. В противном случае гликемию определяют раз в 6 часов в первые 24-48 часов.

Гипогликемия

В редких случаях гипогликемия бывает причиной развития инсультopodobных симптомов. При ее выявлении рекомендуется срочное введение глюкозы (1 ампула – концентрация 50%).

Отек мозга после инсульта

Церебральный отек является типичным осложнением обширных инфарктов, пик проявлений которых приходится на 3-5-й день после появления симптомов ИИ. Отек обычно не является значимой проблемой в первые сутки, кроме случаев мозжечковых инфарктов или инсультов у лиц молодого возраста. У молодых обычно не бывает атрофии мозговой ткани, поэтому не остается дополнительного пространства при ее отеке. В результате отека увеличивается ВЧД, оценка которого должна быть частью проводимого обследования. Если нет возможности инвазивного мониторинга, следует обращать внимание на клинические признаки (уровень сознания, выраженность неврологического дефицита, зрачковые нарушения или изменение паттерна дыхания). Нарушение сознания является ранним признаком повышения ВЧД, а зрачковые нарушения – поздним. При нарушении проходимости ликворопроводящих путей может развиваться гидроцефалия. При визуализации у пациентов с отеком мозга выявляют масс-эффект, проявляющийся, прежде всего, компрессией передних рогов, смещением прозрачной перегородки и шишковидной железы. Дальнейшее повышение давления может привести к вклинению. Цель лечения – снизить ВЧД, поддержать перфузионное давление, предотвратить церебральную ишемию, предупредить вторичные повреждения мозга.

При повышенном риске развития отека или при уже развившемся отеке следует избегать применения гипотонических жидкостей, которые содержат избыток свободной воды. Гипоксия, гиперкарбия или гипертермия могут приводить к повышению ВЧД. Головной конец кровати приподнимают на 20-30°, положение шеи должно быть физиологичным для того, чтобы обеспечить адекватный венозный отток. Оценивают проходимость дыхательных путей. Не следует применять антигипертензивные препараты, которые обладают венорасширяющими свойствами (например, натрия нитропруссид), потому что они могут еще больше повышать ВЧД. При мозжечковых инфарктах и кровоизлияниях повышение ВЧД и гидроцефалия типичны, поэтому датчики для измерения ВЧД не устанавливаются. При крупных полушарных инфарктах вклинение является более существенной проблемой, чем генерализованный отек, поэтому измерение ВЧД в этих условиях не особо полезно. Одним из методов лечения внутричерепной гипертензии является гипервентиляция (снижает парциальную концентрацию CO_2 на 5-10 мм рт. ст.), приводящая к вазоконстрикции, но это явление временное, а сама вазоконстрикция ухудшает перфузию ишемизированной зоны.

Печатается в сокращении.

С полным текстом рекомендаций можно ознакомиться на сайте www.stroke.ahajournals.org

Продолжение читайте в следующем номере.

И.М. Меллина, Л.Б. Гутман, Л.И. Тутченко, А.А. Гудыменко, Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», г. Киев

Влияние ожирения на исходы беременности для матери и ребенка при гипертонической болезни

Артериальная гипертензия (АГ) у беременных остается одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности как в высокоразвитых, так и развивающихся странах [1-7].

Одним из состояний, сопровождающихся АГ во время беременности (табл. 1), является гипертоническая болезнь (ГБ), или первичная АГ. В отличие от АГ, обусловленной беременностью и являющейся ее осложнением, ГБ – это хроническая патология, предшествующая беременности и сопровождающая ее. АГ не является связанной с какой-либо известной причиной.

ГБ достаточно часто наблюдается у женщин детородного возраста и у беременных. Как показывают эпидемиологические исследования, проведенные у нас в стране, среди женщин детородного возраста это заболевание имеет место у каждой десятой. И если в возрасте 16-24 лет ГБ встречается у 3% женщин, 25-34 лет – у 6,3%, то в возрасте 35-44 лет – уже у 16% [8]. Среди беременных, по мнению экспертов Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, ГБ наблюдается у 1-5% женщин [6]. По результатам проведенного нами популяционного исследования – у 3,5% [9]. Учитывая наблюдаемую во многих странах мира тенденцию к деторождению в более позднем возрасте, частота случаев ГБ у беременных в ближайшие годы может существенно увеличиться [10].

В настоящее время вынашивание беременности на фоне ГБ также сопровождается развитием большого числа осложнений. Наиболее часто наблюдаются сочетанная преэклампсия, невынашивание беременности

(в первую очередь, преждевременные роды), дистресс (страдание) и задержка внутриутробного роста плода, его гибель [4, 5, 11-14].

Сочетанная преэклампсия является одним из наиболее характерных и тяжелых осложнений у беременных с ГБ. Очень часто она развивается рано (до 32-й недели), протекает в тяжелой форме, крайне плохо поддается терапии и может быть причиной нарушений мозгового кровообращения, кровоизлияний в области глазного дна, острой и хронической почечной недостаточности, отека легких. Именно при тяжелой преэклампсии, особенно возникшей рано, наблюдаются преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелые нарушения состояния плода и новорожденного (глубокая недоношенность, выраженная гипотрофия, тяжелая асфиксия, нарушения гемодинамики, мозгового кровообращения, дыхательные расстройства) [11, 15-17].

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что среди беременных с ГБ часто встречаются женщины с ожирением.

Согласно современным представлениям, ожирение – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире. В последние годы во всех странах отмечается прогрессирующее увеличение численности больных с этой патологией как среди взрослых, так и среди детей. Будучи важной причиной возникновения целого ряда тяжелых заболеваний, отрицательно влияя на течение и эффективность их лечения, ожирение представляет серьезную опасность для здоровья населения и требует значительных расходов на здравоохранение [18-22].

Таблица 1. Классификация АГ у беременных

Формы АГ	Определение
I. АГ, предшествующая беременности, или хроническая АГ	АГ, наблюдавшаяся до беременности или возникшая (впервые выявленная) до 20-й недели беременности
1. Первичная АГ, или ГБ, или эссенциальная АГ	АГ, не связанная с какой-либо известной причиной
2. Вторичная АГ, или симптоматическая АГ	АГ, являющаяся следствием поражения тех или иных органов (паренхиматозные заболевания почек, сужение почечной артерии, коарктация аорты, патология эндокринных желез и др.)
II. АГ, обусловленная беременностью*	АГ, возникшая после 20-й недели беременности (является проявлением осложнения беременности – позднего гестоза)
1. Гестационная гипертензия	АГ, не сопровождающаяся протеинурией и/или отеками (моносимптомное проявление позднего гестоза)
2. Преэклампсия	АГ в сочетании с протеинурией и/или отеками
3. Эклампсия	Судорожный приступ (приступы) вследствие гипертензивной энцефалопатии у больной с преэклампсией
III. Сочетанная преэклампсия	Преэклампсия (появление протеинурии и/или отеков, более значительное повышение уровня артериального давления [АД] после 20-й недели беременности) у женщин с хронической АГ
IV. Гипертензия неуточненная	АГ, впервые выявленная после 20-й недели беременности, при отсутствии информации об уровне АД до этого срока (исключение: АГ, сопровождающаяся гипертрофией левого желудочка сердца при отсутствии причин для ее развития, кроме повышенного АД; является проявлением хронической АГ)

Примечание: * – тяжесть АГ, обусловленной беременностью, диагностируют и оценивают на основании показателей диастолического АД.

Наиболее информативным показателем для выявления избыточной массы тела и ожирения, а также оценки его выраженности является индекс массы тела (ИМТ) — показатель, рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения в 1997 г. для широкого использования в медицинской практике.

ИМТ рассчитывается делением показателя массы тела (кг) на показатель роста человека (м), возведенный в квадрат:

$$ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Характеристика массы тела с учетом ИМТ представлена в таблице 2.

У беременных женщин массу тела оценивают по величине ИМТ незадолго до наступления беременности или в ранние ее сроки. Это связано с тем, что у подавляющего большинства женщин с увеличением срока беременности масса тела увеличивается. Это обусловлено ростом ребенка, увеличением беременной матки, объема крови, плаценты, амниотической и внеклеточной жидкости, жировой ткани и ткани молочных желез. Увеличение веса во время беременности характеризуется показателем прибавки массы тела, которая может быть как нормальной, так и патологической (излишней) [23].

Число женщин детородного возраста с избыточной массой тела или ожирением, в том числе вступающих в беременность, в последние годы повсеместно неуклонно растет [24-27]. В США избыточная масса тела или ожирение наблюдаются у 60% женщин детородного возраста [26], в Великобритании — у 53% [28]. Лишь за период с 1999 по 2003 г. в Нью-Йорке (США) число беременных с избыточной массой тела увеличилось на 11%, а с ожирением — на 8% [29]. Существенно возрастает и количество женщин с тяжелым ожирением [30]. Показатель распространенности избыточной массы тела и ожирения среди беременных женщин, с учетом ИМТ в ранние сроки беременности, в отдельных регионах различных стран составляет: Швеция — 50,2% [24]; Канада — 23,3% [31]; Бразилия (в различных когортах населения) — от 18,1% [32] до 34% [33]. По данным некоторых российских клиник, избыточная масса тела и ожирение были отмечены у 14,3-16,8% беременных [12, 34].

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют о большой частоте осложнений течения беременности и родов, нарушений состояния плода и новорожденного у женщин с избыточной массой тела и ожирением.

Как и у больных ГБ, при ожирении часто наблюдаются преэклампсия, невынашивание беременности, дистресс плода [12, 28, 31-33, 35-42]. Однако у больных с ожирением, в отличие от женщин с ГБ, развитие плода часто происходит по макросомальному типу, увеличивается частота рождения детей с более высокой массой тела и крупных детей [12, 31, 41]. При макросомии плода возрастает число случаев внутричерепной травмы, дистоции (застревания) плечиков и перелома ключицы [12, 43].

Таблица 2. Характеристика массы тела с учетом ИМТ

Оценка массы тела	ИМТ, кг/м ²
Дефицит	< 18,5
Нормальная	18,5-24,9
Избыточная	25,0-29,9
Ожирение I степени	30,0-34,9
Ожирение II степени	35,0-39,9
Ожирение III степени (тяжелое)	≥ 40,0

Новорожденные этой категории больных нередко рождаются в нарушенном состоянии, что вызывает необходимость наблюдения и лечения их в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии [12, 30, 32, 33, 43].

