## Практична ангіологія



#### **3MICT**

$\mathbf{D} \mathbf{O} \mathbf{I}$	$\sim$ 1 $^{\prime}$		ιації
	X DIVI	[=1=1]	
	CO IVI		усци

#### Лекція

#### Огляд

Острый аортальный синдром – новый взгляд на старую проблему.....

#### Клінічні дослідження

Влияние приема валсартана на риск развития осложнений и смертность больных с недостаточно эффективно леченой артериальной гипертонией и высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: результаты рандомизированного исследования KYOTO HEART Study. . . . . . . . . 46

Дайджест

Новая жизнь антиоксидантной терапии при инсульте ............ 45

# Журнал «Практична ангіологія» — междисциплинарный подход к проблемам сосудистой патологии

- кардиологам
- неврологам
- эндокринологам
- врачам общей практики



По вопросам приобретения дисков обращайтесь:

Телефон: (044) 585-61-21 e-mail: Savchenko@id-zu.com

**Учредитель**Игорь Иваниени

**Руководитель проекта** Татьяна Артюнина

Издатель OOO «ОИРА «Здоровье Украины»

**Генеральный директор** Владимир Савченко

**Медицинский консультант** Валерий Кидонь

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

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

**Медицинский редактор** Константин Кремец

**Литературный редактор/корректор**Наталия Сауно

**Дизайн/верстка** Вера Длужевская

Менеджер по рекламе Галина Соломяная

Отдел подписки и распространения (044) 391-5476 podpiska@health-ua.com
Алла Парубец parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство КВ № 10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 24. 09. 2010 Печать — ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим» 03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3 Подписной индекс — 94976

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.

За достоверность фактов, цитат, имен, географически

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: 04123, г. Киев, ул. Светлицкого, 35 А, 2-й этаж Тел./факс: (044) 585-61-21, 585-61-22

www.angio.health-ua.com

## 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 имени П.Л. Шупика (г. Киев)

#### Зербино Дмитрий Деонисович

Д.м.н., академик Академии медицинских наук Украины и Украинской экологической академии наук, директор института клинической патологии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого (г. Львов)

#### Кобалава Жанна Давидовна

Д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и клинической фармакологии

#### Кулик Любомир Владимирович

Российского университета дружбы народов (г. Москва) К.м.н., руководитель Львовского центра сердечной хирургии (г. Львов)

#### Маньковский Борис Никитович

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (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 имени Н.И. Пирогова (г. Винница)

#### Никульников Павел Иванович

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

#### Панькив Владимир Иванович

Д.м.н., профессор, 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 имени 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)

### Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр)

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 5-6 (34-35), 2010.

#### Медикаментозное лечение ХСН. Общие принципы

Принципы медикаментозной терапии любого заболевания и XCH, в частности, в первой декаде XXI века строятся на основе «медицины доказательств». Иными словами, только препараты, эффективность (в том числе и по влиянию на прогноз больных) и безопасность которых доказаны в длительных многоцентровых двойных слепых контролируемых плацебо исследованиях, могут быть рекомендованы к широкому клиническому применению. Точно так же все рекомендации по дозам лекарственных средств и кратности их приема даются на основании контролируемых исследований, доказавших эффективность того или иного метода терапии. Лишь при отсутствии подобных исследований в расчет принимаются результаты фармакокинетических исследований. На основании имеющихся в настоящее время сведений и формируются современные принципы медикаментозной терапии ХСН.

Все лекарственные средства для лечения ХСН можно разделить на три основные категории соответственно уровню доказательности (схема 4).

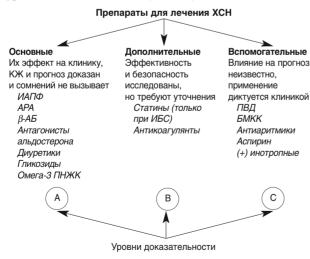


Схема 4. Препараты для лечения ХСН

Примечания: КЖ – качество жизни; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина β-АБ – β-адреноблокаторы; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ПВД – периферические вазодилататоры; БМКК – блокаторы

Основные средства – это лекарства, эффект которых доказан, не вызывает сомнений и которые рекомендованы именно для лечения ХСН (уровень доказательности А).

- 1. ИАПФ, которые показаны всем больным ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и типа де-
- 2. APA II, которые применяются в основном в случаях непереносимости иАПФ в качестве средства первой линии для блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных с клинически выраженной декомпенсацией, а также в дополнение к иАПФ; у пациентов с ХСН, у которых эффективность одних иАПФ недостаточна.
- 3. β-АБ нейрогормональные модуляторы, применяемые «сверху» (дополнительно) к иАПФ.
- 4. Антагонисты рецепторов к альдостерону, применяемые вместе с иАПФ и β-АБ у больных с выраженной ХСН (III-IV ФК) и пациентов, перенесших в прошлом острый инфаркт миокарда (ОИМ).
- 5. Диуретики показаны всем больным при клинических симптомах ХСН, связанных с избыточной задержкой натрия и воды в организме.
- 6. Сердечные гликозиды в малых дозах. При МА они остаются средством первой линии, а при синусовом ритме и ишемической этиологии ХСН применение требует осторожности и контроля.
- 7. Этиловые эфиры ПНЖК (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) [омакор].

Итак, к основным средствам лечения ХСН относятся 7 классов лекарственных средств. По сравнению с рекомендациями 2003 и 2006 гг. повышен «статус» АРА II, в первую очередь кандесартана, эффективность которого подтверждена в многоцентровой многонациональной программе CHARM [139-141]. Учитывая нейрогормональную концепцию развития и прогрессирования ХСН, 4 из 7 классов основных препаратов для лечения  $XCH - иA\Pi\Phi$ ,  $\beta$ -AБ, антагонисты альдостерона и APA относятся к нейрогормональным модуляторам. Необходимо отметить, что сердечные гликозиды обладают нейромодуляторными свойствами и один из петлевых диуретиков - торасемид - также способен влиять на компоненты РААС.

В литературе имеются данные двух исследований о возможности улучшения прогноза больных при применении комбинации вазодилататоров (нитратов [изосорбида динитрат] с гидралазином [апрессином]). Однако результаты небольшого исследования V-HeFT [142] были подтверждены только для лиц негроидной расы (A-HeFT) [143], что не является поводом для включения подобной комбинации в число основных средств лечения для российской популяции. Побочные же реакции подобного лечения (тахикардия, гипотония, головная боль) столь выражены, что в эру иАПФ рекомендовать подобный метод лечения нецелесообразно. В Европейских рекомендациях (1997) указывалось, что такая комбинация может быть правомочной заменой иАПФ при непереносимости последних. Однако сегодня обоснованной заменой при плохой переносимости иАПФ выглядят другие нейрогормональные модуляторы – АРА, а кандесартан может использоваться наравне с иАПФ.

Дополнительные средства, эффективность и (или) безопасность которых показана в отдельных крупных исследованиях, но требует уточнения (уровень доказательности В):

- статины, рекомендуемые к применению у всех больных с ишемической этиологией ХСН; кроме того, обладающие способностью предотвращать развитие ХСН у больных с разными формами ИБС;
- непрямые антикоагулянты, показанные к использованию у большинства больных ХСН, протекающей на фоне МА, а также у пациентов с ХСН и синусовым ритмом.

Этот раздел наиболее динамичен и переменчив, так как составляющие его препараты, подтвердив свою эффективность и безопасность, переходят в разряд основных, а не подтвердив, остаются лишь вспомогательными средствами лечения ХСН. Так, еще в Российском формуляре по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (1999) эту группу составляли, наряду с АРА, антагонисты альдостерона (спиронолактон) и длительнодействующие дигидропиридины (амлодипин). Однако за прошедшие годы все сомнения о целесообразности использования спиронолактона были сняты, и он перешел в группу основных средств лечения ХСН [144]. Для амлодипина ситуация обратная - его эффективность не была подтверждена и препарат может быть отнесен лишь к вспомогательным средствам лечения ХСН [145, 146].

За 6 лет, прошедших со времени опубликования предыдущих рекомендаций по диагностике и лечению ХСН, в группе основных средств лечения АРА поднялись на вторую позицию.

Вспомогательные средства, эффект и влияние которых на прогноз больных ХСН не доказаны, что соответствует III классу рекомендаций или уровню доказательности С. В принципе этими препаратами не следует (да и невозможно) лечить ХСН, и их применение диктуется определенными клиническими ситуациями, осложняющими течение собственно декомпенсации:

- ПВД нитраты, применяемые только при сопутствующей стенокардии;
- БМКК длительнодействующие дигидропиридины при упорной стенокардии и стойкой АГ, плохо корригируемой легочной гипертензии и выраженной клапанной регургитации;

- антиаритмические средства (кроме β-АБ, входящих в число основных препаратов, в основном III класса) при опасных для жизни желудочковых аритмиях;
- аспирин (и другие антиагреганты) для вторичной профилактики после перенесенного ИМ;
- негликозидные инотропные стимуляторы при обострении ХСН, протекающей с низким сердечным выбросом и упорной гипотонией.

К сожалению, хотя вспомогательные препараты не относятся собственно к средствам лечения декомпенсации, полностью обойтись без них не удается. Между тем, в этот раздел на сегодня включен минимум препаратов, эпидемиологического исследования данным ЭПОХА, наиболее часто сочетающихся с основными и дополнительными средствами лечения декомпенсации [102, 147]. Разумеется, препараты этой группы также назначаются только в дополнение к основным средствам лечения ХСН.

По данным европейских исследований (Euroaspire I и II, Improvement HF, Euroheart Survey), в которых принимала участие и Россия, показана явная полипрагмазия в лечении ХСН – большинству больных назначается 6 (максимум до 14) различных лекарственных средств [26, 148-150]. Поэтому задача на сегодня – критическое отношение к назначению каждого препарата для лечения декомпенсации. Хотя, как свидетельствуют результаты российского эпидемиологического исследования ЭПОХА, при переходе на амбулаторный этап лечения больные ХСН получают в среднем всего лишь 2,4 препарата [102, 147]. Поэтому критическое отношение к назначению необходимых лекарственных средств может подразумевать как разумное уменьшение, так и обоснованное увеличение количества необходимых лекарств.

#### Основные препараты для медикаментозного лечения ХСН со сниженной систолической функцией сердца

В этом разделе обсуждаются принципы лечения больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ (< 40%). Особенностям лечения пациентов с сохраненной систолической функцией сердца посвящен специальный раздел.

 $ИА\Pi\Phi$ . Этот класс лекарств, безусловно, относится к первой линии в лечении ХСН. Еще в 1995 г. в классическом метаанализе, включавшем более 7 100 больных, была продемонстрирована способность иАПФ к снижению риска смерти больных ХСН на 23%, причем за первые 90 дней лечения этот эффект еще более выражен (снижение риска 44%) [151]. Эти результаты неоднократно подтверждены во множестве исследований и анализов, показавших, что положительные эффекты и $\Lambda\Pi\Phi$  не зависят от возраста, сохраняются в большинстве клинических ситуаций и при любой степени тяжести XCH. По этим позициям класс рекомендаций I, уровень доказательности А.

Следует отметить, что эффективность использования иАПФ может несколько снижаться при ишемической этиологии ХСН [15, 151, 152] и у женщин [151, 152], а также ослабляться одновременным применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (в меньшей степени – малыми дозами аспирина) [153]. Эти данные получены в основном из результатов

ретроспективных метаанализов и имеют уровень доказательности C, однако игнорировать их полностью не следует.

В частности, большое внимание обращает на себя меньшая эффективность иАП $\Phi$  у женщин, однако до проведения специальных проспективных исследований этот вопрос остается пока открытым [154, 155].

Эффекты иАПФ могут ослабляться одновременным применением НПВП за счет конкурентной блокады синтеза простациклина, стимулируемого кининовой системой [156, 157]. Поэтому нужно избегать назначения НПВП больным ХСН, находящимся на приеме иАПФ, особенно при перегрузке жидкостью (в период декомпенсации). В меньшей степени этими свойствами обладают малые дозы аспирина, хотя и в этом случае описаны негативные взаимодействия аспирина с иАПФ [158]. Это также может быть связано с блокадой синтеза вазодилатирующих простаноидов в результате блокады фермента циклооксигеназы [159]. Негативное взаимодействие аспирина и иАПФ при ХСН отмечено и в ретроспективных анализах крупных контролируемых плацебо исследований [160, 161] и в специально спланированных проспективных протоколах [157, 158]. Причем очевидно, что антиагреганты с другим механизмом действия (тиклопидин, клопидогрель) не ослабляют эффектов иАПФ в той же степени, что и аспирин [162, 163]. Этот сложный вопрос неоднократно подробно обсуждался на конференциях ОССН [159, 164, 165]. Однако, по данным двух метаанализов, не выявлено существенного достоверного снижения эффектов иАПФ при одновременном применении аспирина [166, 167]. Поэтому сочетанное применение иАПФ и малых доз аспирина при ХСН возможно. Однако доказательств эффективности аспирина при длительном лечении ХСН не имеется [168] и, как говорилось выше, назначение аспирина может быть чревато увеличением количества декомпенсаций в результате обострения ХСН [66, 67].

Неправильно лечить иАПФ (впрочем, как и другими лекарственными средствами) больных ХСН на почве пороков сердца с преобладающими стенозами клапанных отверстий. Такие пороки должны корригироваться хирургическим путем. Однако для достижения компенсации до хирургической коррекции подобные больные должны лечиться в соответствии с общими принципами, хотя дозы всех препаратов, влияющих на преди посленагрузку (включая иАПФ), должны титроваться крайне медленно при тщательном контроле за состоянием и уровнем АД.

Основные позиции по применению и $A\Pi\Phi$  в лечении XCH:

- иАПФ показаны всем больным ХСН (при любой этиологии и стадии процесса):
- иАПФ улучшают клиническую симптоматику, КЖ, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз больных ХСН, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации, т.е. позволяют достичь всех 6 целей в лечении ХСН;
- эти препараты эффективны от самых начальных стадий XCH, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, до самых поздних стадий декомпенсации;
- чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех и продление жизни пациентов;
- неназначение иАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных;
- иАПФ в меньшей степени способны снижать смертность у женщин, особенно с бессимптомной дисфункцией ЛЖ; при наличии клинических признаков ХСН иАПФ оказывают положительный эффект, хотя и несколько менее выраженный, чем у мужчин (метанализ исследований SAVE, SOLVD, CONSENSUS, SMILE, TRACE [154]).

В России зарегистрировано 11 иАПФ, имеющих в качестве показания ХСН: беназеприл, зофеноприл, каптоприл, квинаприл, лизиноприл, периндоприл, спираприл, рамиприл, фозиноприл, цилазаприл, эналаприл. Хотя общепринята точка зрения, что имеет место так называемый класс-эффект при использовании иАПФ в лечении ХСН, с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, степень доказательности их эффективности при лечении ХСН весьма различна. Ниже приведены данные, характеризующие иАПФ с максимальной степенью доказанности по лечению и профилактике именно ХСН с указанием контролируемых исследований, подтвердивших эту эффективность (табл. 13) [48, 52, 61, 63, 70, 76, 169-186].

Как видно, максимальную степень доказательности в лечении XCH всех стадий имеют только классические иАП $\Phi$ , абсолютно не потерявшие своего значения, — эналаприл и каптоприл (класс I, уровень доказательности A). Именно этим препаратам правильно отдавать предпочтение в терапии XCH.

Также доказана лечебная эффективность и возможность профилактики XCH при применении фозиноприла, периндоприла и лизиноприла (класс I, уровень доказательности В). Причем способность периндоприла

Таблица 13. ИАПФ, доказавшие способность предотвращать развитие ХСН и/или успешно лечить больных ХСН

	Профилактика ХСН	I ФК. Начальная XCH	II ФК. Клинически выраженная ХСН	III-IV ФК. Тяжелая ХСН
Эналаприл		SOLVD prev [169]	SOLVD treat [170], V-HeFT II [171], RESOLVD [172]	CONSENSUS [173]
Каптоприл	SAVE [70], VALIANT [63], OPTIMAAL [174]	Munich MHF [175, 176]	Captopril-Degoxin [177], ELITE-II [178], САДКО ХСН [179]	-
Фозиноприл	FAMIS [180]	-	FEST [181], SHF без глик. [182], Fosinopril-Enalapril [183], ФАСОН [76]	-
Периндоприл	PROGRESS [48], EUROPA [52]	-	PEP-CHF [184]	-
Лизиноприл	GISSI-3 [61]	-	ATLAS [185] Лизиноприл-Каптоприл [186]	-

Примечание: \* – не считая небольших исследований по подбору доз и оценке гемодинамики.

достоверно уменьшать количество госпитализаций была доказана в группе больных пожилого возраста с ССФ ЛЖ [184]. Это елинственное проспективное исследование, показавшее перспективность иАПФ (периндоприла) в лечении больных с ХСН-ССФ.

В двух контролируемых протоколах продемонстрирована способность фозиноприла увеличивать толерантность к физическим нагрузкам, замедлять прогрессирование ХСН и уменьшать число госпитализаций как в присутствии, так и в отсутствии параллельного применения сердечных гликозидов [183, 184]. В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании с применением эналаприла продемонстрировано даже преимущество фозиноприла в эффективности и безопасности в предотвращении осложнений [185].

Один из первых иАПФ лизиноприл также изучался в качестве средства профилактики и лечения ХСН, хотя полученные данные менее убедительны, чем результаты исследований с применением каптоприла и эналаприла. Так, в исследовании GISSI-II у больных, перенесших ОИМ, продолжительность лечения лизиноприлом составила лишь 6 недель [61], а исследование ATLAS у больных XCH не было контролируемым плацебо и ставило задачей сравнение эффективности разных доз иАПФ [185]. Хотя по влиянию на толерантность к нагрузкам и величину ФВ лизиноприл не уступал каптоприлу [186].

Учитывая, что лизиноприл не метаболизирует в печени и выводится на 100% почками в неизмененном виде, его применение должно быть ограничено при тяжелой ХСН, когда у большинства больных наблюдается ухудшение функции почек [187, 188]. В этих случаях выгоднее использовать фозиноприл и спираприл, имеющие два пути выведения из организма. Кроме этого, исследование ALLHAT продемонстрировало, что лизиноприл достоверно уступает диуретикам в предотвращении развития ХСН, в отличие от других иАПФ [43].

Таким образом, только пять иАПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и фозиноприл) могут быть в первую очередь рекомендованы для профилактики и лечения ХСН, хотя это не исключает возможности применения и других представителей этого класса.

Для профилактики ХСН у больных, перенесших ОИМ, могут применяться каптоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл и зофеноприл (класс І, уровень доказательности А). Эти результаты были получены в классических исследованиях SAVE [70], AIRE [189], TRACE [190], SMILE [191] и FAMIS [180], продемонстрировавших способность разных иАПФ снижать риск обострения ХСН и смертности у пациентов с острым коронарным синдромом.

Периндоприл в исследовании PRE-MI продемонстрировал способность достоверно блокировать процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ, что является основным механизмом в предотвращении развития ХСН [192].

Для профилактики ХСН у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в частности ИБС) возможно использование трех иАП $\Phi$  – периндоприла, рамиприла и трандолаприла (класс І, уровень доказательности А). Причем степень доказательности профилактики ХСН при ИБС максимальна для периндоприла [52]. Рамиприл продемонстрировал способность предотвращать развитие декомпенсации у смешанной группы больных с ИБС, АГ, СД, периферическим атеросклерозом и перенесенным инсультом, что не позволяет дифференцировать его эффект у каждой из этих подгрупп пациентов [53]. В исследовании РЕАСЕ применение трандолаприла у больных с ИБС и ССФ сердца не снижало достоверно риск наступления смерти, развития нового ОИМ или реваскуляризации, но сопровождалось достоверным снижением развития новой XCH [193]. Периндоприл в исследовании EUROPA достоверно уменьшал риск развития ХСН на 39%, превосходя по этому показателю трандолаприл (-25%) и рамиприл (-23%) [53, 193, 194]. Кроме того, у пациентов с инсультами в анамнезе (половина с АГ) применение периндоприла и его комбинации с индапамидом сопровождалось достоверным снижением риска развития ХСН на 26% [49].

Кроме иАПФ с полностью доказанной эффективностью в крупных международных многоцентровых исследованиях, о которых говорилось выше, необходимо упомянуть хинаприл и спираприл, которые продемонстрировали свою эффективность в лечении ХСН на меньшем количестве пациентов [195-199].

Важную роль играет и тот факт, что эти препараты показали свою эффективность и в многоцентровых российских программах ВНОК и ОССН по лечению больных ХСН (САДКО-ХСН и КВАНК).

Следует напомнить, что максимальная информация по лечению ХСН иАПФ была получена в серии классических исследований с эналаприлом (SOLVD treatment, SOLVD prevention, V-HeFT II и CONSENSUS) у пациентов со всеми стадиями декомпенсации.

Побочные эффекты, требующие прекращения лечения, осложняют применение иАПФ достаточно редко.

Повышение уровня креатинина возможно у 5-15% больных ХСН и связано с основным механизмом действия иАПФ – блокадой влияния ангиотензина II на уровень почечной фильтрации, при этом может развиваться функциональная почечная недостаточность, что особенно опасно у больных с исходной гипонатриемией [200, 201]. Однако при медленном титровании доз иАПФ стойкая высокая азотемия (повышение уровня креатинина более чем в 2 раза выше нормы) и усугубление почечной недостаточности встречается у 1-2%. В этих случаях показано применение иАПФ, имеющих два пути выведения из организма (почки/печень): фозиноприла (50/50) и спираприла (50/50), рамиприла (70/30) и трандолаприла (30/70) (класс ІІа, уровень доказательности В).

Следует избегать назначения лизиноприла, который выводится почками в неизмененном виде, что чревато опасным повышением концентрации препарата (класс Иа, уровень доказательности А).

Сухой кашель - типичный побочный эффект всех иАПФ (2-3% леченных иАПФ больных), связанный с блокадой деградации брадикинина и минимально выраженный у фозиноприла (уровень доказательности В) [202]. При развитии упорного кашля иАПФ должны быть заменены на АРА, которым не свойственно развитие этого осложнения.

Симптомная гипотония объясняется основными механизмами действия иАПФ, однако может затруднять начало терапии иАПФ. В небольшом количестве случаев (3-4%) это может требовать прекращения терапии иАПФ. Имеются сведения, что в наименьшей степени гипотония первой дозы развивается на фоне применения периндоприла (уровень доказательности В) [203, 204]. Следует помнить, что при развитии гипотонии на фоне лечения иАПФ дозу нужно уменьшить, а при прекращении лечения сделать все возможное для как можно более быстрого возврата к терапии иАПФ.

В таблице 14 представлены дозы иАПФ, наиболее исследованных в лечении и профилактике XCH и имеющих это показание для применения в России.

Следует помнить, что при снижении почечной фильтрации < 60 мл/мин дозы всех иАПФ должны быть уменьшены вдвое, а при снижении < 30 мл/мин — на 75%. Это же относится и к лечению больных пожилого возраста с ХСН, у которых, как правило, нарушена почечная функция. Исключением из представленного списка является фозиноприл, дозу которого не нужно адаптировать при почечной недостаточности и у больных пожилого возраста, поскольку он имеет два взаимокомпенсирующихся пути выведения из организма — почки и желудочно-кишечный тракт в соотношении 50:50 (уровень доказательности В).

АРА II. К этой группе лекарственных средств относятся препараты, эффект которых при ХСН изучается более 10 лет (табл. 15). Однако появление АРА произошло уже после укрепления иАПФ на позициях основных средств лечения декомпенсации. Кроме того, учитывая абсолютные показания к назначению иАПФ всем пациентам с ХСН, невозможно было организовать контролируемые плацебо исследования с АРА в «эру иАПФ», что затрудняло оценку истинных возможностей препаратов этого класса у декомпенсированных больных. Хотя необходимо отметить «фирменную» особенность препаратов этого

класса — прекрасную переносимость при минимуме побочных эффектов. Кроме того, APA крайне редко вызывают кашель и стандартно рекомендуются для лечения XCH при непереносимости  $uA\Pi\Phi$ .