У больных с ожирением в родах нередко имеют место слабость родовой деятельности и кровотечения (как гипотонические, так и обусловленные коагулопатией) [12, 35, 38]. Частота оперативного родоразрешения у таких больных в 2-3 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела [31-33, 40, 41, 43].

Характерным осложнением беременности у женщин с ожирением является гестационный сахарный диабет (гестационный диабет) [31-33, 41].

Гестационным диабетом называют нарушение толерантности к глюкозе любой степени, возникающее (или впервые выявляемое) во время беременности. Его диагностируют на основании результатов проведения теста толерантности к глюкозе [44-46].

В популяции, по данным масштабных исследований, это осложнение беременности имеет место у 3-5% женщин [46-48]. У беременных с ожирением оно наблюдается в 17% случаев [49]. Гестационный диабет составляет около 90% всех случаев сахарного диабета во время беременности [47]. У большинства больных диагностируют заболевание класса А1 (гестационный диабет, при котором эугликемия достигается диетой) [50].

При гестационном диабете у ранее здоровых женщин чаще встречаются преэклампсия, преждевременные роды, родоразрешение путем кесарева сечения; более высокими являются показатели перинатальной смертности, значительно возрастают такие неонатальные осложнения, как асфиксия, макросомия, травматизм в родах, гипогликемия, гипербилирубинемия, гиперинсулинемия [46, 50, 51]. Имеются убедительные данные о том, что даже умеренное повышение уровня гликемии у матери, недостаточное для установления диагноза «гестационный диабет», приводит к увеличению материнских и детских перинатальных осложнений [46]. Вместе с тем, проведение терапии у беременных с гестационным диабетом позволяет существенно снизить их число [46, 50-52].

Развитие во время беременности гестационного диабета влечет за собой и весьма негативные отдаленные последствия. В их числе появление с годами у матери высокого риска возникновения сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома, у ребенка — сахарного диабета или преддиабета к 19-27 годам [47, 48, 53]. В результате проведения масштабного метаанализа было установлено, что риск развития в последующем сахарного диабета 2-го типа у беременных с гестационным диабетом в 7,43 раза выше, чем у женщин, имеющих нормальный уровень гликемии при беременности [48]. Наблюдаемая общность причин и механизмов развития гестационного диабета и сахарного диабета 2-го типа позволяет рассматривать гестационный диабет как первый признак, указывающий на вероятность возникновения в последующие годы сахарного диабета 2-го типа [48, 53]. Отмечается необходимость разработки и проведения профилактических программ для женщин с гестационным диабетом в анамнезе для того, чтобы предупредить или отсрочить развитие у них сахарного диабета 2-го типа [47, 48].

ОГЛЯД

Хорошо известно, что ожирение (особенно абдоминальное) является фактором риска развития ГБ. Наличие ожирения связывают также с более тяжелым течением АГ, необходимостью приема большего числа антигипертензивных препаратов и вероятностью того, что оптимальные показатели АД не будут достигнуты [54]. Роль ожирения в исходе беременности при ГБ для матери и плода не изучена. Именно этот аспект стал целью нашего исследования.

Мы проанализировали течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного у 153 женщин с ГБ: 42 из них находились под нашим наблюдением, у 111 оценка течения беременности и родов проводилась по материалам медицинской документации женских консультаций г. Киева за последние годы. Беременные были в возрасте от 18 до 46 лет, средний возраст составил $30,8 \pm 0,5$ года. АГ 1-й степени (АД = 140/90-159/99 мм рт. ст.) была у 107 больных; АГ 2-й степени (АД = 160/100-179/109 мм рт. ст.) – у 37; АГ 3-й степени (АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.) – у 9. У большинства женщин с АГ 1-й степени (84,1%) имела место ГБ I стадии, у 15,9% больных – ГБ II стадии (наблюдались гипертензивная ангиопатия сетчатки и/или гипертрофия левого желудочка сердца). У беременных с АГ 2-й и 3-й степени, напротив, преимущественно выявлялась ГБ II стадии (82,6% женщин); ГБ I стадии имели 17,4% больных.

Изучение показателей массы тела у женщин с ГБ с учетом ИМТ незадолго до наступления настоящей беременности или в первые ее 12 недель показало, что более чем 2/3 больных имеют избыточную массу тела или ожирение.

Если в популяции у беременных с нормальным уровнем АД, по данным наших исследований, избыточная масса тела и ожирение встречаются у 13% женщин, то у беременных с ГБ этот показатель составляет 70,6% (в 5,4 раза больше). Учитывая доказанную роль лишнего веса в генезе ГБ, эти данные убедительно свидетельствуют о том, что избыточная масса тела и ожирение являются весьма значимыми факторами риска развития ГБ у женщин детородного возраста и у беременных.

Установлено, что в целом у беременных с ГБ нормальная масса тела (ИМТ = 18,5-24,9 кг/м²) имеет место только у 29,4% женщин. Избыточная масса тела

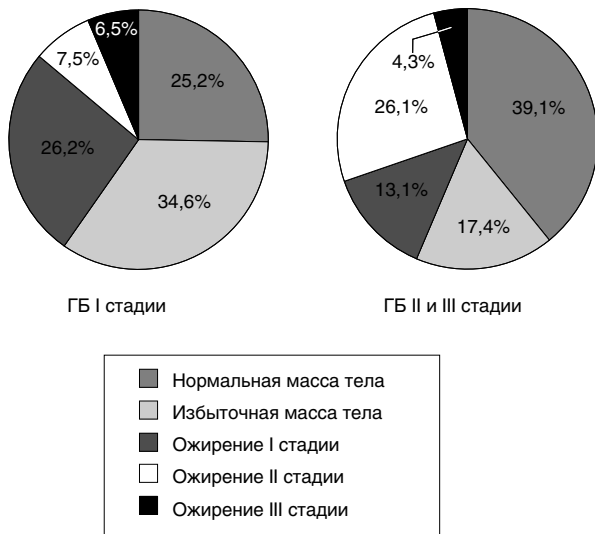


Рис. 1. Структура показателей массы тела у беременных с ГБ с учетом степени заболевания

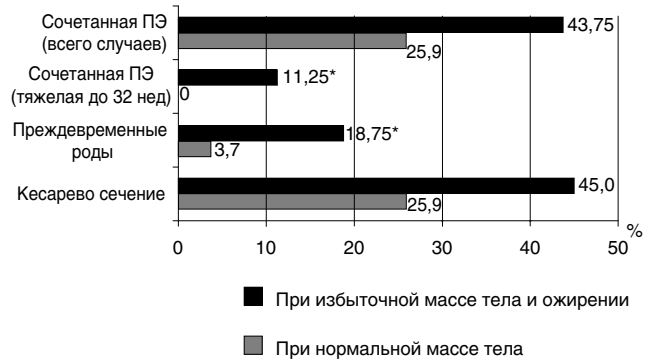


Рис. 2. Осложнения беременности и родов у больных ГБ I стадии с учетом массы тела

Примечание: * – достоверность различия показателей; $p < 0,05$. ПЭ – преэклампсия.

(ИМТ = 25,0-29,9 кг/м²) наблюдается у такого же числа больных (29,4%), тогда как ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) встречается у 41,2% женщин. Превалирует ожирение I степени (ИМТ = 30,0-34,9 кг/м²), составляющее 22,2% случаев. Ожирение II степени (ИМТ = 35,0-39,9 кг/м²) выявляется у 13,1% женщин, а наиболее тяжелое ожирение – ожирение III степени (ИМТ ≥ 40 кг/м²) – встречается относительно редко (у 5,9% беременных с ГБ).

Принимая во внимание то, что в значительной мере исход беременности у женщин с ГБ определяется тяжестью заболевания и, в первую очередь, степенью АГ [11], частота избыточной массы тела и ожирения, а также их роль в развитии осложнений беременности у больных ГБ проанализированы нами с учетом степени тяжести АГ (рис. 1).

Выявлено, что у беременных с ГБ I стадии избыточную массу тела и ожирение имеют 3/4 женщин. При этом превалируют лица с избыточной массой тела (34,6%) и ожирением I степени (26,2%). Их удельный вес среди тучных женщин с ГБ I стадии составляет 81,25%. У больных ГБ II и III стадии избыточная масса тела и ожирение наблюдаются в 60,9% случаев; наиболее часто встречается ожирение II степени (26,1%). Среди женщин с ГБ II и III стадиями и повышенной массой тела оно составляет 42,9%.

Полученные данные дают основание предполагать, что у больных ГБ I стадии, составляющих в популяции большинство, значительную роль в формировании болезни играют нейрогуморальные изменения, свойственные начальным проявлениям ожирения. В то же время при ГБ II и III стадиях на развитие болезни оказывают влияние выраженные изменения нейрогуморальной регуляции различного генеза, в том числе обусловленные ожирением, особенно – выраженным.

Анализ течения беременности, родов и состояния новорожденного при ГБ I стадии свидетельствует о том, что даже при начальных проявлениях болезни наблюдается очень большое число осложнений. Вместе с тем, значительно чаще они бывают у женщин с избыточной массой тела и ожирением, нежели у больных с нормальным весом (рис. 2, 3).

Так, на фоне избыточной массы тела и ожирения имеет место тенденция к более частому присоединению преэклампсии, при этом сочетанная преэклампсия, развивающаяся очень рано (до 32-й недели беременности), возникает существенно чаще. У больных данной категории достоверно чаще происходят преждевременные

ОГЛЯД

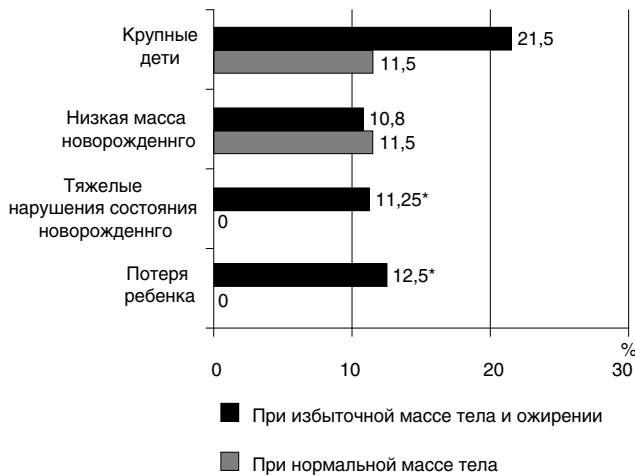


Рис. 3. Состояние новорожденных у больных ГБ I стадии с учетом массы тела матери

Примечание: * – достоверность различия показателей; $p < 0,05$.