Ситуация изменилась лишь после завершения трех исследований, вошедших в программу CHARM, в которых изучалась эффективность и безопасность применения АРА кандесартана у пациентов с ХСН и сниженной или сохранной ФВ ЛЖ [139-141]. В программе CHARM было продемонстрировано достоверное снижение смертности и сердечно-сосудистых госпитализаций среди пациентов с классической СН и низкой ФВ (< 40%). Снижение риска смерти составляло 33% после первого, 20% — после второго и 12% — после третьего года наблюдения, что очень близко к показателям, полученным в исследовании SOLVD с «эталонным» иАПФ эналаприлом (23% через год, 23% через два и 16% через три года терапии соответственно). Кроме этого, в исследовании CHARM alternative более 2 тыс. пациентов принимали кандесартан в сравнении с плацебо без иАПФ, которые не могли быть назначены из-за наличия серьезных побочных реакций.

Титрование доз АРА проводится по тем же принципам, что и иАПФ. Стартовая доза кандесартана — 4 мг однократно в сутки, которая при стабильном АД и отсутствии осложнений удваивается каждые 3-5 дней до достижения дозировки 16 мг однократно в сутки. У больных с высоким уровнем АД максимальная доза — 32 мг однократно в сутки. При исходной гипотонии (САД < 100 мм рт. ст.) терапию безопасно начинать с дозы 2 мг/сут. Для валсартана стартовая доза — 40 мг  $\times$  2 р/сут, которая может быть увеличена до 80 мг  $\times$  2 р/сут и максимально до 160 мг  $\times$  2 р/сут. При исходной гипотонии необходимо начинать с дозы 20 мг  $\times$  2 р/сут.

Стартовая доза лозартана для лечения XCH  $50~{\rm Mf}\times 1~{\rm p/cyr}$ , которая должна титроваться до оптимальной —  $150~{\rm mf/cyr}$ . При исходной гипотонии терапию

Таблица 14. Дозировки иАПФ для лечения ХСН

Препарат	Стартовая доза, мг × р/сут	Стартовая доза (при гипотонии), мг × p/сут	Терапевтическая доза, мг × р/сут	Максимальная доза, мг × p/сут
Эналаприл	2,5 × 2	1,25 × 2	10 × 2	20 × 2
Каптоприл	6,25 × 3 (2)**	3,125 × 3 (2)	25 × 3 (2)	50 × 3 (2)
Фозиноприл	5 × 1 (2)	2,5 × 1 (2)	10-20 × 1 (2)	20 × 1 (2)
Периндоприл	2×1	1×1	4 × 1	8 × 1
Лизиноприл	2,5 × 1	1,25 × 1	10 × 1	20 × 1*
Рамиприл	2,5 × 2	1,25 × 2	5 × 2	5×2
Спираприл	3×1	1,5 × 1	3×1	6 × 1
Трандолаприл	1×1	0,5 × 1	2×1	4 × 1
Хинаприл	5 × 1 (2)	2,5 × 1 (2)	10-20 × 1 (2)	40 × 1 (2)
Зофеноприл	7,5 × 1 (2)	3,75 × 1 (2)	15 × 1 (2)	30 × 1 (2)

Примечания: \* – в исследовании ATLAS лизиноприл назначался в дозах до 35 мг, но дополнительный эффект был минимальным и такие дозы не могут быть рекомендованы; \*\* – цифры в скобках показывают возможность различной кратности назначения иАПФ при ХСН.

Таблица 15. Показания к применению и дозировки АРА, рекомендуемых для профилактики и лечения ХСН

Препарат	Стартовая доза, мг × p/сут	Стартовая доза (при гипотонии), мг × р/сут	Терапевтическая доза, мг × p/сут	Максимальная доза, мг × р/сут
Кандесартан	4 × 1	2×1	16 × 1	32 × 1
Валсартан	40 × 2	20 × 2	80 × 2	160 × 2
Лозартан	50 × 1	25 × 1	100 × 1	150 × 1

начинают с дозы 25 мг×1 р/сут. Для профилактики ХСН (при АГ, СД и хронической ПН) рекомендуется назначать APA лозартан в дозе 100 мг × 1 р/сут.

Эффективность АРА при лечении пациентов с ХСН и ССФ ЛЖ выглядит умеренной. При применении кандесартана в группе больных ХСН и ФВ ЛЖ < 40% число госпитализаций из-за обострения ХСН достоверно снижалось, хотя улучшения прогноза не наблюдается [141]. Еще более разочаровывающие результаты были получены при попытке лечения ХСН с ССФ сердца в исследовании I-PRESERVE с ирбесартаном. Препарат не влиял ни на смертность, ни на число госпитализаций, ни на прогрессирование [57].

Достаточно сложным является и вопрос о комбинированном применении иАПФ и АРА. Здесь возможны два варианта – начало лечения сразу с комбинации иАПФ и АРА или присоединение АРА к лечению больных, находящихся на длительной терапии иАПФ при невысокой эффективности последней. Первый вариант - одновременное назначение иАПФ и АРА у больных ХСН не исследовался, но попытки такого лечения пациентов, перенесших ОИМ [VALIANT], и пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [ONTARGET] провалились. В обоих случаях дополнительного влияния на заболеваемость и смертность получено не было, а число побочных реакций (в том числе симптомных гипотоний и ухудшения функции почек) значительно увеличивалось [55, 63]. Таким образом, применение комбинации иАПФ с АРА в качестве стартового лечения не может быть рекомендовано ни одной категории кардиологических больных.

Возможности добавления АРА в качестве дополнительного блокатора РААС больным ХСН, находившимся на длительном лечении иАПФ, исследовались в специальных программах CHARM-additive (с кандесартаном) и Val-HeFT (с валсартаном) [140, 209]. Применение обоих АРА на фоне длительного лечения иАПФ приводило к дополнительному достоверному снижению комбинированной конечной точки (смерть + госпитализации из-за прогрессирования ХСН) на 13-15% в основном за счет снижения обострений ХСН. Кроме того, применение валсартана сопровождается клиническим улучшением и значительной блокадой процессов ремоделирования сердца [209-211].

Исходя из имеющихся на сегодня данных, АРА можно назначать дополнительно к иАПФ. Однако учитывая, что все пациенты с ХСН должны находиться на двойной терапии нейрогормональными модуляторами (иАПФ + β-АБ), в действительности речь идет о тройной нейрогормональной блокаде. Показано, что комбинация иАПФ с АРА (и нередко при дополнительном назначении β-АБ) способна в большей степени блокировать нейрогормоны и процессы ремоделирования, что показано для кандесартана [172] и валсартана [209, 211]. Однако тройная комбинация иАПФ + β-АБ + АРА может приводить к чрезмерному снижению уровня АД и реактивации нейрогормональных систем, ответственных за прогрессирование ХСН [212]. Поэтому при хорошей переносимости комбинации иАПФ (АРА) + β-АБ в качестве третьего нейрогормонального модулятора лучше использовать антагонисты альдостерона, а не АРА (иАПФ).

Не выявлено половых различий в эффективности АРА при XCH (Val-HeFT, CHARM, ELITE-II), что выгодно отличает этот класс препаратов от иАПФ. Результаты когортных исследований и данные последних метаанализов показывают значительное преимущество АРА над иАПФ в лечении женщин, особенно при сочетании АГ и ХСН [213].

Блокаторы В-адренергических рецепторов. Рациональным обоснованием к применению β-АБ в лечении ХСН является блокада симпатико-адреналовой системы (САС), которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет плохой прогноз (высокую смертность) этих пациентов [214]. Активность САС прогрессивно нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН, причем со II стадии болезни или со II ФК начинают преобладать негативные дезадаптивные свойства катехоламинов [215-218]. В связи с этим применение β-АБ становится наиболее целесообразным и эффективным у пациентов с клинически выраженной тяжелой ХСН II-IV ФК. Доказано, что гиперактивация САС способствует достоверному увеличению как риска внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации. Поэтому основная идея применения β-АБ в лечении больных ХСН – это улучшение прогноза и снижение смертности.

В настоящее время доказано, что β-АБ оказывают блокирующее действие и на некоторые другие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование ХСН – РААС, эндотелиновую систему и систему цитокинов. Таким образом, нельзя односторонне представлять роль  $\beta$ -AБ в лечении XCH — это не только средства, блокирующие влияние катехоламинов на β-адренергические рецепторы (хотя это очень важно), но и комплексные нейрогормональные модуляторы, оптимально дополняющие эффекты иАПФ [216, 219].

Негативные последствия гиперактивации САС максимально проявляются в результате чрезмерной стимуляции β<sub>1</sub>-рецепторов, поэтому применение β<sub>1</sub>-селективных (часто применяется термин «кардиоселективных») β-АБ в лечении больных ХСН вполне обосновано и эффективно. Хотя имеются предположения, что использование β-АБ с дополнительными свойствами, например  $\beta_{1}$ -,  $\beta_{2}$ -,  $\alpha_{1}$ -блокатора карведилола, может быть более эффективным за счет вазодилатирующих свойств (уровень доказательности С) [220-222].

К положительным свойствам β-АБ при ХСН относится способность:

- уменьшать дисфункцию и гибель кардиомиоцитов как путем некроза, так и апоптоза;
- уменьшать число гибернирующих (находящихся в «спячке») кардиомиоцитов;
- при длительном применении за счет увеличения зон сокращающегося миокарда улучшать показатели гемодинамики:
- повышать плотность и аффинность β-адренорецепторов, которые резко снижены у больных ХСН;
  - уменьшать гипертрофию миокарда;
- снижать частоту сердечных сокращений (ЧСС), что является «зеркалом» успешного применения β-АБ у больных ХСН. Уменьшение ЧСС минимум на 15% от

исходной величины характеризует правильное лечение β-АБ больных ХСН;

- уменьшать степень ишемии миокарда в покое и особенно при физической активности;
  - несколько уменьшать частоту желулочковых аритмий:
- оказывать антифибрилляторное действие, что снижает риск внезапной смерти.

Таким образом, наряду с улучшением прогноза β-АБ уменьшают степень ремоделирования сердца, то есть оказывают кардиопротекторное действие, позволяющее замедлять прогрессирование декомпенсации и снизить количество госпитализаций [223-227].

Главным же негативным свойством, в течение многих лет препятствующим включению β-АБ в число основных препаратов для лечения ХСН, считался их отрицательный инотропный эффект, который, по мнению многих кардиологов и терапевтов, был способен стимулировать усугубление проявлений ХСН. В настоящее время доказана некая двухфазность влияния β-АБ на центральную гемодинамику у больных ХСН [216, 228, 229]:

- действительно, в первые две недели лечения этими препаратами сердечный выброс может снижаться (как за счет уменьшения собственно сократимости, так и в результате снижения ЧСС), а клинические проявления ХСН даже несколько нарастать;
- но затем в результате уменьшения тахикардии и потребления миокардом кислорода гибернированные кардиомиоциты восстанавливают свою сократимость и сердечный выброс начинает расти; причем некоторые β-АБ (карведилол) при длительном применении позволяют добиваться большего роста ФВ, чем номинальные положительные инотропные агенты (в частности, сердечные гликозиды) [230].

Бета-АБ должны применяться у всех больных ХСН и ФВ < 40%, не имеющих противопоказаний, обычных для этой группы лекарственных средств. Это очень важное положение, ставшее постулатом лишь в последние годы. Тяжесть декомпенсации, пол, возраст, уровень исходного давления (естественно, если САД исходно > 85 мм рт. ст.) и исходная ЧСС не играют самостоятельной роли в определении противопоказаний к назначению β-АБ. Хотя эффект от лечения более выражен у больных с исходной тахикардией (> 80 уд./мин) и достаточно высоким АД (САД > 100 мм рт. ст.) (уровень доказательности В).

Тем не менее, при обычных клинических ситуациях β-АБ должны применяться только «сверху» (дополнительно к и $\Lambda\Pi\Phi$ ) и у больных, у которых достигнута стабилизация состояния. Важно помнить, что β-АБ не относятся к числу средств «скорой помощи» и не могут выводить больных из состояния декомпенсации и гипергидратации.