роды и наблюдается тенденция к более частому родоразрешению путем операции кесарева сечения. К последней наиболее часто приходится прибегать в связи с тяжестью состояния матери, обусловленной преэклампсией, и необходимостью ее быстрого родоразрешения; в связи с выраженным нарушением состояния плода, возникающим как во время беременности, так и в родах; наличием рубца на матке после предыдущего кесарева сечения. Следует отметить, что при оперативном родоразрешении у больных с выраженным ожирением наблюдаются как технические сложности, так и трудности с проведением анестезии.

У женщин с ГБ I стадии и избыточной массой тела или ожирением по сравнению с больными с нормальной массой тела значительно чаще имеют место перинатальные потери, а также тяжелые нарушения состояния новорожденного, требующие лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а затем второго этапа выхаживания. Вместе с тем, и дети с низким весом (менее 3000 г), и крупные дети (более 4000 г) при доношенной одноплодной беременности встречаются одинаково часто как у больных с нормальной массой тела, так и с ее избытком или ожирением.

У больных ГБ II и III стадии частота осложнений беременности и родов крайне высокая. Вместе с тем, достоверных различий в числе случаев сочетанной преэклампсии,

в том числе преэклампсии тяжелой, рано развившейся, преждевременных родов, родоразрешения путем операции кесарева сечения у больных с нормальной массой тела и избыточной или ожирением, не наблюдается (рис. 4).

При выраженной АГ имеют место также очень высокая перинатальная смертность и тяжелые нарушения состояния новорожденного. В зависимости от массы тела матери последние не различаются. Однако низкий вес детей при рождении у женщин с ГБ II и III стадии существенно чаще бывает при нормальной массе тела матери (рис. 5). Можно думать, что очень частые материнские и перинатальные осложнения у беременных с ГБ II и III стадии определяются прежде всего тяжестью АГ, хотя генез по крайней мере перинатальных нарушений при нормальной массе тела и при ее избытке или ожирении у матери, вероятно, различный.

В результате активного выявления гестационного диабета путем проведения теста толерантности к глюкозе у наблюдаемых нами женщин диабет был диагностирован у 38,1% беременных с ГБ. Особенно часто гестационный диабет развивался у больных ГБ с избыточной массой тела и ожирением (в 50% случаев). Среди беременных с ГБ и гестационным диабетом лишний вес имели 87,5% женщин. Достаточно часто (14,3% случаев) гестационный диабет имел место и у больных ГБ с нормальной массой тела. Во всех случаях был диагностирован гестационный диабет класса А1 (гестационный диабет, при котором нормальный уровень гликемии достигается диетой). Беременные с ГБ и гестационным диабетом были старше женщин без этого осложнения (соответственно $34,6 \pm 1,56$ лет и $30,4 \pm 0,76$ лет; $p < 0,05$). Данная патология чаще развивалась на фоне ГБ I стадии (55,6% случаев), чем ГБ II и III стадии (25,0% случаев; $p < 0,05$); повторность предстоящих родов значения не имела.

Анализ течения беременности и родов у пациенток с ГБ с учетом развившегося гестационного диабета не выявил различий в числе случаев сочетанной преэклампсии, преждевременных родов, родоразрешения путем операции кесарева сечения, а также детских перинатальных потерь и рождения детей с тяжелыми нарушениями состояния, нуждающихся в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а затем второго этапа выхаживания женщин с гестационным диабетом и без него. Вероятно, это связано с тем, что у большинства больных гестационный диабет был

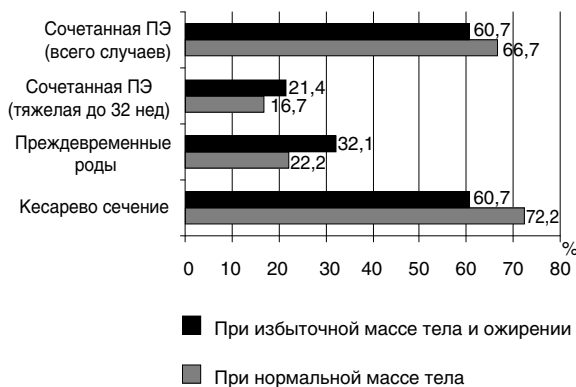


Рис. 4. Осложнения беременности и родов у больных ГБ II и III стадии с учетом массы тела

Примечание: ПЭ – преэклампсия.

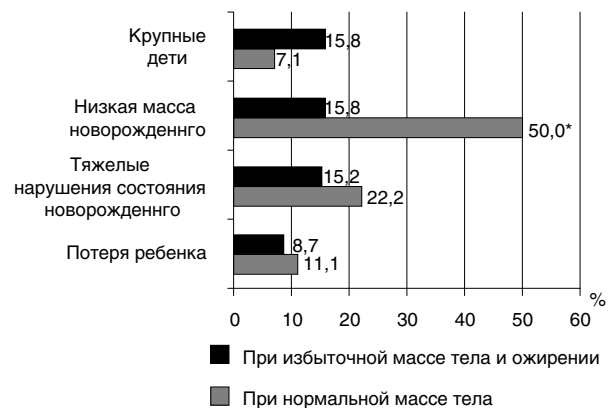


Рис. 5. Состояние новорожденных у больных ГБ II и III стадии с учетом массы тела матери

Примечание: * – достоверность различия показателей; $p < 0,05$.

диагностирован до 26-й недели беременности, что позволило относительно рано начать лечение (прежде всего, диетотерапию). Вместе с тем, у матерей с гестационным диабетом наблюдалась тенденция к более частому рождению при доношенной одноплодной беременности крупных детей, тогда как дети с низкой массой тела рождались реже. Это обусловило больший вес новорожденных у матерей с гестационным диабетом: $3886 \pm 252,4$ г против $3206 \pm 138,6$ г; $p < 0,05$.

Хотя изучение гестационного диабета у беременных с ГБ только начато и представлены его первые предварительные результаты, факт очень широкой распространенности гестационного диабета у больных ГБ, особенно у женщин с ГБ и избыточной массой тела или ожирением, сомнений не вызывает. Это обусловлено влиянием на развитие сахарного диабета не только чрезмерной массы тела, но и собственно АГ [55, 56].

Такие осложнения, как слабость родовой деятельности, кровотечения в послеродовом периоде у больных ГБ были в единичных случаях. Вероятно, причина этого — настороженность врачей относительно подобных осложнений и активное ведение родов, включая очень частое родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что избыточная масса тела и ожирение наблюдаются более чем у 2/3 беременных с ГБ. При АГ I-й степени полнота имеет место у 74,8% больных, у подавляющего большинства из них выявляется избыточная масса тела и ожирение I степени. При АГ 2-й и 3-й степени чрезмерная масса тела наблюдается у 60,9% беременных, наиболее часто имеет место ожирение II степени. Полученные данные свидетельствуют о важной роли избыточной массы тела и ожирения в развитии ГБ у женщин детородного возраста и беременных.

При избыточной массе тела и ожирении у женщин с ГБ I стадии увеличивается число осложнений беременности, родов, нарушений состояния новорожденного. Наблюдается тенденция к более частому присоединению преэклампсии, достоверно чаще развивается тяжелая ранняя преэклампсия, гестационный диабет, преждевременные роды; имеет место тенденция к более частому родоразрешению путем операции кесарева сечения; возрастает число перинатальных потерь и тяжелых нарушений состояния новорожденного, требующих наблюдения в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, а затем второго этапа выхаживания. Это дает основание считать избыточную массу тела и ожирение значимым фактором риска развития неблагоприятного исхода беременности для матери и ребенка при начальных проявлениях ГБ.

У женщин с ГБ II и III стадии число указанных осложнений очень большое, оно не зависит от массы тела матери. Вместе с тем, при нормальной массе тела на фоне выраженной АГ существенно чаще, чем при избыточной массе тела и ожирении, бывает низкая масса детей при рождении. Вероятно, имеются различия в патогенезе осложнений беременности у больных ГБ II и III стадии в зависимости от массы тела матери. Их изучение, разработка методов коррекции, возможно, будет способствовать улучшению исходов беременности у этой группы больных.

С учетом изложенного, считаем целесообразным проводить тщательный контроль уровня АД при избыточной массе тела и ожирении у женщин детородного возраста и беременных с целью раннего выявления АГ и осуществления необходимых лечебно-профилактических мероприятий. Женщинам детородного возраста, страдающим ГБ, необходимы прекоцепционная подготовка, а после завершения беременности — длительное наблюдение и терапия, в основе которых должны лежать здоровый образ жизни, в том числе рациональное питание и нормализация массы тела.

Литература

1. Венцовский Б.М. Интенсивное наблюдение и лечение при позднем гестозе / Б.М. Венцовский, Я.М. Витовский: Под ред. Б.М. Венцовского, Г.К. Степанковской // Акушерство и гинекология. Неотложная помощь. — М.: Эксмо, 2008. — Глава 4. — С. 51-83.
2. Медведь В.І. Гіпертензивні розлади під час вагітності // Перинатологія: Посібник для акушерів, неонатологів та сімейних лікарів. — Кіровоград: ПОЛІУМ, 2008. — С. 104-139.
3. Сидорова И.С. Гестоз / И.С. Сидорова, В.И. Кулаков, И.О. Макаров // Руководство по акушерству. — М.: Медицина, 2006. — С. 333-433.
4. De Gracia P.V. Pregnancy and Severe Chronic Hypertension in Pregnancy / P.V. de Gracia, C.M. Rueda, A. Smith. — 2004. — Vol. 23, № 3. — P. 121-123.
5. Gilbert W.M. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study / W.M. Gilbert, A.L. Young, B.J. Danielsen // Reprod Med. — 2007. — Vol. 52, № 11. — P. 1046-1051.
6. Hypertension in pregnancy / 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 1503-1504.
7. Sun Y. Maternal and perinatal prognosis of pregnancy with chronic hypertension and analysis of associated factors / Y. Sun, Y.L. Yang, H.X. Yang // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2007. — Vol. 42, № 7. — P. 434-437.
8. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль // Здоров'я України. — 2007. — № 21/1. — С. 62-63.
9. Мелліна І.М., Гутман Л.Б., Тутченко Л.І., Гудименко А.А. Визначення частоти та структури гіпертензивних розладів у вагітних. Оцінка якості діагностики гіпертонічної хвороби на етапі жіночої консультації // Здоров'я жінки. — 2007. — № 3 (31). — С. 67-69.
10. James P.R., Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy // Heart. — 2004. — Vol. 90. — P. 1499-1504.
11. Мелліна І.М. Ускладнення вагітності у жінок з гіпертонічною хворобою: фактори ризику і профілактика / Мелліна І.М. // Вісник наукових досліджень. — 2003. — № 1. — С. 50-51.
12. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / Шехтман М.М. — М., 2005. — 816 с.
13. Rose E. Hypertensive diseases in pregnancy [Електронний ресурс] / Rose E. — Режим доступу: <http://faculty.washington.edu/momus/PB/obhtn.htm>.
14. Sibai B.M. Chronic Hypertension in Pregnancy / B.M. Sibai // Obstetrics and Gynecology. — 2002. — Vol. 100. — P. 369-377.
15. Giannubilo S.R. Perinatal outcomes, blood pressure patterns and risk assessment of superimposed preeclampsia in mild chronic hypertensive pregnancy / S.R. Giannubilo, B.De П'Uomo, A.Tranquilli // European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology. — 2006. — Vol. 126, № 1. — P. 63-67.
16. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorders of pregnancy: a seven-year experience of tertiary care center / G. Yucesoy, S. Ozkan, H. Bodur et al. // Archives of Gynecology and Obstetrics. — 2005. — Vol. 273, № 1. — P. 43-49.

Полный список литературы, включающий 56 пунктов, находится в редакции.

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

Патогенетические и клинические моменты применения церебролизина

Здравоохранение экономически развитых стран столкнулось с необходимостью решения сложной проблемы, заключающейся в том, что увеличение ожидаемой продолжительности жизни неизбежно становится причиной значительного роста числа случаев заболеваний, которые непосредственно связаны со старением населения. Ишемия мозга остается одной из самых острых проблем современного здравоохранения, что связано со значительной частотой развития данной патологии и значимых последствий для пациентов и общества (высокий уровень инвалидизации и высокая смертность) [2]. Недостаточность мозгового кровообращения приводит к формированию острых нарушений мозгового кровообращения, имеющих медицинскую и социальную значимость ввиду высокой частоты инвалидизации и смертности. Помимо «эпидемии» инсульта, перед системой здравоохранения стоит и другая проблема — деменция. По самым приблизительным подсчетам, деменцией в мире страдают около 30 млн человек, а к 2050 г. их число достигнет 120 млн.

В Российской Федерации распространенность когнитивных нарушений велика — до 25% лиц пожилого возраста, приходящих на амбулаторный прием к неврологу, имеют деменцию. На практике данный диагноз выставляется лишь пациентам с наиболее тяжелыми формами деменции.

В последние годы обсуждается вопрос об апоптозе. Апоптоз как один из видов клеточной гибели играет определенную роль в формировании различных патологических процессов, локализованных в нервной системе, например при нейродегенеративных заболеваниях [7, 18, 26], ишемическом инсульте [25], интрацеребральной геморрагии [21], локальном термическом повреждении мозга [16], шизофрении [19], эпилепсии [15]. Предполагают, что процесс программированной гибели нейронов играет ключевую роль и в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани.

Как целостное явление апоптоз представляет собой фазный процесс. Начальная, обратимая фаза включает предполагаемую генетическую программу, которая завершается активацией эндонуклеаз, ответственных за дробление молекулы ДНК. После этого апоптоз переходит во вторую, необратимую фазу, которая завершается проявлением морфологических признаков, дезинтеграцией клетки и ее ассимиляцией макрофагами. С обнаружением каспаз была обозначена третья, промежуточная фаза апоптоза, связанная с активацией его «исполнителей», — к ним отнесены

«нижние каспазы» и эндонуклеазы. Считается, что эта промежуточная фаза — до начала фрагментации ДНК — также является обратимой [1].

Каскад апоптозных процессов может быть спровоцирован либо через медиаторы (глутамат, интерлейкины и др.), либо запущен причинами, связанными с ишемией клетки, ее повреждением, токсическим воздействием, либо прямым действием на геном клетки (вирусы). Биохимические процессы, сопровождающие апоптоз, проявляются экспрессией специфических генов и трансляцией особых белков клетки. Среди них, помимо упомянутых, классические медиаторы, нейропептиды, ростовые (НРФ — нейрональные ростовые факторы) и нейротрофические факторы (NGF — nerve growth factor, BDNF — brain-derived neurotrophic factor) [1].

НРФ относятся к физиологически активным полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в развивающихся системах и их функциональную стабильность. В зрелом возрасте же НРФ защищают нейрональные структуры от травматического, гипоксического, ишемического и других повреждений [1, 27]. Существующие данные свидетельствуют о важной роли НРФ и в генезе нейродегенеративных процессов [17], патогенетические механизмы которых соответствуют представлениям о нейроапоптозе. На сегодняшний день описано более 160 нейротрофических факторов и факторов роста с нейротрофическими свойствами, экспериментальным путем составлены профили их дефицита при различных нейродегенеративных заболеваниях.

Установлено, что введение растворимого фактора роста нервной ткани (NGF-белка) непосредственно в мозг (интравентрикулярно) может полностью предотвращать вызванную каким-либо повреждением дегенерацию холинергических нейронов [20, 28]. В нескольких независимых исследованиях установлено, что введение мышшиного NGF кроликам делает обратимой возрастную атрофию холинергических нейронов в ядрах основания мозга [4]. Таким образом, введение NGF непосредственно в мозг предотвращает обусловленную каким-либо повреждением или спонтанную (возрастную) дегенерацию холинергических нейронов и предупреждает вызванную упомянутыми причинами утрату памяти у экспериментальных животных. Кроме того, в эксперименте удалось показать, что интрацеребральное введение мышшиного фактора роста (NGF) существенно усиливает активность ацетилхолинтрансферазы и повышает уровень ацетилхолина в мозге [14].

Ростовые факторы по ряду признаков сходны с цитокинами. Поэтому, взаимодействуя с рецепторами, они могут влиять на активность клеток иммунной системы и участвовать в контроле воспалительных процессов в мозге, участвующих в каскаде апоптозных процессов. Необходимо отметить важность иммуотрофических механизмов, задействованных в прогрессировании болезни Альцгеймера (БА). Один из этих механизмов связан со снижением содержания в организме инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и одновременным повышением уровня фактора роста некроза опухолей (TNF α). Инсулиноподобный фактор роста оказывает влияние на процессы нейропротекции, в то время как фактор некроза опухолей потенцирует процессы воспаления и нейротоксичности.

Значимость упомянутых экспериментальных исследований чрезвычайно велика, поскольку они впервые позволили опровергнуть устоявшуюся догму, утверждающую, что человеческие нейроны не могут регенерировать [1, 27].

Совершенно очевидно, что прерывая лишь одну реакцию сложнейшего патохимического каскада нейродегенераций, невозможно существенно замедлить этот процесс и, соответственно, повлиять на клиническое течение деменции. При этом остается еще одно серьезное препятствие к использованию нейротрофических факторов как лечебной субстанции – это доставка к нейрональным структурам их больших белковых молекул, что является труднопреодолимым с терапевтической точки зрения.

В этой связи открытие нейротрофических эффектов у отдельных нейропептидов, применяющихся в клинической практике, привлекло интересы исследователей и клиницистов к изучению их воздействий на патогенез дегенеративных повреждений головного мозга [27].

Одним из таких препаратов является церебролизин. Церебролизин – это комбинация целого ряда нейротрофических и нейропротективных факторов природного происхождения (низкомолекулярных нейропептидов, фосфолипидов, эссенциальных микроэлементов), действующий подобно эндогенным нейротрофическим факторам. Благодаря мультифакторному действию, данный препарат является потенциальным фармакологическим средством при лечении таких заболеваний, как деменция.

В последние годы возрос интерес к его изучению биохимиков, молекулярных биологов, клиницистов, поэтому с каждым годом открываются новые свойства церебролизина, доказывающие новые возможности его применения. Широкий спектр проводимых экспериментальных исследований на основе современных иммунологических, биохимических и цитохимических технологий выявил молекулярные механизмы терапевтической активности препарата. К сегодняшнему дню накоплена обширная доказательная база в отношении способности церебролизина замедлять нейродегенерацию при деменциях.

Основными механизмами действия церебролизина являются регуляция энергетического метаболизма мозга, собственное нейротрофическое влияние и модуляция активности эндогенных факторов роста, взаимодействие

с системами нейропептидов и нейромедиаторов. Экспериментальные исследования показали, что церебролизин уменьшает потребность мозга в кислороде, формируя его повышенную резистентность к факторам гипоксии, доказаны антиоксидантные свойства препарата, обусловленные торможением процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов. Подтверждено положительное влияние церебролизина на гомеостаз микроэлементов (магния, селена, марганца, ванадия), обладающих антиоксидантными свойствами [5]. Было доказано положительное воздействие церебролизина на состояние холинергических нейронов, сопровождающееся достоверным изменением уровня ацетилхолинэстеразы, что по-видимому, является одним из механизмов ноотропного эффекта препарата. Церебролизин приводит к увеличению выживаемости до 20% холинергических нейронов в срединной перегородке и сохранности размера клетки в живых тканях [8].

Известно, что основным патоморфологическим проявлением нейродегенерации при БА является отложение β -амилоида (A β) в сенильных бляшках. Образуется A β из белка-предшественника амилоида, представляющего собой один из протеинов, входящих в состав клеточных мембран. В нормальных условиях белок-предшественник амилоида метаболизируется до нескольких фрагментов, одним из которых является A β . Образование A β возможно в виде двух форм – A β 40 и A β 42, различающихся между собой по количеству аминокислотных остатков и массе. Более тяжелая форма A β 42 быстро образует нерастворимый агрегат. Образование и отложение A β , гиперфосфорилирование тау-протеина, накопление патологических протеинов, повышение активности окислительных ферментов в свою очередь приводят к гиперпродукции свободных радикалов.

В исследованиях E. Rockenstein et al. доказано, что церебролизин уменьшает отложение амилоида у мышей (mThy1-hAPP tg) [32, 33]. В масштабных исследованиях доказано, что церебролизин подавляет A β /LPS-индуцированную активацию микроглии и снижает выработку IL-1 β , вызванную LPS-активацией микроглии [10, 11, 23].