В редких клинических ситуациях (преобладание выраженной тахикардии при невысоком АД, когда сочетание иАПФ и β-АБ затруднено) можно начать терапию с  $\beta_1$ -селективного  $\beta$ -АБ бисопролола с последующим присоединением иАПФ (уровень доказательности В). Наиболее оправдан такой порядок лечения при исходно низкой ФВ < 28% (уровень доказательности В). Конечная цель в любом случае - максимально быстрый перевод больных ХСН на комбинацию иАПФ и β-АБ или β-АБ и иАПФ [222, 233].

У женщин β-АБ оказывают столь же выраженный эффект по снижению смертности, как и у мужчин (метаанализ исследований CIBIS-I, MERIT-HF, BEST, COPERNICUS, US Carvedilol HF, а также данные исследования CIBIS-II. SENIORS) [237].

В таблице 16 представлены оптимальные дозы β-АБ, применяющиеся в лечении ХСН.

Лечение β-АБ при XCH должно начинаться осторожно, начиная с 1/3 терапевтической дозы, которая показана в таблице 16 как стартовая. Дозы увеличиваются медленно (не чаще 1 раза в 2 недели, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении АД – 1 раз в месяц) до достижения оптимальной, указанной как терапевтическая. Как и в случае с иАПФ, необходимо помнить, что у каждого больного своя оптимальная дозировка В-АБ

Пример титрования дозы β-АБ приведем для бисопролола: 1,25 мг - 2 недели; затем 2,5 мг до 4-й недели; 3,75 мг до 6-й недели; 5 мг до 8-й недели; 7,5 мг до 10-й недели и затем — 10 мг к 12-й неделе лечения. При сомнительной переносимости периоды титрования составят промежутки по 4 недели и оптимальная доза будет достигнута лишь к 24-й неделе, то есть через полгода после начала терапии. Спешка при титровании дозы β-АБ больным ХСН не нужна.

Для метопролола сукцината шаги титрования составят: 12,5-25-50-75-100-200 мг.

Для карведилола:  $3,125 \,\mathrm{mr} \times 2 \,\mathrm{p}$ , затем  $6,25 \,\mathrm{mr} \times 2 \,\mathrm{p}$ , затем 12,5 мг  $\times$  2 р, затем 18,75 мг  $\times$  2 р и, наконец, 25 мг  $\times$  2 р.

В октябре 2006 г. в США была зарегистрирована новая форма карведилола фосфата для однократного применения.

Для небиволола (у больных старше 70 лет): 1,25 мг; затем 2,5; 5 мг; потом 7,5 и 10 мг.

Часть пациентов с ХСН в реальной практике уже может находиться на лечении нерекомендованными β-АБ (чаще всего атенололом или метопрололом тартратом короткого действия). Перевод на рекомендованные препараты следует осуществлять в соответствии с данными, представленными в таблице 17.

Если больные получают очень малые дозы атенолола (< 25 мг/сут) или метопролола тартрата (< 25 мг/сут), то титрование доз рекомендованных β-АБ необходимо начинать с общепринятых стартовых. Если пациенты принимали средние дозировки атенолола (25-75 мг/сут) или метопролола тартрата (25-75 мг/сут), то титрование рекомендованных β-АБ можно начать сразу со второй ступени. Наконец, если пациенты успешно принимали высокие дозы атенолола (> 75 мг/сут) или метопролола тартрата (> 75 мг/сут), то титрование бисопролола, карведилола или метопролола сукцината можно начать

Таблица 16. Дозы β-АБ для лечения больных ХСН

Препарат	Стартовая доза, мг × р/сут	Терапевтичевская доза, мг × р/сут	Максимальная доза, мг × р/сут
Бисопролол	1,25 × 1	10 × 1	10 × 1
Метопролол сукцинат	12,5 × 1	100 × 1	200 × 1
Карведилол	3,125 × 2	25 × 2	25 × 2
Небиволол*	1,25 × 1	10 × 1	10 × 1

Примечание: \* - у больных старше 70 лет.

Таблица 17. Перевод больных XCH с атенолола и метопролола тартрата на рекомендованные β-АБ

Уже назначенные β-АБ, мг/сут	Рекомендованные β-АБ (стартовая доза)				
	бисопролол, мг	метопролола сукцинат, мг	карведилол, мг × p/сут		
Атенолол < 25	1,25	12,5	$3,125 \times 2$		
Атенолол 25-75	2,5	25	6,25 × 2		
Атенолол ≥ 75	5	50	12,5 × 2		
Метопролола тартрат < 25	1,25	12,5	3,125 × 2		
Метопролола тартрат 25-75	2,5	25	6,25 × 2		
Метопролола тартрат ≥ 75	5	50	12,5 × 2		

с третьей ступени. Между последним приемом атенолола или метопролола тартрата и первым приемом рекомендованного  $\beta$ -AБ, на который переводится больной, должно пройти 12 часов. В дальнейшем титрование доз рекомендованных  $\beta$ -AБ проходит по обычным принципам — увеличение доз каждые 2 недели, а при гипотонии и нестабильном состоянии — 1 раз в 4 недели.

В первые две недели лечения  $\beta$ -АБ возможно снижение сердечного выброса и обострение симптомов ХСН, что требует тщательного контроля. В этих случаях рекомендуется:

- некоторое увеличение дозы диуретиков;
- увеличение (если возможно) дозы иАПФ;
- применение положительных инотропных препаратов (малых доз сердечных гликозидов или сенситизаторов кальция левосимендана);
  - более медленное титрование дозы β-АБ.

В случаях обострения ХСН на фоне длительного приема  $\beta$ -АБ следует попытаться оптимизировать другую терапию (диуретики, иАПФ, сердечные гликозиды), снизить дозу  $\beta$ -АБ, избегая его полной отмены. Отмена  $\beta$ -АБ может приводить к ухудшению течения ХСН, поэтому должна производиться лишь при невозможности продолжить лечение по принципам, указанным выше [238]. После стабилизации состояния лечение  $\beta$ -АБ должно быть возобновлено, начиная с меньших доз [239].

Противопоказания к назначению β-блокаторов при СН:

- бронхиальная астма и тяжелая патология бронхов;
- симптомная брадикардия (< 50 уд./мин);
- симптомная гипотония (< 85 мм рт. ст.);
- атриовентрикулярная блокада ІІ степени и более;
- тяжелый облитерирующий эндартериит.

Наличие хронического бронхита, осложняющего течение XCH, не является абсолютным противопоказанием к назначению  $\beta$ -AБ. Во всех случаях необходимо сделать попытку к их назначению, начиная с малых доз и придерживаясь медленного титрования. Лишь при обострении симптомов бронхообструкции на фоне лечения  $\beta$ -AБ от их применения придется отказаться. Средством выбора в такой ситуации является использование высокоселективного  $\beta_1$ -блокатора бисопролола (уровень доказательности C) [240].

При сочетании ХСН и СД 2-го типа назначение  $\beta$ -АБ абсолютно показано. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются. Препаратом выбора в таких ситуациях является карведилол, который, в отличие от всех других  $\beta$ -АБ, даже улучшает

чувствительность периферических тканей к инсулину (уровень доказательности А) [241].

В настоящее время при непереносимости β-АБ у больных ИБС рекомендуется применение препаратов, изолированно снижающих ЧСС, или блокаторов If-каналов (ивабрадин). В исследовании BEAUTIFUL было доказано, что пациенты с ИБС и ЧСС > 70 уд./мин имеют достоверно более высокий риск смерти (на 34%), ОИМ и обострения ХСН (на 53%), несмотря на проводимую терапию, включавшую почти у 90% пациентов β-АБ. Причем зависимость между ЧСС и риском обострений ХСН была линейной, риск плохого прогноза максимально возрастал при ЧСС > 90 уд./мин. В исследовании BEAUTIFUL применение комбинации ивабрадина с β-АБ у больных ХСН и средней исходной ЧСС 78 уд./мин не снижало риска смерти и обострений ХСН, хотя способствовало достоверному снижению коронарных осложнений (ОИМ и необходимости в реваскуляризации). Результаты исследования SHIFT, в котором комбинация ивабрадина с β-АБ исследуется у пациентов с выраженной ХСН, помогут прояснить истинные позиции блокаторов If-каналов в лечении больных с декомпенсацией.

Как и в случае с иАПФ, приводим подробные правила безопасного лечения β-АБ больных XCH, что позволяет максимально уменьшить риск развития осложнений.

- 1. Пациенты должны находиться на терапии иАПФ (при отсутствии противопоказаний) или на лечении APA (первый выбор кандесартан).
- 2. Пациенты должны находиться в относительно стабильном состоянии без внутривенной инотропной поддержки, без признаков выраженных застойных явлений на подобранных дозах диуретиков.
- 3. Лечение следует начинать с небольших доз (табл. 16) с последующим медленным повышением до целевых терапевтических дозировок, применявшихся в крупномасштабных исследованиях. При условии хорошей переносимости терапии  $\beta$ -AБ доза препарата удваивается не чаще, чем один раз в 2 недели. Большинство пациентов, получающих  $\beta$ -AБ, могут начинать лечение и наблюдаться в амбулаторных условиях.
- 4. В начале терапии и в процессе титрования могут развиться преходящие нарушения: гипотония, брадикардия и/или ухудшение СН, что требует своевременного их выявления и устранения. С этой целью целесообразно придерживаться следующей тактики:
  - контроль за симптомами СН, признаками застоя жидкости, уровнем АД, ЧСС;
  - при нарастании симптомов СН в первую очередь следует увеличивать дозу диуретиков и иАПФ (при неэффективности этой меры временное снижение дозы β-АБ); после стабилизации состояния терапия β-АБ возобновляется, вновь начиная со стартовой дозы;
  - при развитии гипотонии следует уменьшить дозу вазодилататоров; только при неэффективности этой меры показано временное снижение дозы β-АБ (до стабилизации АД);
  - при возникновении брадикардии следует уменьшить дозу или прекратить прием препаратов, урежающих ЧСС; при необходимости возможно временное снижение дозы β-АБ либо их полная отмена в случае крайней необходимости;

- при достижении стабильного состояния необходимо возобновить лечение и/или продолжить титрование дозы β-АБ.
- 5. Если при декомпенсации СН пациент нуждается в инотропной поддержке, то средством выбора следует считать сенситизаторы кальция (левосимендан), поскольку их гемодинамические эффекты не зависят от степени блокады β-адренорецепторов [242].

Следующие категории больных XCH при лечении β-AБ нуждаются в особом наблюдении специалистакардиолога:

- тяжелая XCH (III-IV ФК);
- СН неизвестной этиологии;
- наличие относительных противопоказаний: брадикардия, низкое АД, плохая переносимость низких доз β-блокаторов, сопутствующий обструктивный бронхит;
- сведения об отмене β-блокаторов в прошлом из-за побочных реакций или обострения симптоматики XCH.

Антагонисты альдостерона. С середины 60-х гг. XX века, на протяжении почти 40 лет, спиронолактон в дозах 100-300 мг/сут успешно применялся в комплексной диуретической терапии тяжелой XCH как калийсберегающий диуретик [30, 216, 243, 244].

Показанием к такому использованию препарата является наличие декомпенсированной ХСН, гипергидратации и необходимости лечения активными диуретиками. Именно в качестве надежного партнера тиазидных и петлевых диуретиков следует рассматривать назначение спиронолактона. В период достижения компенсации (особенно у пациентов с XCH III-IV ФК) применение спиронолактона абсолютно необходимо и можно не бояться сочетания его высоких доз с иАПФ или АРА, если параллельно правильно используются активные диуретики и достигается положительный диурез. Однако после достижения состояния компенсации применение высоких доз спиронолактона прекращается и рассматривается вопрос о длительном назначении невысоких доз препарата в качестве дополнительного нейрогормонального модулятора [30, 216].

Сложный период в «жизни» спиронолактона наступил после появления в практике иАПФ, которые в начальном периоде лечения снижают синтез альдостерона в организме. Поэтому появились рекомендации о нежелательном сочетании иАПФ и спиронолактона при лечении ХСН, так как это могло быть чревато развитием гиперкалиемии и ухудшением функции почек [242, 245, 246]. Однако на сегодня эта комбинация реабилитирована: не рекомендуется лишь сочетание больших доз спиронолактона и высоких доз иАПФ при длительном лечении ХСН. Для достижения состояния компенсации при обострении ХСН и гипергидратации такая комбинация, как уже сказано выше, показана, но требует тщательного контроля уровня калия и креатинина [247, 248].

При обострении явлений декомпенсации спиронолактон используется в высоких дозах (100-300 мг или 4-12 таблеток, назначаемых однократно утром или в два приема утром и в обед) на период 1-3-х недель до достижения компенсации. После этого доза спиронолактона должна быть уменьшена. Критериями эффективности применения спиронолактона в комплексном лечении упорного отечного синдрома являются:

- увеличение диуреза в пределах 20-25%; это хотя и не много, но особенно важно при упорных, рефрактерных отеках:
- уменьшение жажды, сухости во рту и исчезновение специфического «печеночного» запаха изо рта;
- стабильная концентрация калия и магния в плазме (отсутствие снижения), несмотря на достижение положительного диуреза.

В дальнейшем для длительного лечения больных с выраженной декомпенсацией III-IV ФК рекомендуется использование малых (25-50 мг) доз спиронолактона дополнительно к иАПФ и  $\beta$ -АБ в качестве нейрогуморального модулятора, позволяющего более полно блокировать РААС, улучшать течение и прогноз больных ХСН (уровень доказательности А). В исследовании RALES было показано, что назначение 12,5-50 мг/сут (в среднем — 27 мг) спиронолактона плюс к иАПФ и  $\beta$ -АБ позволяло достоверно снижать риск смерти на 27%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации [144]. На сегодня именно сочетание трех нейрогормональных модуляторов иАПФ +  $\beta$ -АБ + антагонист альдостерона является наиболее рациональной схемой лечения больных тяжелой ХСН.

Нужно помнить, что концентрация спиронолактона в плазме крови выходит на плато к 3-му дню лечения и после отмены (или уменьшения дозы препарата) его концентрация и действие пропадает (снижается) через трое суток.

Вопрос о применении малых доз антагонистов альдостерона в комбинации с другими нейрогормональными модуляторами для лечения больных с начальными стадиями ХСН (I-II ФК) остается открытым. Хотя уже имеются данные, что у пациентов, перенесших ИМ, осложнившийся развитием ХСН ІІ ФК, применение нового антагониста альдостерона эплеренона (в России не зарегистрирован) позволяло снижать риск смерти, в том числе и внезапной (уровень доказательности В) [64]. Тем не менее, назначение малых доз спиронолактона больным ХСН ІІ ФК, даже перенесшим ИМ, пока не может быть строго рекомендовано и остается на усмотрение врача.

Из основных побочных реакций спиронолактона (кроме возможной гиперкалиемии и нарастания уровня креатинина) следует отметить развитие гинекомастии (до 10% пациентов).

Следует помнить, что при наличии повышенного уровня креатинина сыворотки (> 130 мкмоль/л), почечной недостаточности в анамнезе, гиперкалиемии (причем даже умеренной ->5,2 мкмоль/л) сочетание антагонистов альдостерона с иАПФ требует тщательного клинического и лабораторного контроля [247-249]. В таких ситуациях должен быть предусмотрен контроль уровней калия и креатинина плазмы через 2 и 4 недели лечения, затем через 2 и 3 месяца лечения, а потом 1 раз в полгода. Это позволяет минимизировать число побочных реакций [64, 144].

Несмотря на необходимость контроля их использования, антагонисты альдостерона по праву занимают место в списке 6 основных групп препаратов, применяемых для

лечения XCH. По результатам исследованиий EPHESUS и RALES, различий в выраженности эффектов антагонистов альдостерона у больных XCH разного пола не выявлено (уровень доказательности C).

Диуретические (мочегонные) средства в лечении ХСН. Задержка жидкости в организме и формирование отечного синдрома являются типичным и наиболее известным проявлением ХСН. Поэтому дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих успешного лечения больных ХСН.

Однако необходимо помнить, что в развитии отечного синдрома задействованы сложные нейрогормональные механизмы, и бездумная дегидратация вызывает лишь побочные эффекты и «рикошетную» задержку жидкости. То, что характеризуется как отеки, представляет собой накопление жидкости во внеклеточном пространстве. Поэтому для выделения этой жидкости из организма необходимо осуществление трех этапов:

1. Избыточная жидкость сначала должна быть переведена из внеклеточного пространства в сосудистое русло.

Для осуществления первого этапа используются активные мочегонные средства (диуретики), которые за счет снижения объема циркулирующей крови и гидростатического давления облегчают переход жидкости из внеклеточного пространства в сосудистое русло. На этом этапе эффективно применение гемодинамически активных препаратов (положительные инотропные средства) и особенно — нейрогормональных модуляторов (иАПФ, АРА). Важным подспорьем на этом этапе является повышение онкотического (введение препаратов плазмы или альбумина) и осмотического давления (применение антагонистов альдостерона в высоких «диуретических» дозах, усиливающих ионообмен и уменьшающих выраженность гипонатриемии разведения).

2. Необходима доставка этой избыточной жидкости к почкам и обеспечение ее фильтрации.

На этом этапе эффективно применение препаратов, усиливающих почечную фильтрацию. При МА целесообразно использовать невысокие дозы дигоксина. При гипотонии и синусовом ритме используются положительные

инотропные средства, из которых выделяется допамин. За счет влияния на допаминергические рецепторы этот препарат увеличивает долю почечного кровотока. При уровне САД выше 100 мм рт. ст. эффективно применение эуфиллина.

3. При попадании первичной мочи в почечные канальцы должна быть блокирована реабсорбция, что обеспечит избыточное выведение жидкости из организма.

Как раз в осуществлении этого этапа незаменимыми являются собственно диуретики.

Только при выполнении трех перечисленных условий удастся достичь положительного диуреза и начнется процесс дегидратации.

Следовательно, диуретики выполняют функцию лишь одного из компонентов дегидратационного лечения. Поэтому применение мочегонных препаратов должно быть строго обоснованным, обязательно сочетаться с использованием нейрогормональных модуляторов, таких как иАПФ и антагонисты альдостерона, а также препаратов, удерживающих жидкость в сосудистом русле и улучшающих почечный кровоток и фильтрацию.

Как это ни странно, но серьезных контролируемых плацебо исследований по применению диуретиков практически не проводилось (за исключением антагонистов альдостерона), поэтому все положения основываются на мнении экспертов. Формально это должно соответствовать уровню доказательности С, однако эксперты Европейского общества кардиологов сделали исключение и, учитывая громадный практический опыт по лечению мочегонными, уровень доказательности повышен до А (табл. 18).

Основные положения дегидратационной терапии, в том числе применения диуретиков, сводятся к следующему:

1. Диуретики (мочегонные средства) применяются для устранения отечного синдрома и улучшения клинической симптоматики у больных ХСН. При правильном применении эти средства позволяют уменьшить число госпитализаций, что соответствует достижению двух из шести основных целей при лечении ХСН. Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрессирование ХСН и не улучшают прогноз больных.

Таблица 18. Показания, дозировки и продолжительность действия диуретиков при лечении больных ХСН

Пре	параты	Показания	Стартовая доза, мг × p/сут	Максимальная доза, мг/сут	Длительность действия, ч
Тиазидные	Гидрохлоротиазид	II-III ФК (СКФ > 30 мл/мин)	25 × 1-2	200	6-12
	Индапамид СР	II ФК (СКФ > 30 мл/мин)	1,5 × 1	4,5	36
	Хлорталидон	II ФК (СКФ > 30 мл/мин)	12,5 × 1	100	24-72
Петлевые	Фуросемид	II-IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	20 × 1-2	600	6-8
	Буметанид	II-IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	0,5 × 1-2	10	4-6
	Этакриновая кислота	II-IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	25 × 1-2	200	6-8
	Торасемид*	I-II ΦK	2,5 × 1	5	12-16
	Торасемид	II-IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	10 × 1	200	12-16
ИКАГ	Ацетазоламид	Легочно-сердечная недостаточность, апноэ сна, устойчивость к активным диуретикам (алкалоз)	0,25 × 1 — 3-4 дня с перерывами 10-14 дней*	0,75	12
Калийсберегающие	Спиронолактон**	Декомпенсация ХСН	50 × 2	300	До 72
	Триамтерен***	Гипокалиемия	50 × 2	200	8-10

Примечания: \* – при выраженном апноэ сна ацетазоламид назначается в дозах 250-500 мг ежедневно за 1 час до сна; \*\* – применение спиронолактона при обострении XCH вместе с петлевыми диуретиками в качестве калийсберегающего диуретика; \*\*\* – применение неконкурентных антагонистов альдостерона должно ограничиваться лишь случаями гипокалиемии на фоне активных диуретиков при непереносимости (или невозможности использования) спиронолактона.

Их влияние на КЖ при неправильном назначении (ударные дозы раз в 3-4-5-7 дней) может быть даже негативным [30, 216, 243, 244, 250-252].

- 2. Лечение мочегонными средствами начинается лишь при клинических признаках застоя (стадия IIA, II ФК по классификации ОССН). Впрок мочегонными не лечат, поскольку они, как сказано выше, не замедляют прогрессирования ХСН.
- 3. Лечение мочегонными начинается с применения слабейшего из эффективных у данного конкретного больного препаратов. Предпочтение следует отдавать малым дозам торасемида (2,5-5 мг) или тиазидным диуретикам (гипотиазид) и лишь при их недостаточной эффективности переходить к назначению мощных петлевых диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид в более высоких дозах).
- 4. Лечение необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонных препаратов), в последующем подбирая дозу по принципу quantum satis.
- 5. Диуретики разделяются на группы соответственно локализации действия в нефроне. На проксимальные канальцы действуют слабейшие из мочегонных ингибиторы карбоангидразы (ацетозоламид). На кортикальную часть восходящего колена петли Генле и начальную часть дистальных канальцев тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гипотиазид, индапамид, хлорталидон). На все восходящее колено петли Генле самые мощные петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид). На дистальные канальцы конкурентные (спиронолактон) и неконкурентные (триамтерен) антагонисты альдостерона, относящиеся к группе калийсберегающих мочегонных [30, 216, 243, 244, 250-252].
- 6. Основную роль в лечении отечного синдрома у больных XCH играют тиазидные и петлевые диуретики.
- 7. Тиазидные диуретики (гипотиазид) нарушают реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте восходящей части петли Генле и в начальной части дистальных канальцев. Повышают диурез и натрийурез на 30-50%, эффективны при уровне фильтрации до 30-50 мл/мин. Поэтому при почечной недостаточности их применение бесполезно.

Гипотиазид – основной представитель класса тиазидных диуретиков, применяется, как правило, у больных с умеренной XCH (II ФК) и может рассматриваться как стартовый препарат для лечения отечного синдрома. Стартовая доза препарата – 25 мг, максимальная – 100 мг, поскольку при ее превышении диуретический эффект увеличивается минимально, а риск типичных побочных явлений существенно возрастает. Как и у всех активных мочегонных салуретиков, в том числе и петлевых (действие основано на снижении реабсорбции натрия и осмотически связанной жидкости), основными недостатками являются гиперактивация РААС, приводящая к «рикошетной» задержке жидкости, а также электролитные расстройства (гипокалиемия и гипомагниемия). На третьем месте по значимости идут метаболические нарушения, вызываемые гипотиазидом за счет уменьшения циркулирующей крови (повышение уровней глюкозы и холестерина).

Поэтому применение и тиазидных, и петлевых диуретиков всегда должно сочетаться с блокаторами РААС (иАПФ, АРА, антагонисты альдостерона) и калийсберегающими препаратами (антагонисты альдостерона, реже — триамтерен). Следует помнить, что гипотиазид при всех своих положительных эффектах — препарат, требующий аккуратного и правильного применения во избежание серьезных нежелательных явлений.

Индапамид по профилю безопасности существенно превосходит гипотиазид, однако данных по его применению в лечении ХСН в настоящее время недостаточно. Еще один представитель этого класса диуретиков — хлорталидон обычно используется в лечении больных АГ. Но, как и индапамид, может быть применен у пациентов с начальными стадиями ХСН, при сохраненной фильтрационной функции почек.

К сожалению, в России не зарегистрирован самый сильный из современных тиазидных диуретиков — метолазон (дозы от 2,5 до 10 мг), который в США рассматривается как основное дополнение к петлевым диуретикам при рефрактерном отечном синдроме.

Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид) — самые эффективные мочегонные, блокирующие реабсорбцию натрия на всем протяжении восходящей части петли Генле и сохраняющие активность даже при хронической ПН и фильтрации > 5 мл/мин. Иными словами, они эффективны даже при явлениях почечной недостаточности. На сегодня именно петлевые диуретики — основа лечения отечного синдрома при ХСН.

Лидером в лечении отечного синдрома на протяжении более 40 лет является фуросемид [253, 254]. Препарат применяется как в виде внутривенных инъекций (особенно при обострениях ХСН), так и в виде таблеток для длительного поддерживающего лечения пациентов со II-IV ФК ХСН. Дозы фуросемида: стартовая -20-40 мг, максимальная — до 500-600 мг, хотя имеются сведения об использовании гораздо больших доз (до 1800 мг). Диуретический эффект препарата длится 6-8 часов, поэтому сегодня для лечения наиболее тяжелых пациентов может быть рекомендовано двукратное (а в критических состояниях и длительное, иногда 24-часовое внутривенное капельное введение) в сутки применение фуросемида как альтернатива увеличению однократной дозы [252, 255]. Применение фуросемида чревато теми же побочными реакциями, что и при использовании гипотиазида. Наиболее серьезными можно считать гипокалиемию и гипомагниемию, повышение активности РААС, гипергликемию и увеличение уровня холестерина. Выход из положения – применение адекватных доз и сочетание с блокаторами РААС (иАПФ, АРА), особенно с антагонистами альдостерона, позволяющими предотвращать электролитные нарушения [216, 252].

Этакриновая кислота (стартовая доза -25-50 мг/сут, максимальная - до 250 мг) по диуретическим свойствам мало отличается от фуросемида, хотя по химической структуре это единственный диуретик, не содержащий в молекуле остатков сульфомоильной кислоты. Поэтому при привыкании и снижении эффективности фуросемида может быть обоснован временный перевод

«диуретикзависимых» больных на прием этакриновой кислоты. На поздних стадиях ХСН, при рефрактерном отечном синдроме возможно сочетание фуросемида и этакриновой кислоты.

Аналогичными с фуросемидом и этакриновой кислотой диуретическими свойствами обладает и буметанид (стартовая доза - 0,5-1,0 мг, максимальная - до 10 мг). Следует отметить, что в России буметанид обычно применяется в дозах, не превышающих 2 мг, что в тяжелых случаях, безусловно, мало для достижения оптимального диуреза. Поэтому сложилось мнение, что буметанид слабее фуросемида, хотя это вовсе не так.

В 2006 г. в России зарегистрирован торасемид, самый эффективный и безопасный петлевой диуретик. Стартовая доза препарата 2,5-5 мг, которая при необходимости может быть увеличена до 100-200 мг/сут.

Торасемид – типичный петлевой диуретик, блокирующий реабсорбцию натрия и воды в восходящей части петли Генле. По фармакокинетическим свойствам он превосходит фуросемид, имеет лучшую и предсказуемую всасываемость по сравнению с фуросемидом, причем его биоусвояемость не зависит от приема пищи и почти вдвое выше, чем у фуросемида [251, 256].

При почечной недостаточности период полувыведения торасемида не изменяется (метаболизм в печени -80%) [257].

Но главными положительными отличиями торасемида от других петлевых диуретиков являются его дополнительные эффекты, в частности связанные с одновременной блокадой PAAC.

Доказан дозозависимый блокирующий эффект торасемида на стимулируемый ангиотензином II вход кальция в клетки [258].

В многочисленных исследованиях показаны антиальдостероновые эффекты торасемида, сопровождающиеся достоверным уменьшением фиброза миокарда и параллельным улучшением диастолических свойств миокарда [259]. Таким образом, торасемид — первый диуретик, способный не только влиять на симптоматику больных ХСН, но и на прогрессирование болезни и течение патологических процессов в сердечной мышце.

Кроме того, применение торасемида позволяет преодолевать основные недостатки активной диуретической терапии. Усиливается не только собственно мочегонное действие, но и блокируются побочные эффекты (электролитные нарушения и активация РААС).

В сравнительных контролируемых исследованиях с фуросемидом торасемид продемонстрировал более высокую клиническую эффективность и переносимость [260], а также способность уменьшать число повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН [261]. Длительный плавный диурез (14-18 часов в сравнении с 4-5 часами для фуросемида) позволяет пациенту быть мобильным, что существенно увеличивает приверженность к лечению. В исследовании TORIC торасемид продемонстрировал способность лучше влиять на прогноз больных ХСН, что делает этот современный мочегонный препарат средством выбора, в особенности при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации (уровень доказательности В) [262]. Согласно

Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (АКК/ААС), торасемид обоснованно является диуретическим препаратом первого выбора в лечении больных ХСН [3].

Ингибиторы карбоангидразы (иКАГ), как следует из названия, блокируют фермент карбоангидразу в области проксимальных почечных канальцев, что сопровождается незначительным диурезом (прирост до 10-15%). Как самостоятельные диуретики иКАГ в лечении ХСН почти не применяются из-за недостаточного диуретического действия, однако усиливают «загрузку» натрием нижележащие отделы канальцев, что повышает эффективность более сильных диуретиков. При истощении фермента карбоангидразы через 3-4 дня непрерывного применения активность ацетазоламида падает, что требует перерыва в лечении.

Поэтому ацетазоламид используется в качестве вспомогательного средства на фоне приема активных мочегонных (тиазидных и/или петлевых). Назначаемый в дозе 0,25 мг трижды в день в течение 3-4 дней с двухнедельным перерывом, этот препарат подкисляет среду, что восстанавливает диуретическую активность тиазидных и петлевых диуретиков, при длительном применении которых типично развитие алкалоза. Обязательным считается сочетание активных диуретиков и ацетазоламида у больных ХСН и сопутствующей легочной патологией (уровень доказательности В) [263].

Кроме того, имеются сведения, что применение ацетазоламида в дозе 0,25 мг за 1 час до сна позволяет уменьшить степень ночного апноэ, способного осложнять течение болезни у 40% больных ХСН (уровень доказательности С) [264, 265].

#### Общие вопросы дегидратационной терапии ХСН

В таблице 18 приведены основные показания к назначению, стартовые и максимальные дозы, а также продолжительность действия мочегонных препаратов, наиболее часто используемых в лечении ХСН. Пользуясь этой таблицей, можно примерно определить выбор оптимального диуретика в различных клинических состояниях.

Дегидратационная терапия при XCH имеет две фазы — активную (в период гипергидратации и застоя) и поддерживающую (для поддержания эуволюмического состояния после достижения компенсации).

В активной фазе превышение количества выделенной мочи над количеством принятой жидкости должно составлять 1-2 литра в сутки, при снижении веса ежедневно ~ по 1 кг. Никакая стремительная дегидратация не может быть оправданной и лишь приводит к чрезмерной гиперактивации нейрогормонов и «рикошетной» задержке жидкости в организме.

В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной при регулярном (ежедневном) назначении мочегонных. Наиболее частая ошибка в назначении диуретиков в России: попытка «ударного» диуреза — один раз в несколько дней. Более ошибочную тактику лечения как с учетом КЖ пациента, так и прогрессирования ХСН, трудно представить.

### Алгоритм назначения диуретиков (в зависимости от тяжести XCH)

- $I \Phi K$  не лечить мочегонными [0].
- II ФК (без застоя) малые дозы торасемида (2,5-5 мг) [1].
- II ФК (застой) тиазидные (петлевые) диуретики + спиронолактон 100-150 мг [2].
- III ФК (поддерживающее лечение) петлевые (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза + спиронолактон (малые дозы) + ацетазоламид (по 0,25 мг × 3 р/сут в течение 3-х дней 1 раз в 2 недели) [3].
- III ФК (декомпенсация) петлевые (лучше торасемид) + тиазидные + антагонисты альдостерона в дозах 100-300 мг/сут + иКАГ [4].
- IV ФК петлевые (иногда дважды в сутки или в/в капельно в высоких дозах) + тиазидные + антагонисты альдостерона + иКАГ (ацетазоламид по 0,25 мг × 3 р/сут в течение 3-х дней 1 раз в 2 недели) + при необходимости изолированная ультрафильтрация и/или механическое удаление жидкости [5].

Придерживаясь указанных принципов, можно успешно лечить большинство пациентов с декомпенсацией сердечной деятельности и отечным синдромом. Однако в ряде случаев может развиваться толерантность к дегидратационному лечению, в частности к использованию диуретиков.

Рефрактерность бывает ранняя (так называемое торможение эффекта) и поздняя.

Ранняя рефрактерность развивается в первые часы или дни после начала активного назначения мочегонных средств, зависит от гиперактивации нейрогормонов и тем сильнее, чем активнее дегидратация (тот самый нерекомендуемый обильный диурез). Преодолевается адекватным (не чрезмерным) диурезом (особенно редко это осложнение развивается при назначении торасемида) плюс обязательным совместным применением иАПФ и/или спиронолактона.

Поздняя рефрактерность развивается спустя недели и месяцы постоянной диуретической терапии и связана с гипертрофией апикальных клеток почечных канальцев, где как раз и действуют диуретики. Бороться с этим видом рефрактерности сложнее. Требуется периодическая (раз в 3-4 недели) смена активных диуретиков и их комбинация с иАПФ. В этих случаях предпочтительно применение торасемида.

Как же поступать при рефрактерном отечном синдроме, когда пациенту требуется экстренная дегидратация? Существуют относительно простые приемы преодоления устойчивости к использованию мочегонных средств.

- Применение диуретиков (лучше предпочесть торасемид) только на фоне и $\Lambda\Pi\Phi$  и спиронолактона. Это главное условие успеха.
- Введение большой (вдвое большей, чем предыдущая неэффективная доза) дозы диуретика и только внутривенно. Некоторые авторы предлагают вводить фуросемид (лазикс) 2 раза в сутки и даже постоянно внутривенно капельно [255].

- Сочетание диуретиков с препаратами, улучшающими фильтрацию. При САД > 100 мм рт. ст. эуфиллин (10 мл 2,4% раствора внутривенно капельно и сразу после капельницы внутривенно лазикс) или сердечные гликозиды, при более низком АД допамин в дозе 2-5 мкг/мин. Завершившееся в 2009 г. исследование DAD-HF продемонстрировало, что инфузия допамина (5 мкг/кг/мин) позволяла в 4 раза снизить дозу фуросемида при сохранении диуреза и сохранении функции почек [266].
- Применение диуретиков с альбумином или плазмой (можно вместе, что особенно важно при гипопротеинемии, но эффективно и у пациентов с нормальным уровнем белка плазмы).
- При выраженной гипотонии комбинация с положительными инотропными средствами (левосимендан, добутамин, допамин) и, в крайнем случае, с глюкокортикоидами (только на период критической гипотонии).
- Сочетания диуретиков по тем принципам, что указаны выше.
- Механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардиальная пункции, парацентез) используются лишь по витальным показаниям.
- Изолированная ультрафильтрация эффективный способ лечения устойчивого к медикаментозному лечению отечного синдрома. Противопоказания стенозы клапанных отверстий, низкий сердечный выброс, внутрисердечный выброс и гипотония. К сожалению, эти симптомы присутствуют у большинства пациентов с рефрактерными отеками, что препятствует более широкому использованию этого метода лечения. Однако результаты последних исследований с портативной системой для щадящей изолированной ультрафильтрации (с минимальным объемом экстракорпорального объема крови) показали преимущество в сравнении с диуретиками в скорости достижения компенсации [267].

Сердечные гликозиды остаются в числе основных средств лечения ХСН, хотя и не находятся (как 20 и более лет назад) во главе этого списка. Препараты этой группы не улучшают прогноза больных ХСН и не замедляют прогрессирования болезни, но улучшают клиническую симптоматику, КЖ и снижают потребность в госпитализации из-за обострения декомпенсации, причем не только при МА, но и при синусовом ритме (класс I, уровень доказательности A) [268-271].