На современном этапе изучения церебролизина уделяется особое внимание рассмотрению основных механизмов его нейротрофической и нейропротективной активности, предупреждающих развитие апоптоза. Присутствующие в составе церебролизина нейропептиды и нейротрофические факторы имеют большой выбор «мишеней», через которые осуществляется коррекция нейроапоптоза на различных стадиях этого патологического процесса, что обеспечивает уникальную терапевтическую активность препарата в лечении широкого спектра неврологических и психиатрических заболеваний и, в первую очередь, при лечении сосудистой и нейродегенеративной патологии мозга.

Нейротрофические эффекты церебролизина заключаются в доказанном влиянии препарата на:

- Синаптическую пластичность – в исследованиях, проведенных *in vivo*, под влиянием церебролизина происходит восстановление дендритных разветвлений и образование синапсов на моделях трансгенных животных [24, 32, 36], что напрямую коррелировало с когнитивным улучшением. Церебролизин повышает выживание и спрутинг в культуре нейронов [9].

- Стимуляцию нейрогенеза – в исследованиях, проведенных *in vivo*, доказано, что церебролизин стимулирует нейрогенез в зубчатой извилине после его введения, что статистически достоверно коррелирует с когнитивной деятельностью животных [35]. Церебролизин стимулирует *in vitro* рост нейронов узелкового ганглия; его введение новорожденным крысам ускоряет рост клеток гиппокампа и положительно влияет на дифференцировку дендритов, увеличивая число синаптических контактов, что положительно влияло на закрепление у крыс навыков обучения при коротких курсах введения и на сохранение рефлекса избегания у «старых» животных [32].

- Увеличение синтеза белка в мозге – в исследованиях *in vitro* под его воздействием отмечается увеличение синтеза белка в бесклеточных образцах [30, 34].

- Стимуляцию нейрогенеза – в исследовании, проведенном *in vivo*, определено повышение нейрогенеза в зубчатой извилине после интравентрикулярного введения церебролизина, что коррелировало с улучшением когнитивной деятельности [35].

Многогранные метаболические эффекты церебролизина, данные о нейротрофическом, нейромодуляторном, антигипоксическом и антиоксидантном его действии, а также доказанная безопасность и хорошая переносимость препарата создали предпосылки для его применения в клинических условиях.

Его клиническая эффективность была подтверждена в специальных двойных слепых контролируемых исследованиях, отвечающих доброкачественной клинической практике, в клиниках Австрии, Германии, Канады, США, Китая, Японии и других стран. Много работ посвящено применению церебролизина при инсультах, хронической цереброваскулярной недостаточности, где подтверждается клиническая эффективность препарата [6]. В данных работах доказано, что препарат оказывает статистически значимое влияние на ускоренное восстановление утраченных функций, улучшение познавательных способностей, профессиональных навыков, вербальных коммуникаций, ориентировку, способность к самообслуживанию, социальные контакты. В исследовании безопасности и эффективности церебролизина в остром периоде ишемического инсульта [5] подтверждена безопасность его применения в дозах 10 и 50 мл для больных с ишемическим инсультом. Установлено, что церебролизин, особенно в дозе 50 мл, уменьшает прирост объема очага инфаркта и нормализует функциональное состояние головного мозга. Раннее начало терапии (в первые 6 часов заболевания) способствует более полному восстановлению нарушенных неврологических функций, что позволяет использовать церебролизин в пределах терапевтического окна в условиях скорой помощи и в отделениях нейрореанимации.

Было клинически подтверждено положительное влияние церебролизина на неврологические проявления при лечении больных с хроническими формами ишемической болезни мозга. При дисциркуляторной энцефалопатии церебролизин повышает эффективность ассоциативных процессов в мозге, улучшает умственную активность, память, внимание, стабилизирует

эмоциональный фон, способствует регрессу двигательных и экстрапирамидных расстройств. После окончания курса лечения церебролизин в течение последующих 3-4 месяцев было отмечено не только сохранение терапевтического эффекта препарата, но и повышение эффективности его влияния. При проведении двух курсов лечения церебролизин в год установлено, что препарат значительно снижает темпы прогрессирования хронической ишемии мозга, риск развития транзиторной ишемической атаки и инсульта в течение заболевания. Назначение церебролизина в дозе 10 мл/сут в течение 15 дней вызывает значимый и продолжительный клинический эффект, не увеличивая при этом частоты побочных эффектов. Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что назначение церебролизина, несмотря на увеличение затрат на стоимость самого препарата, экономически более выгодно, чем применение лишь базовой терапии, включающей антигипертензивные и антитромботические препараты.

Помимо традиционного применения церебролизина в лечении цереброваскулярных заболеваний, в последнее десятилетие были проведены клинические исследования по его использованию в лечении деменций. Сегодня имеются убедительные клинические доказательства эффективности данного нейротрофического препарата при БА.

В контролируемом плацебо исследовании [3], проведенном в 2007–2008 гг. в России, по изучению эффективности влияния церебролизина у пациентов с сосудистой деменцией получены статистически достоверные результаты о положительном влиянии препарата на когнитивные функции (ADAS-COD TT, CIBIC, ITT, MMSE). Выводы исследования эффективности и безопасности использования церебролизина в лечении сосудистой деменции: значительно улучшает клинический исход больных с сосудистой деменцией легкой и средней степени тяжести путем улучшения познавательной способности и активности повседневной жизни, и этот положительный клинический эффект отмечается на протяжении 6 месяцев. Препарат, применяемый в дозе 20 мл, оказался безопасным и хорошо переносимым больными с сосудистой деменцией. Церебролизин повышает качество жизни пациентов и их родных.

В работах С.У. Bae et al. [13], E. Ruether et al. [34], M. Rainer et al. [31], M. Panisset et al. [29] и X.A. Álvarez et al. [12] показана способность церебролизина улучшать когнитивные функции, уменьшать выраженность некогнитивных симптомов, повышать активность повседневной жизни и глобального функционирования больных с деменцией. В совместном исследовании, проведенном X.A. Álvarez et al. [12], был показан феномен повышения индекса биоэлектрической активности мозга за счет усиления мощности α - и β -ритма на фоне терапии церебролизин, а также была показана прямая корреляционная связь между этими показателями и улучшением когнитивных функций у пациентов с сосудистой деменцией при оценке умственных нарушений по шкале ADAScog.

Двойное слепое контролируемое плацебо исследование трех дозировочных режимов церебролизина у 279 пациентов с БА легкой и средней степени тяжести [12] продемонстрировало, что выраженность когнитивных нарушений, оцениваемых по шкале ADAScog,

в наибольшей степени уменьшалась при использовании дозы 10 мл/сут на протяжении 12 недель терапии. При анализе способности церебролизина повышать ежедневную активность пациентов отмечено, что сравнимый положительный эффект оказывали дозы 10 и 30 мл/сут. В то же время максимальное и достоверное уменьшение выраженности нейропсихиатрических симптомов отмечалось в группе больных, получавших препарат в дозе 60 мл/сут. При анализе безопасности применения церебролизина отмечено отсутствие достоверных различий между тремя терапевтическими группами (10, 30 и 60 мл/сут) и группой плацебо по частоте побочных эффектов, использованию вспомогательных препаратов и изменению лабораторных показателей.

На сегодняшний день доказательная база шести завершенных зарубежных клинических исследований, подтверждающих способность церебролизина модифицировать течение БА, объединена в специальном обзоре Департамента здравоохранения США (U.S. Department of Health and Human Services), посвященном фармакологическому лечению деменции. Следует отметить, что этот официальный документ объективно отражает точку зрения экспертов авторитетной организации на перспективы применения современных нейропротекторов для профилактики и терапии деменции, а данные, касающиеся применения церебролизина, демонстрируют возрастающий интерес исследователей и практиков к этому хорошо известному препарату.

Таким образом, церебролизин – комплексный полипептидный препарат, успешно используемый в клинической практике более 50 лет в лечении широкого спектра ишемических, нейродегенеративных, травматических и других заболеваний нервной системы, открывает нам все новые свойства своего нейрохимического и терапевтического спектра действия. Открыты новые аспекты нейрохимических воздействий церебролизина, объясняющих многоаспектность терапевтического влияния данного препарата.

Благодаря высокой терапевтической эффективности, возможности назначения при лечении больных с широким спектром неврологических и психических заболеваний, отсутствию ограничений к его применению у пациентов различных возрастных групп церебролизин выгодно отличается от других лекарственных препаратов. Учитывая результаты фармако-токсикологических исследований и клинических испытаний, можно утверждать, что церебролизин является высокоэффективным препаратом, не представляющим опасности для здоровья пациента даже при его использовании в рамках длительного курса и достаточно широком диапазоне доз. Помимо этого, необходимо подчеркнуть, что церебролизин получается на основе совершенной технологии, гарантирующей отсутствие возможности переноса «прионовых болезней». Его эффективность подтверждена широким спектром экспериментальных и клинических двойных слепых контролируемых плацебо исследований, отвечающих требованиям доброкачественной клинической практики, проводимых как у нас в стране, так и за рубежом.