Эфиры омега-3 ПНЖК (омакор). Среди основных средств лечения ХСН в Российских рекомендациях 2009 г. впервые появились эфиры омега-3 ПНЖК. Из результатов исследований последнего десятилетия следует, что индекс омега-3 ПНЖК (процентное содержание их среди всех других типов жирных кислот) в мембране эритроцитов определяет риск развития желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС) и внезапной смерти. В европейской популяции величина индекса омега-3 ПНЖК колеблется в диапазоне 3-4%, что в 3 раза меньше, чем в Японии, но и риск внезапной смерти среди практически здоровых лиц в Европе более чем на порядок выше, чем у японцев. Поэтому попытка повышения этого индекса путем приема эфиров омега-3 ПНЖК (препарата омакор) внутрь теоретически может приводить к снижению риска развития

ЖНРС и внезапной смерти. В экспериментальных исследованиях были определены множественные механизмы антиаритмического лействия омега-3 ПНЖК:

- блокада натрий-кальциевого насоса в кардио-мионитах:
  - блокада позднего натриевого тока;
  - блокада кальциевых каналов L-типа;
- антагонизм к рецепторам растяжения (при повышенном миокардиальном стрессе);
- способность уменьшать образование «пенных клеток» и воспаления на поверхности атеросклеротической бляшки;
- снижение образования свободных радикалов и уменьшение реперфузионных нарушений;
  - улучшение синтеза энергии в митохондриях;
  - снижение ЧСС (~ 2 уд./мин) и потребления О<sub>2</sub>.

Причем эти положительные эффекты свойственны только омега-3 ПНЖК, в то время как омега-6 ПНЖК и полинасыщенные жирные кислоты обладают негативным, в том числе и проаритмическим эффектом. Разные жирные кислоты борются за попадание в мембрану клеток, и суммарный эффект препаратов на основе рыбьего жира, как правило, неспецифический. Поэтому применение смеси разных типов жирных кислот (рыбные блюда или рыбий жир, или биодобавки) обладает непредсказуемым действием. В отличие от этого, «подготовленная» форма — препарат омакор, содержащий эфиры 46% эйкозапентаеновой и 38% докозагексаеновой кислот, — позволяет им быстро встраиваться в поврежденные клетки миокарда, в течение 72 часов замещая насыщенные жирные кислоты.

#### Дополнительные средства в лечении ХСН

Статины. До 2007 г. вопрос об эффективности применения статинов в лечении XCH оставался открытым. Результаты ретроспективных анализов, когортных исследований и протоколов по принципу «случай-контроль» демонстрировали, что статины могут как снижать риск развития XCH [68-70, 278, 279], так и улучшать прогноз пациентов с уже развившейся декомпенсацией [280-284].

На основании полученных данных можно дать практические рекомендации по применению статинов у больных с риском и уже развившейся XCH.

- Статины являются эффективным средством профилактики появления ХСН у больных с наличием коронарной болезни сердца.
- Применение статинов при уже развившейся XCH не сопровождается улучшением прогноза больных, независимо от этиологии.
- У больных с ишемической этиологией ХСН применение розувастатина в дополнение к оптимальной терапии ХСН позволяет снижать число госпитализаций (в том числе из-за обострения ХСН) и уменьшать вероятность ОИМ и инсульта.
- Переносимость розувастатина не отличается от плацебо даже у пациентов с выраженной XCH.
- Если статины были назначены больному с коронарной болезнью сердца, терапия может быть (и должна!) безопасно продолжена при присоединении симптомов XCH.

Для практического использования у больных с ишемической этиологией XCH сегодня рекомендуется применение

розувастатина в дозе 10 мг/сут. При уровне общего холестерина < 3,2 ммоль/л от применения статинов необходимо воздержаться [280]. Кроме того, в первые 3 месяца лечения больных ХСН статинами требуется регулярный контроль уровней печеночных трансаминаз, а также креатинфосфокиназы. При повышении уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более чем в 3 раза от исходных или креатинфосфокиназы в 10 раз выше нормы, а также при появлении мышечных болей лечение статинами необходимо прервать.

В остальном контроль безопасности терапии не отличается от пациентов, не имеющих симптомов ХСН, как изложено в рекомендациях ВНОК по лечению атеросклероза [72].

Антикоагулянты в лечении больных ХСН. Учитывая, что ХСН — это состояние, при котором возрастает риск тромбоэмболий и инсультов, важную роль в терапии этого синдрома играют антикоагулянты [294, 295]. Причем, по мнению ряда исследователей, само наличие ХСН из-за стаза в полостях сердца, наблюдаемого при дилатации ЛЖ, является фактором, способствующим развитию как периферического венозного, так и внутрисердечного тромбоза, как источника будущих тромбоэмболий [296-299]. До 40% больных с выраженной ХСН имеют признаки тромбоза глубоких вен и у 5,5% пациентов тромбоэмболии легочной артерии осложняют течение декомпенсации, причем чем тяжелее ХСН и ниже ФВ, тем более вероятно появление тромбозов и эмболий [300]. Дополнительными факторами являются дегидратационная терапия (чем обильнее диурез, тем хуже) и нахождение больного на постельном режиме (например, при декомпенсации) [301].

Доказано, что для предотвращения тромбозов и эмболий у пациентов с ХСН, находящихся на постельном режиме, эффективным может быть лечение низкомолекулярными гепаринами (эноксапарином) по 40 мг/сут в течение двух недель [302, 303]. При этом риск тромбозов и эмболий снижается на 60% в течение 4-месячного наблюдения. Аналогичные сведения имеются и для дальтепарина, хотя процент снижения осложнений значительно ниже [304, 305]. Тем не менее, это позволяет считать уровень доказательности по применению низкомолекулярного гепарина у больных ХСН и риском тромбозов, равным А (класс рекомендаций Па).

Оральные непрямые антикоагулянты (синкумар, варфарин) обязательны для лечения больных с МА и повышенным риском развития тромбоэмболий. Повышенный риск регистрируется у пациентов, имеющих МА, в сочетании с одним из следующих факторов (уровень доказательности A) [306]:

- пожилой возраст;
- наличие тромбоэмболий в анамнезе;
- сведения об инсультах и транзиторных нарушениях мозгового кровообращения;
  - наличие внутрисердечных тромбов;
- резкое снижение ФВ (< 35%) и расширение камер сердца (конечный диастолический размер > 6,5 см);
  - наличие в анамнезе операций на сердце.

Для практического применения и правильного метода лечения предлагается использование шкалы CHADS-2, оценивающей степень риска у больных с МА [306]. При этом наличие самой МА определяется как 0 баллов

риска. Наличие следующих факторов повышает степень риска:

- тромбоэмболии (инсульт) в анамнезе (2 балла риска);
- возраст > 65 лет (1 балл);
- АГ, требующая контроля АД (1 балл);
- СД (1 балл);
- ХСН, требующая коррекции (1 балл).

Таким образом, риск больного с MA может составлять от 0 до 6 баллов (для больных XCH - or 1 до 6 баллов).

Применение антикоагулянтов (антагонистов витамина К) снижает риск развития кровотечений на 64% при 2%-м риске развития кровотечений, в то время как применение антиагрегантов (аспирина) уменьшает риск развития тромбоэмболий на 21% при 1,2% риске развития кровотечений, причем преимущество варфарина над аспирином (36%) больше, чем между аспирином и плацебо [307].

Непрямые антикоагулянты при ХСН не могут быть заменены антитромботическими средствами (аспирин, клопидогрель или их комбинация), так как эффективность лечения достоверно снижается, а по риску осложнений (кровотечений) комбинация аспирина с клопидогрелем не отличается от варфарина (уровень доказательности А) [163, 294-299, 302-305, 308-310]. Поэтому для больных с МА и риском по CHADS-2 более 1 балла (больные ХСН) предпочтительным (а при 2-х баллах риска и выше — обязательным) является применение оральных антикоагулянтов.

Эффективность лечения варфарином зависит от достигнутой степени антикоагуляции, причем показатель МНО в ходе лечения должен быть больше 2,0 [311]. Для уменьшения риска развития геморрагических осложнений антикоагулянты должны применяться при тщательном контроле МНО (раз в месяц). Известно, что риск развития тромбоэмболий и выживаемость больных ХСН и МА напрямую зависят от длительности и правильности (поддержание МНО в пределах 2,0-3,0) лечения антикоагулянтами [308, 312, 313]. В исследовании АСТІVЕ-W было показано, что при назначении варфарина (1 таблетка в сутки) без контроля МНО количество кровотечений не отличается от такового на фоне комбинации аспирина с клопидогрелем. При контроле показателя МНО и поддержании его в пределах 2,0-3,0 количество кровотечений при лечении варфарином оказывается вдвое меньше, чем при назначении комбинации антиагрегантов (аспирин + клопидогрель). Регулярный контроль и поддержание МНО в нормальных значениях уменьшает риск развития геморрагических осложнений при лечении варфарином на 50% [314].

Доказательств эффективности антикоагулянтов у больных XCH с синусовым ритмом (даже при дилатации сердца и наличии тромбов) в настоящее время нет, поэтому в этих случаях их применение остается в компетенции лечащего врача.

#### Вспомогательные средства в лечении ХСН

Препараты, входящие в эту группу, не являются средствами терапии собственно ХСН и должны применяться только при строгих показаниях.

*ПВД*. В настоящее время ПВД не входят в число препаратов, используемых для лечения ХСН. На прогноз, количество госпитализаций, прогрессирование болезни они не влияют (уровень доказательности В).

Исключение составляет применение комбинации нитратов (венозных вазодилататоров) с гидралазином (артериолярными вазодилататорами) у пациентов негроидной расы. У этого контингента пациентов подобная комбинация (в дополнение к иАПФ, β-АБ, диуретикам) может способствовать улучшению прогноза [142, 143, 315]. У лиц белой расы всегда предпочтительно использование иАПФ [171, 315]. Кроме того, применение комбинации нитратов с гидралазином стимулирует развитие побочных реакций (гипотония, тахикардия), которые затрудняют лечение больных ХСН [316].

Нитраты могут даже негативно влиять на прогноз больных XCH и затруднять применение иАП $\Phi$ , то есть снижать эффективность последних (уровень доказательности C) [152].

Нитраты могут назначаться при XCH лишь при наличии доказанной ИБС и стенокардии, которая проходит именно (только) от нитропрепаратов. Во всех остальных случаях нитраты при XCH не показаны.

В качестве артериолярных ПВД можно применять лишь дигидропиридины длительного действия (предпочтительно амлодипин), а не гидралазин.

Следует помнить, что сопутствующее лечение вазодилататорами лишь затрудняет использование абсолютно необходимых в терапии декомпенсации препаратов: иАПФ, АРА и β-АБ из-за дополнительной способности к снижению АД. Кроме того, применение прямых ПВД сопровождается активацией нейрогормонов, что чревато прогрессированием ХСН [152, 217].

БМКК. БМКК, замедляющие ЧСС (верапамил и дилтиазем), могут использоваться лишь у больных с начальными стадиями ХСН (I-II ФК без застойных явлений), особенно у пациентов с преимущественно диастолической ХСН. При прогрессировании декомпенсации использование дилтиазема и верапамила ухудшает клиническое течение ХСН (уровень доказательности В). Использование БМКК (обязательно в комплексе с иАПФ, β-АБ, диуретиками, антагонистами альдостерона) может быть показано при ХСН, преимущественно вызванной диастолическими расстройствами (уровень доказательности С).

Короткодействующие дигидропиридины больным XCH противопоказаны.

Из группы длительнодействующих дигидропиридинов амлодипин (исследование PRAISE I и II) и фелодипин (исследование V-HeFT III) доказали способность не ухудшать прогноз больных XCH [145, 146, 317, 318]. При этом в некоторых случаях применение данных препаратов может улучшать клинику и уменьшать выраженность симптомов декомпенсации. Возможными показаниями к использованию амлодипина или фелодипина в лечении XCH (на фоне основных средств лечения) являются:

- наличие упорной стенокардии;
- наличие сопутствующей стойкой гипертонии;
- высокая легочная гипертония;
- выраженная клапанная регургитация.

Применение дигидропиридиновых кальциевых антагонистов позволяет уменьшать степень клапанной регургитации (митральной и аортальной). Причем эффект дигидропиридинов сохраняется как при органической, так и относительной митральной недостаточности [99, 100].