Литература

1. Гомазков О.А. Нейропептиды и ростовые факторы мозга. – 2002. – С. 239.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России // *Consilium Medicum*. – 2003. – Vol. 5. – P. 12-18.
3. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Церебролизин в лечении деменции.
4. Виндиш М. Нейтрофическая терапия болезни Альцгеймера – клинический опыт. Материалы III Российской конференции, посвященной 100-летию со дня рождения проф. Э.Я. Штернберга. Изд-во «Пульс», 2003. – С. 9-20.
5. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. – М., 2006. – С. 303.
5. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности Церебролизина при лечении острого ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии. Приложение «Инсульт»*. – 2004. – № 11. – С. 51-55.
6. Чуканова Е.И. Дисциркуляторная энцефалопатия (диагностика, клиника, лечение): Дис. ... доктор мед. наук. – 2005.
7. Adames E. et al. Up-regulation of the lysosomal system in experimental models of neuronal injury: Implications for Alzheimer's disease // *Neurosci*. – 2000. – Vol. 100, № 3. – P. 663-675.
8. Akai F., Hiruma S. Neurotrophic factor-like effect of FPF 1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain // *Histol Histopathol*. – 1992. – Vol. 7. – P. 213-221.
9. Albrecht E. et al. The effects of Cereblysin on survival and sprouting of neurons from cerebral hemispheres and from the brainstem of chick embryos in vitro // *Adv Biosci*. – 1993. – Vol. 87. – P. 341-2.
10. Álvarez X.A. et al. Cerebrolysin protects against neurodegeneration induced by b-amyloid implants in rats. The international Journal of neuropsychopharmacology // 2000. – Vol. 3. – P. S359.
11. Álvarez X.A. et al. Frequency and severity of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Influence of the APOE genotype // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2004. – Vol. 7. – P. S 384.
12. Álvarez X.A. et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // *European Journal of Neurology*. – 2006. – Vol. 13. – P. 43-54.
13. Bae Chul-Young et al. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease // *JAGS*. – 2000. – Vol. 48, № 12. – P. 1566-1571.
14. Bidl V., Schliebs R. Simulation of cortical cholinergic deficits – a novel experimental approach to study pathogenetic aspects of Alzheimer's disease // *J Neural Transm*. – 1998. – Suppl 54. – P. 237-237.
15. Binder D. et al. BDNF and epilepsy too much of a good thing? // *Trends Neurosci*. – 2001. – Vol. 24, № 1. – P. 47-53.
16. Chen J.W. et al. Apoptosis occurs in a new model of thermal brain injury // *J Biomed Sci*. – 2001. – Vol. 6. – P. 459-465.
17. Data I. et al. Long-term enhanced chromaffin cell survival and behavioral recovery in hemiparkinsonian rats with co-grafted polymer encapsulated human NGF-secreting cells // *Exp Neurol*. – 1997. – Vol. 147, № 1. – P. 10-17.
18. Ferrer I. et al. Fas and Fas-L expression in Huntingtons disease and Parkinsons disease // *Neuropathol appl Neurobiol*. – 2000. – Vol. 26, № 5. – P. 424-433.
19. Floe L. et al. Studies in animal models and human suggesting a role of nerve growth factor in schizophrenia-like disorders // *Behav Pharmacol*. – 2000. – Vol. 11, № 3-4. – P. 235-242.
20. Gage F.H., Armstrong D.M., Williams L.R. et al. Morphological response of axotomized septal neurons to nerve growth factor // *J comp neurol*. – 1988. – Vol. 269. – P. 147-155.

Полный список литературы, включающий 36 пунктов, находится в редакции. Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале «Трудный пациент», 2009, № 6-7.

В.І. Паньків, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Особливості перебігу гіпотиреозу у поєднанні з ішемічною хворобою серця

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) належать до числа найпоширенішої неінфекційної патології людини. Підвищення інтересу до проблеми тиреоїдної патології за останні роки спричинене її зростаючою поширеністю серед населення України, високою частотою тимчасової та стійкої непрацездатності, що визначає соціальну значущість захворювань. Так, у структурі ендокринних захворювань основне місце належить саме патології ЩЗ (47,3%). Унаслідок прогресу теоретичної та практичної тиреології уявлення про сутність захворювань ЩЗ зазнали істотних змін.

Останніми роками спостерігається збільшення частоти аутоімунної патології ЩЗ, яка найчастіше перебігає зі зниженням її функції. При цьому ураження серцево-судинної системи відзначаються у 70-80% хворих на первинний гіпотиреоз і нерідко домінують у клінічній картині захворювання. До того ж гіпотиреоз супроводжується змінами ліпідного спектру і, як наслідок, сприяє більш ранньому розвитку серцево-судинних ускладнень. Актуальність питання про взаємозв'язок серцево-судинних захворювань (ССЗ) з тиреоїдною патологією зумовлена не лише різким збільшенням частоти захворювань ЩЗ, але й кількості випадків поєднання зазначених нозологій.

Розповсюдженість і фактори ризику гіпотиреозу

Гіпотиреоз – клінічний синдром, зумовлений зниженням або повним припиненням функції ЩЗ, що супроводжується порушенням продукції тиреоїдних гормонів.

Поширеність гіпотиреозу серед населення постійно збільшується. У дорослих його частота серед жінок становить 1,4-2%, серед чоловіків – 0,2%. В Україні зареєстровано близько 80 тис. хворих (у 1999 р. – 53 тис.), показник захворюваності населення у 2008 р. становив 21,9 на 100 тис. Найбільша поширеність гіпотиреозу спостерігається у віковій групі від 60 років. Так, серед обстежених (без захворювань ЩЗ в анамнезі) відсоток хворих на гіпотиреоз сягає 6% серед жінок і 2,5% – серед чоловіків.

До факторів ризику розвитку гіпотиреозу можна віднести наявність антитиреоїдних антитіл, ендокринні та неендокринні аутоімунні захворювання, опромінення в анамнезі, будь-яку патологію ЩЗ чи її лікування в анамнезі, цукровий діабет, зміна настрою, депресивні стани, погіршення пам'яті, гіперхолестеринемію

та гіперліпідемію, безплідність, порушення менструального циклу, зниження слуху, хромосомні аномалії (синдром Дауна, Шерешевського-Тернера, Клайнфельтера), прийом лікарських препаратів, які впливають на функцію ЩЗ (літій, аміодарон тощо), набряк Рейнке, анемії, міалгії, міопатії.

Групи ризику з розвитку гіпотиреозу

Сімейний анамнез

Захворювання ЩЗ.

Перніціозна анемія.

Цукровий діабет.

Первинна надниркова недостатність.

Анамнез

Порушення функції ЩЗ у минулому.

Зоб.

Операції на ЩЗ або терапія радіоактивним йодом.

Цукровий діабет.

Вітиліго.

Перніціозна анемія.

Використання лікарських препаратів (карбонат літію, аміодарон, контрастні середники).

Лабораторні дані

Атерогенні дисліпідемії.

Гіпонатріємія.

Анемія.

Підвищення рівнів креатинфосфокінази та лактат-дегідрогенази.

Гіперпролактинемія.

Серцево-судинні прояви на фоні гіпотиреозу

Діагностика гіпотиреозу, незважаючи на загальновідому класичну картину захворювання, становить значні труднощі. Основні проблеми клінічної діагностики гіпотиреозу:

- відсутність специфічних симптомів (які трапляються лише при гіпотиреозі);
- значна поширеність подібних до гіпотиреозу симптомів у загальній популяції, які пов'язані з іншими хронічними соматичними та психічними захворюваннями (майже у 15% дорослих людей з нормальною функцією ЩЗ можна виявити декілька симптомів, притаманних гіпотиреозу);
- відсутність прямої залежності між ступенем дефіциту тиреоїдних гормонів і виразністю клінічних проявів (в одному випадку симптоми повністю відсутні

при явному гіпотиреозі, в інших – вони чітко проявляються вже при субклінічному гіпотиреозі).

Зазвичай велике число діагностичних помилок зумовлене переважанням у клінічній картині «моносиптомних» форм хвороби, що відволікає увагу лікарів від правильної оцінки загального стану хворого.

Яскравим прикладом такої «маски» гіпотиреозу є наявність у хворих похилого віку гідроперикарда, плевро-гідроперикарда чи асцити, які часто розцінюються як прояв серцевої недостатності. Переважання в клінічній картині хвороби судом, м'язової слабості, парестезій, гіпертрофії скелетних м'язів супроводжується тривалим обстеженням у неврологічному стаціонарі з приводу міопатії нез'ясованого генезу. Порушення менструального циклу, ускладнені мено- і метрорагією, а також аменорея чи безплідність нерідко є причинами спостереження і лікування в гінекологів. Наявність депресії, емоційної нестабільності чи явищ параноїдного психозу є підставою для лікування у психіатрів (рисунок).

Німецький лікар Н. Zondak описав перший клінічний випадок серцево-судинних ускладнень у хворих на гіпотиреоз у 1918 р. і запропонував термін «синдром мікседематозного серця» з основними ознаками (брадикардія та кардіомегалія). Однак клінічна картина захворювання у пацієнтів з гіпотиреозом без ССЗ і в осіб на тлі кардіосклерозу відрізняється, що істотно ускладнює своєчасну діагностику гіпотиреозу у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

Для пацієнтів з гіпотиреозом без супутньої коронарної хвороби серця притаманний біль у ділянці серця за типом кардіалгій. Він трапляється майже у третини хворих на гіпотиреоз і має колючий, ниючий та тривалий характер. У хворих на гіпотиреоз на тлі ІХС частіше відзначається короткочасний стискаючий біль у за грудинній ділянці за типом стенокардії. Слід підкреслити, що при зниженні функції ЩЗ можливе зменшення кількості ішемічних нападів, що пов'язано зі зниженням потреби міокарда в кисні.

Брадикардія трапляється у 30-60% хворих на гіпотиреоз, однак гіпотиреоз, який розвинувся на тлі ІХС і кардіосклерозу, може супроводжуватися тахікардією (у 10% хворих), суправентрикулярною або вентрикулярною екстрасистолією (у 25% хворих) і навіть миготливою аритмією. Такі нетипові для гіпотиреозу порушення

ритму серця призводять до несвоєчасної діагностики тиреоїдної патології.

Порушення функції серцево-судинної системи є одним з головних проявів явного гіпотиреозу. Розміри серця у більшості хворих збільшені за рахунок нагромадження мукополісахаридів, затримки рідини та порушення електролітного обміну. Однак істинною причиною цього часто слугує накопичення муцинозної рідини в перикарді, що досягає значних розмірів. У таких випадках серце займає майже весь поперечник грудної клітки і виникає загроза тампонади. Незважаючи на те, що гідроперикард трапляється в хворих на гіпотиреоз досить часто (у третини), тампонада спостерігається вкрай рідко внаслідок повільного нагромадження рідини та великої розтяжності перикардіальних листків. Навіть великі випоти не призводять до значної зміни серцевої гемодинаміки. Прямі залежності між наявністю гідроперикарда та ступенем тяжкості гіпотиреозу не встановлено. Для діагностики гідроперикарда використовується ехокардіографічне дослідження. Під впливом лікування препаратами тиреоїдних гормонів відбувається розсмоктування випоту терміном від одного місяця до 1,5 року. Перикардіальні випоти схильні до тривалого персистування та рецидивування при неадекватній гормональній терапії.

Показники скоротливості серцевого м'яза, що визначаються різними методами, відповідають фазовому синдрому гіподинамії. Характерне збільшення часу серцевої систоли, періоду напруги міокарда та відношення періоду напруги до періоду вигнання. Зміни центральної гіподинаміки відповідають гіподинамічному типу кровообігу. При цьому знижується серцевий викид і хвилинний об'єм крові (при зниженні частоти серцевих скорочень), знижується пульсовий тиск, підвищується периферичний судинний опір і середній гемодинамічний тиск, зменшується об'ємна та лінійна швидкість руху крові. Зниження циркуляції крові в шкірі спричинює її блідість і чутливість хворих до холоду. У більшості тканин кровотік пропорційний зниженню поглинання кисню, у зв'язку з чим артеріовенозна різниця залишається в межах норми. Притаманні для гіпотиреозу зміни електрокардіограми полягають у подовженні інтервалу R-R, зниженні вольтажу всіх зубців, зменшенні інтервалу S-T і появі двофазного чи негативного зубця T. Ці зміни зумовлені міокардіодистрофією, а також наявністю гідроперикарда.

У 30-60% хворих спостерігається брадикардія, в інших випадках частота серцевих скорочень може бути нормальною (або виявляють тахікардію, найчастіше зумовлену наявністю анемії різного генезу). Гіпотиреоїдна міокардіодистрофія може супроводжуватися стенокардією, яка зникає за умов досягнення еутиреозу і може виникати при передозуванні тиреоїдних препаратів. Інфаркт міокарда та серцева недостатність виникають порівняно рідко. Артеріальний тиск (АТ) змінюється за рахунок підвищення діастолічного, а систолічний – дещо знижується у хворих молодого віку. У пацієнтів похилого віку нерідко виникає артеріальна гіпертензія (АГ), особливо після субтотальної резекції ЩЗ з приводу дифузного токсичного зоба (ДТЗ). Однак при ретельному вивченні анамнезу у хворих вдається встановити підвищення АТ до виникнення ДТЗ, на тлі якого гіпертензія зменшується

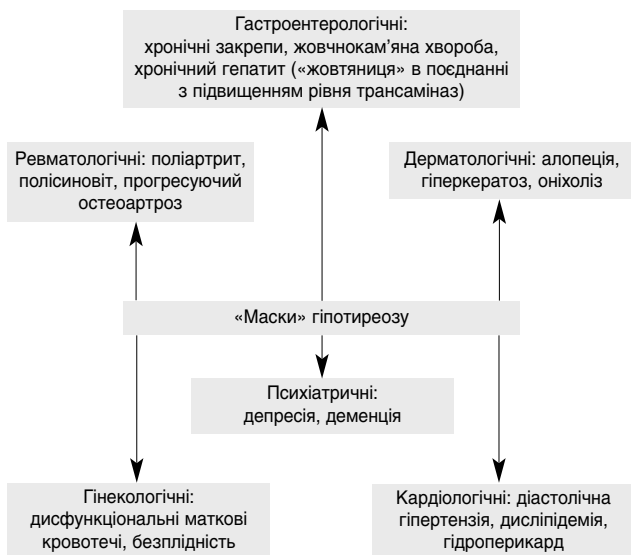


Рисунок. «Маски» гіпотиреозу

або цілком зникає (тиреοїдні гормони є потужними вазодилататорами, що зменшують периферичний опір). Відсутність АГ у хворих молодого віку на гіпотиреоз підтверджує положення про те, що гіпертензія проявляється у пацієнтів з наявністю спадкової схильності до неї, а дефіцит тиреοїдних гормонів (збільшуючих периферичний опір) є могутнім її реалізатором. Лікування препаратами тиреοїдних гормонів сприяє зниженню АГ.

У формуванні АГ при первинному гіпотиреозі провідне значення належить збільшенню загального периферичного опору судин. Виразне підвищення судинного тону розглядається як гемодинамічна реакція на зменшення хвилинного об'єму кровообігу. Крім того, збільшення судинного опору призводить до зменшення еластичності судинної стінки артеріол. Зниження активності пресорних систем організму свідчить про низькореніновий характер АГ при гіпотиреозі. Тому гіпофункція ЩЗ сприяє порушенню функцій органів і систем організму людини з раннім розвитком кардіоваскулярної патології. Якщо розвиток гіпотиреозу супроводжується появою таких порушень навіть в осіб без кардіальної патології, то при поєднанні гіпотиреозу із ССЗ його негативний вплив на гемодинамічні показники стає очевидним.

Субклінічний гіпотиреоз – клінічний синдром, зумовлений стійким пограничним зниженням рівня тиреοїдних гормонів в організмі, при якому визначається нормальний їх рівень у поєднанні з помірно підвищеним рівнем тиреотропного гормону (ТТГ). Поняття про субклінічне порушення функції ЩЗ ґрунтується на характері взаємовідношення продукції ТТГ і тироксину (T_4), заснованому на принципі негативного зворотного зв'язку. Між змінами рівнів ТТГ і T_4 є логарифмічна залежність, відповідно до якої навіть невелике, ще в межах нормальних значень, зниження рівня T_4 призводить до багаторазового підвищення рівня ТТГ. Тому рівень ТТГ суттєвіше відображає функцію ЩЗ і є тестом першого рівня для її дослідження.

Термін «субклінічний» у буквальному значенні означає відсутність будь-яких клінічних проявів захворювання. Насправді наявність чи відсутність симптомів залежить від уважності лікаря, який оглядає хворого, і ставлення пацієнта навіть до незначних змін у своєму організмі. Лікарі часто не звертають уваги на такі скарги хворого, як незначне зниження працездатності, погані настрої, порушення сну. Самі хворі звикають до периферичних набряків, списуючи їх на втому, безсоння. Пацієнти похилого віку пояснюють віковими змінами в організмі сонливість, млявість, повільність, забудькуватість, сухість шкіри тощо.

Такі симптоми дуже часто пов'язують з гіпотиреозом не при первинному огляді, а вже після встановлення відповідних гормональних зрушень при лабораторному дослідженні, що нерідко проводять за відсутності явної підозри на гіпотиреоз. Аналогічним чином низку симптомів вдається ретроспективно виявити і при субклінічному гіпотиреозі. Саме тому деякі автори вважають термін «субклінічний» не зовсім правильним і пропонують термін «мінімальна тиреοїдна недостатність».

Субклінічний гіпотиреоз – досить розповсюджений стан, який приблизно втричі частіше трапляється

у жінок, ніж у чоловіків. Згідно з даними Фремінгемського дослідження, з обстежених 892 чоловіків і 1 256 жінок віком від 60 років субклінічний гіпотиреоз було встановлено у 126 (5,9%) осіб, причому серед жінок майже вдвічі частіше (7,7 проти 3,3%).

В осіб з високим рівнем ТТГ антитиреοїдні антитіла виявляють частіше, ніж в осіб з нормальним рівнем ТТГ. Упродовж одного року у 5-15% випадків субклінічний гіпотиреоз переходить у маніфестний.

Поширеність субклінічного гіпотиреозу збільшується з віком. Так, у жінок віком від 40 років його виявляють у 4,3%, 50-60 років – у 5,9% випадків. Згідно з даними 20-річного Вігемського дослідження, ризик розвитку гіпотиреозу безпосередньо залежить від початкового рівня ТТГ. Так, протягом наступних 20 років у жінки віком 40 років з рівнем ТТГ 2,1 МОД/л він становить менше ніж 1 до 50. Ризик розвитку маніфестного гіпотиреозу у жінки за умови виявлення в неї підвищеного рівня ТТГ у поєднанні зі збільшеним титром антитіл до ЩЗ становить 4,3% на рік, при ізольованому підвищенні рівня ТТГ – 2,6%, а при ізольованому підвищенні рівня антитиреοїдних антитіл – всього 2,1%.

Про клінічну картину субклінічного гіпотиреозу може йти мова лише ретроспективно, оскільки зазвичай виразна клінічна симптоматика відсутня або вона не є специфічною. Наявні скарги пов'язують з гіпотиреозом лише після виявлення гормональних змін. Хоча за визначенням субклінічний гіпотиреоз асимптоматичний, у 25-50% пацієнтів спостерігаються помірні, але притаманні для нього ознаки. При субклінічному гіпотиреозі відзначаються порушення з боку багатьох органів і систем.

При біохімічному дослідженні у хворих на субклінічний гіпотиреоз виявляють дисліпопротеїдемію. Порівняно зі здоровими особами у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом виявляються знижений рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), підвищені рівні ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів, загального холестерину, збільшений індекс атерогенності.

Порушення ліпідного обміну трапляються у 50% хворих на субклінічний гіпотиреоз: підвищення рівнів аполіпопротеїнів А-1 і В, підвищене відношення рівня загального холестерину (ХС) до рівня ХС ЛПВЩ і співвідношення рівнів ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ. Рівень ТТГ позитивно корелює зі співвідношенням рівнів загального ХС та ХС ЛПВЩ. Встановлено високий ризик розвитку атеросклерозу при гіпотиреозі в осіб віком від 50 років, причому в чоловіків він вищий, ніж у жінок. Гіперхолестеринемія при субклінічному гіпотиреозі не піддається лікуванню дієтою, статинами й іншими гіполіпемічними засобами, але при цьому ефективно коригується призначенням препаратів тиреοїдних гормонів.

Крім змін ліпідного обміну, при субклінічному гіпотиреозі знижується рівень ендотеліальної вазодилатації (маркер раннього атеросклерозу). У пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом спостерігається подовження інтервалів між систолами, але після призначення L-тироксину відзначається позитивна динаміка. Для субклінічного гіпотиреозу характерні й інші кардіоваскулярні розлади: альтерація в систолу, порушення ритму та провідності.

Досить часто єдиним клінічним проявом гіпотиреозу є порушення ритму та провідності, нерідко «резистентні» до антиаритмічної терапії.

Для хворих на ІХС у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом відмічаються ознаки безболісної ішемії міокарда у 50% випадків й істотне підвищення показників діастолічного АТ.

Особливості лікування хворих на гіпотиреоз та ІХС

Більшість авторів L-тироксин не рекомендують призначати при безсимптомному гіпотиреозі, вони воліють спостерігати за пацієнтом, перевіряючи функцію ЩЗ через кожні 4-6 місяців. Замісна терапія призначається у тому разі, коли на тлі подальшого підвищення рівня ТТГ знижується рівень T_4 і з'являються чіткі клінічні ознаки гіпотиреозу. Такий підхід дозволяє уникнути призначення L-тироксину при захворюваннях, що супроводжуються транзиторним гіпотиреозом. Стійке підвищення рівня ТТГ свідчить про сталий субклінічний гіпотиреоз. Варто зазначити, що призначення замісної терапії L-тироксинам уже на час діагностики субклінічного гіпотиреозу може справити несприятливий психологічний вплив на пацієнта. У цій ситуації хворий нерідко починає пов'язувати будь-які неприємні відчуття та симптоми з наявним захворюванням ЩЗ. Спроби лікаря відмінити терапію L-тироксинам можуть зустріти активний опір такого пацієнта.

У зв'язку з цим не рекомендується призначати замісну терапію до того часу, поки не буде виявлено стійкий характер субклінічного гіпотиреозу. Виняток у цьому плані становлять лише вагітні жінки.

Вагомою підставою для призначення T_4 може бути поєднання субклінічного гіпотиреозу зі збільшенням об'єму ЩЗ і високим титром циркулюючих антитиреоїдних антитіл. Метою лікування є нормалізація рівня ТТГ, що досягається призначенням L-тироксину в дозі 1 мкг/кг/день (50-75 мкг). При явному збільшенні ЩЗ мова може йти про супресивну терапію L-тироксинам, метою якої є пригнічення рівня ТТГ до нижньої межі норми.

Якщо призначення L-тироксину пацієнтам молодого віку з субклінічним гіпотиреозом особливо побоювань зазвичай не спричиняє, то замісна терапія субклінічного гіпотиреозу в осіб похилого віку, в яких цей стан найчастіше трапляється, викликає найбільші дискусії.

Цілком очевидно, що не будь-яка навіть явна патологія вимагає терапевтичного втручання, особливо в тих ситуаціях, коли це втручання спричиняє більший ризик для пацієнта, ніж сама хвороба.

У цьому плані найбільш небезпечно призначення L-тироксину хворим із ССЗ, насамперед з аритміями серця. Якщо в даній ситуації прийнято рішення про призначення L-тироксину, препарат застосовують у мінімальній початковій дозі під контролем показників гемодинаміки.

Для лікування гіпотиреозу в якості замісної терапії (незалежно від патогенетичної форми хвороби) використовуються препарати, що містять тиреоїдні гормони. Одні з них містять тироксин, другі – трийодтиронін,

а треті – комбінацію зазначених гормонів у різних пропорціях. Препарати одного трийодтироніну для лікування гіпотиреозу зазвичай не використовуються.

Замісна терапія необхідна для підтримання нормального обміну речовин у хворих на гіпотиреоз будь-якої етіології. Надійний критерій адекватності й ефективності лікування – зникнення симптомів недостатності функції ЩЗ. Рівні ТТГ і тиреоїдних гормонів у крові при цьому повинні перебувати у межах нормальних значень.

Препарати тиреоїдних гормонів мають високу біологічну доступність: після прийому всередину 60-100% дози всмоктується в кров. T_4 має високий латентний період дії (2-3 дні), водночас T_3 розпочинає свою дію через 6-12 годин після прийому. Основне показання для використання T_3 (у поєднанні з T_4) – порушення периферичної конверсії T_4 у T_3 . Максимум терапевтичної дії L-тироксину настає через 10-12 днів після прийому, а трийодтироніну – набагато швидше (2-3 дні). Період напіврозпаду L-тироксину становить 6-8 днів, а повністю виводиться з організму через 6 тижнів і більше.

Для лікування гіпотиреозу найчастіше використовується L-тироксин, оскільки він має тривалішу дію (24 години) і забезпечує постійну концентрацію в крові. Оскільки L-тироксин є прогормоном і не має клітинної дії, лікувальний ефект зумовлений перетворенням його в T_3 під дією тканинної дейодинази (залежно від потреб організму в T_3). Доза L-тироксину для дорослих становить 0,05-0,3 мг/добу або в середньому – 0,18 мг/добу. Деякі автори рекомендують розраховувати дозу препарату, зважаючи на масу тіла. Так, дітям віком до року рекомендують 6 мкг/кг/добу, 2-12 років – 3-4 мкг/кг/добу, а дорослим – 2,2 мкг/кг/добу.

Усі препарати тиреоїдних гормонів хворі повинні приймати один раз на добу зранку до їди для імітації фізіологічного ритму добової секреції тиреоїдних гормонів у здорових людей.

При проведенні замісної терапії необхідно враховувати наявність супутніх захворювань, особливо ССЗ, ІХС, церебрального атеросклерозу тощо, оскільки призначення повної добової дози препаратів може спричинити побічний ефект у вигляді стенокардії, тахікардії, аритмії, а іноді – алергічні реакції. При зазначеній супутній патології рекомендується лікування L-тироксинам, розпочинаючи з 1/4-1/2 добової дози і поступово збільшуючи її через кожні два тижні до досягнення необхідного терапевтичного ефекту. Застосування T_3 для лікування цих хворих протипоказане через побічні ефекти. Хворим молодого віку і дітям можна одразу призначати оптимальну дозу (розраховану за масою тіла) як L-тироксину, так і трийодтироніну.

Адекватність проведеної терапії оцінюють за клінічними проявами, що свідчать про зникнення ознак, властивих гіпотиреозу, і за рівнем ТТГ у крові. Однак слід пам'ятати про те, що зниження рівня ТТГ у деяких хворих відбувається повільно, протягом декількох місяців.

Якщо вміст T_3 і T_4 у крові на тлі проведеної терапії в межах норми, немає необхідності збільшувати лікувальну дозу тиреоїдних гормонів, незважаючи на підвищений ТТГ.

Останнім часом збільшилася кількість випадків гіпотиреозу, зумовленого прийомом різних лікарських засобів, зокрема β -адреноблокаторів, що широко використовуються в лікуванні ІХС і АГ. Ці препарати пригнічують перетворення T_4 у T_3 і сприяють прояву прихованого гіпотиреозу.

Якщо хворому на гіпотиреоз у поєднанні з АГ та аритмією необхідно призначити β -адреноблокатори, то рекомендується комбінована замісна гормональна терапія або лікування з додаванням трийодтироніну до L-тироксину до досягнення нормалізації вмісту T_3 у сироватці крові. Іноді призначають препарати тиреоїдних гормонів за схемою «через день» з метою стимуляції ТТГ і посилення процесів регенерації тканини ЩЗ у хворих на післяопераційний або пострадіаційний гіпотиреоз. Слід нагадати, що період напіврозпаду тироксину становить 8 днів і він відіграє роль депо прогормону, а перетворення T_4 у T_3 у тканинах відбувається рівномірно. Тому ніяких коливань секреції ТТГ не відбувається. Крім того, при ДТЗ стимулюючим гіперплазію і біосинтез тиреоїдних гормонів є не ТТГ, а тиреостимулюючі імуноглобуліни. Тому таку схему лікування хворих на гіпотиреоз застосовувати недоцільно.

На сьогодні доведено, що в лікуванні ІХС найбільш ефективним є призначення предукталу, який дозволяє зменшити кількість і тривалість нападів ішемії міокарда, у тому числі й на тлі лікування препаратами тиреоїдних гормонів.

У стані еутиреозу рівень тиреоїдних гормонів у крові стабільний і не залежить від часу доби, сезону року тощо. У цьому зв'язку після встановлення адекватної дози для замісної терапії L-тироксину вона може залишатися практично незмінною впродовж тривалого часу. Разом із тим потреба у тироксині змінюється при багатьох фізіологічних (вагітність) і патологічних станах, а також у разі одночасного прийому деяких лікарських засобів.

Необхідність у підвищенні тироксину виникає в таких ситуаціях: зниження абсорбції в кишечнику (захворювання тонкої кишки, стан після резекції тонкої кишки, вживання сульфату заліза, окису алюмінію, холестираміну, ловастатину), тривалі поноси, цироз печінки, вагітність; вживання препаратів, які посилюють виведення неметаболізованого тироксину (рифампіцин, карбамазепін), а також засобів, які блокують конверсію T_4 у T_3 (аміодарон). Зменшення потреби у тироксині настає у пацієнтів віком від 65 років.

Висновки

Отже, лікування гіпотиреозу у хворих на ІХС є дуже відповідальним та складним завданням, яке слід розв'язувати спільно як з ендокринологами, так і з кардіологами. Лише за таких умов можна досягнути компенсації гіпотиреозу й уникнути серцево-судинних ускладнень.

Список літератури знаходиться в редакції.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Причина резистентности к клопидогрелю – несоблюдение режима его приема

Доктор Victor Serebruany (Научно-исследовательские лаборатории HeartDrug, Towson, Мэриленд) в своей статье предположил, что различия в реакции на прием клопидогреля могут быть связаны с несоблюдением пациентами рекомендаций врача.

Согласно многим стандартам, при приеме антиагрегантов необходимо проводить лабораторное определение эффективности лечения. Однако зачастую пациенты не следуют рекомендациям и самопроизвольно нарушают правила приема препаратов. Поэтому кроме теста на чувствительность тромбоцитов к антиагрегантной терапии необходимо проводить лабораторное тестирование на то, принимается ли препарат согласно рекомендациям.

«Прежде чем утверждать о резистентности, мы должны сосредоточиться на простых и повседневных вещах, например удостовериться в правильности приема препарата», – отметил V. Serebruany.

Ученые ретроспективно проанализировали пробы крови 422 пациентов с заболеваниями сердца и 209 – после инсульта. Они измеряли уровни неактивного и активного метаболитов клопидогреля и его свободной фракции. Уровни определялись на протяжении месяца и несоблюдение правил приема препарата определялись как концентрация неактивного метаболита менее 5000 нг/мл. Определение неактивного метаболита связано с более устойчивыми концентрациями его в крови и может более качественно показать, принимал пациент клопидогрель или нет.

Согласно полученным результатам, более чем у половины пациентов с кардиальными заболеваниями определялся свободный клопидогрель и у большинства – достаточная концентрация неактивного метаболита, тогда как активный метаболит – очень редко.

Таким образом, согласно выставленным критериям, не соблюдали прием клопидогреля около 22% пациентов, при этом среди постинсультных больных – приблизительно 79%, с заболеваниями сердца – 14%.

Исходя из полученных результатов исследования, ученые сделали вывод, что у многих пациентов, которым можно по классическим критериям ставить резистентность к клопидогрелю, последний отсутствовал в организме.

В заключении доктор V. Serebruany отметил, что проблема вариабельной чувствительности к антиагрегантным средствам не является такой глобальной. Если провести исследования и по другим препаратам, то, скорее всего, несоблюдение рекомендаций и отсутствие комплаенса между врачом и пациентом будут присутствовать и при их приеме. Решение о повышении дозировки зачастую не может привести к положительному результату, тем более что в этом случае значительно увеличивается риск осложнений. Поэтому при отсутствии должной реакции на прием препарата не стоит сразу увеличивать его дозировку, а необходимо проверить, соблюдает ли пациент назначения, приписанные врачом.

www.theheart.org