К сожалению, применение дигидропиридинов у больных АГ может способствовать задержке жидкости и развитию симптомов ХСН [42, 145, 152]. Поэтому БМКК с вазодилатирующими свойствами не применяются для профилактики ХСН.

Использование БМКК обязательно сочетается с лечением основными средствами терапии ХСН (иАП $\Phi$ , антагонисты альдостерона,  $\beta$ -АБ, диуретики), что может нивелировать негативные эффекты, связанные с гиперактивацией нейрогормонов и задержкой жидкости.

Антиаритмические средства в лечении ХСН. Подавляющее число больных ХСН имеют опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца (III и выше градации по классификации Lown-Wolf) [319-321]. До 2/3 больных с начальными стадиями декомпенсации и до трети пациентов даже с финальными стадиями ХСН умирают внезапно (скорее всего, из-за наличия аритмий) [226, 322, 323]. Причем улучшение гемодинамики не предотвращает возможности развития опасных аритмий, которые могут потребовать специального лечения [324, 325].

Основные позиции при лечении желудочковых аритмий у больных XCH сводятся к следующему:

- Лечения при ХСН требуют лишь опасные для жизни и симптомные желудочковые нарушения ритма сердца (уровень доказательности В) [1, 3, 5, 6, 321, 326].
- Антиаритмики I (блокаторы натриевых каналов) и IV (БМКК) классов противопоказаны больным ХСН (уровень доказательности A).
- Во всех случаях средством выбора в лечении больных ХСН и желудочковыми нарушениями сердечного ритма являются β-АБ, обладающие умеренным антиаритмическим, но выраженным антифибрилляторным действием, что позволяет им достоверно снижать риск внезапной смерти [225, 226, 233, 327].
- При неэффективности β-АБ для антиаритмического лечения применяются препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид) [3, 5].
- Средством выбора у больных с умеренно выраженной ХСН (I-II ФК) является амиодарон, хотя следует помнить, что не менее чем у 40% больных он вызывает опасные побочные эффекты (чаще всего, особенно в России, нарушение функции щитовидной железы) [328, 329]. Амиодарон следует использовать в малых дозах 100-200 мг/сут и всегда взвешивать соотношение польза/риск. Амиодарон может снижать риск внезапной смерти у декомпенсированных больных с желудочковыми аритмиями, в то время как риск общей смертности достоверно не меняется (уровень доказательности В) [328, 329]. К тому же эффект амиодарона проявляется максимально ярко лишь при сочетании с β-АБ (уровень доказательности В) [330].
- У больных с выраженной ХСН (III-IV ФК) применение амиодарона ассоциируется с достоверным ухудшением прогноза, поэтому его использование в этих случаях противопоказано (уровень доказательности А) [331]. Причем максимальное проявление неэффективности терапии амиодароном отмечается у пациентов с синусовым ритмом [332].
- Альтернативой амиодарону может быть соталол антиаритмик III класса, имеющий дополнительные

свойства β-АБ. По влиянию на желудочковые нарушения ритма сердца соталол лишь немного уступает амиодарону [333, 334]. Соталол имеет существенно меньше внесердечных побочных реакций в сравнении с амиодароном, но чаше вызывает проаритмии, особенно у больных с тяжелым поражением миокарда [335]. Правда, за счет наличия В-блокирующих свойств соталол может улучшать функциональное состояние больных с декомпенсацией [334]. Доза соталола титруется подобно другим β-АБ, начиная с 20 мг 2 р/сут. Через 2 недели дозу увеличивают до 40 мг 2 р/сут, еще через две недели до 80 мг 2 р/сут и, наконец, еще через 2 недели до максимальной – 160 мг 2 р/сут. С увеличением дозы препарата и тяжести ХСН увеличивается опасность проаритмических осложнений, поэтому у больных XCH III-IV ФК нежелательно превышать суточную дозу 160 мг [335].

- Наиболее оправданным методом профилактики внезапной смерти у больных ХСН с жизнеугрожающими аритмиями является постановка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора.
- Отдельного внимания заслуживает проблема МА, которая в качестве основного ритма или пароксизмов регистрируется почти у 40% пациентов с клинически выраженной ХСН [336] и может ухудшать прогноз больных ХСН [337, 338], хотя на этот счет имеются и противоположные сведения [15]. Лечение МА у больных ХСН должно проводиться по принципам, изложенным в совместном руководстве АКК/ААС и Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению этого вида нарушения ритма [339].
- При МА нет доказательств, что восстановление сердечного ритма превосходит терапевтическую тактику, предполагающую контроль ЧСС (уровень доказательности В) [340-342]. Поэтому целесообразность восстановления синусового ритма (электрическая дефибрилляция или медикаментозное купирование) остается на усмотрение врача. Единственным независимым предиктором лучшей выживаемости больных ХСН и МА является постоянный прием антикоагулянтов при поддержании МНО в пределах от 2,0 до 3,0 (уровень доказательности А) [313, 340, 343, 344].
- Из медикаментозных средств восстановления сердечного ритма сегодня в основном применяются антиаритмики III класса, из которых наиболее эффективным представляется амиодарон, превосходящий по эффективности соталол и антиаритмики I класса [345, 346]. Учитывая выраженную токсичность амиодарона, его применение требует строгих показаний [347, 348], хотя по способности провоцировать жизненно опасные нарушения сердечного ритма амиодарон выгодно отличается от соталола и дофетилида [349]. Антиаритмики I класса строго не рекомендованы у больных с дисфункцией ЛЖ, несмотря на наличие МА.
- Эффективность электрической дефибрилляции достигает 90%, но в течение первого года синусовый ритм удерживается не более чем у 30% больных, что требует активной поддерживающей терапии [350].

К факторам, способствующим вероятному повторному срыву ритма и рецидивированию MA, относятся:

- пожилой возраст (более 65 лет);
- давнее (более 6 месяцев) мерцание предсердий;



- частые пароксизмы (рецидивы) МА;
- большие размеры левого предсердия (переднезадний размер более 4.2 см);
- наличие тромбов в полостях сердца (в том числе в ушке левого предсердия);
  - низкая ФВ ЛЖ (< 35%).</li>

В этих случаях восстановление синусового ритма противопоказано.

- 1. Одним из основных принципов лечения больных ХСН и имеющейся (или угрожающей) МА можно считать применение не антиаритмических средств, а препаратов, блокирующих активность РААС. Многочисленные ретроспективные анализы контролируемых многоцентровых исследований подтверждают способность иАПФ (эналаприл, каптоприл) и АРА (валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан) снижать риск развития и рецидивирования МА в пределах 28-29% (степень доказательности В) [351]. Различий в эффективности иАПФ и АРА, по данным ретроспективных исследований, не выявлено, а наибольший эффект отмечен у больных ХСН (44%-е снижение риска возобновления МА) и подвергшихся ангиопластике (48%-е снижение риска соответственно). На сегодня проводится несколько проспективных исследований, посвященных оценке возможности блокады ремоделирования предсердия ингибиторами РААС для удержания синусового ритма у больных ХСН и MA (ACTIVE, GISSI – Atrial Fibrillation).
- 2. Удержание синусового ритма после купирования МА наиболее эффективно с помощью амиодарона, однако и в этих случаях рецидивы мерцания возникают не менее чем у 30% больных с фибрилляцией предсердий. К тому же 25% пациентов не в состоянии принимать амиодарон в течение длительного времени из-за побочных реакций [345, 349].
- 3. Для контроля ЧСС при постоянной форме МА наиболее эффективным может быть использование комбинации сердечных гликозидов и β-АБ. В данном случае используются два аддитивных механизма. Дигоксин замедляет атриовентрикулярную проводимость, уменьшает ЧСС покоя [352, 353]. В то же время β-АБ за счет снижения симпатической стимуляции синусового узла потенцируют брадикардические эффекты дигоксина и предотвращают появление тахикардии во время физических нагрузок [354, 355]. Комбинация дигоксина с β-АБ (в том числе и соталолом, способным удерживать синусовый ритм у 40% больных после кардиоверсии [345, 349]) позволяет эффективно контролировать ЧСС у пациентов как с сохраняющимся мерцанием предсердий, так и с синусовым ритмом в межприступный период (степень доказательности В) [352-355].
- 4. При неэффективности медикаментозного контроля ЧСС на фоне отягощения течения ХСН может потребоваться проведение радиочастотной абляции в надежде восстановить синусовый ритм, однако эта процедура должна проводиться, лишь когда исчерпаны все другие возможности контроля ситуации.

Антиагреганты (в частности аспирин) в лечении XCH. Вопрос о применении аспирина больными XCH остается не до конца решенным. Проблема в возможности блокады синтеза простациклина даже при использовании самой малой дозы препарата — 75 мг [158, 356]. Блокада

фермента циклооксигеназы, определяющая механизм действия аспирина и других НПВП, чревата одновременным ослаблением эффекта иАПФ, диуретиков, альдактона и даже β-АБ с вазодилатирующими свойствами — карведилола (уровень доказательности В) [30, 157, 357-360].

С этой точки зрения применение антиагрегантов с другим механизмом действия (клопидогрель), которые позволяют достигать антиагрегационного эффекта без блокады фермента циклооксигеназы, выглядит теоретически более обоснованным [162, 163]. Однако клинических подтверждений этому нет [361, 362].

Следовательно, аспирин и другие антиагреганты должны применяться у больных ХСН лишь при строгих показаниях. Поэтому позиции по применению антиагрегантов у пациентов с клинически выраженной ХСН сводятся к следующему.

- Убедительных данных о целесообразности применения антиагрегантов для лечения ХСН нет (за исключением острого периода ИМ). Использование аспирина в качестве средства вторичной профилактики у пациентов с давним (более трех месяцев) ОИМ позволяет снизить риск повторного ОИМ, но не смерти (уровень доказательности А) [168, 363]. Это положение не имеет никакой доказательности для пациентов с ХСН, не переносивших в прошлом ОИМ [30, 364]. При назначении антиагрегантов нарастает риск геморрагических осложнений, включая желудочно-кишечные кровотечения и геморрагические инсульты (уровень доказательности А) [168, 363, 365].
- Комбинация даже малых доз аспирина с иАПФ у больных ХСН может быть неблагоприятной из-за бло-кады образования простациклина (аспирином), что ослабляет эффекты иАПФ, диуретиков, антагонистов альдостерона (уровень доказательности С). Это положение основывается в наибольшей степени на ретроспективном анализе крупных протоколов по применению иАПФ или аспирина [160, 161, 366, 367].
- Назначение аспирина достоверно увеличивает число госпитализаций, связанных с обострением декомпенсации (уровень доказательности В) [66, 67].
- При необходимости использования аспирина теоретически более оправданным выглядит его сочетание с APA, а не с иАПФ. Впрочем, контролируемых клинических исследований, подтверждающих это положение, нет (уровень доказательности C).
- ИАПФ более обоснованно сочетать с дезагрегантами, имеющими другой механизм действия (клопидогрель). Но и это положение не подтверждено клиническими исследованиями (уровень доказательности С).
- Эффективность и безопасность использования низких доз двух антиагрегантов аспирина (до 75 мг) и клопидогреля (до 75 мг), которое является абсолютно показанным для больных с перенесенным ОИМ, не может быть рекомендовано пациентам с ХСН [313].
- Однако большинство имеющихся на сегодня данных (это вновь результаты ретроспективных анализов, так как проспективные данные отсутствуют) позволяют констатировать, что хотя некий негативный момент во взаимодействии малых доз аспирина (75-100 мг!) и иАПФ присутствует, сочетанное использование этих препаратов у больных, перенесших ОИМ и имеющих XCH, возможно [166, 171, 368, 369].

- Тем не менее, вопрос о целесообразности применения антиагрегантов при ХСН до конца не решен и требует дальнейших специальных исследований. В настоящее время правильной является позиция о максимально редком (только при наличии прямых показаний) назначении минимально эффективных доз препаратов этого класса [3, 5].
- По этой же причине нужно избегать назначения НПВП (включая дозы аспирина > 325 мг) больным ХСН, находящимся на лечении иАПФ, диуретиками и альдактоном. Особенно опасно применение НПВП в период декомпенсации и гипергидратации, что чревато ухудшением клинического состояния и задержкой жидкости (вплоть до развития отека легких).

Негликозидные инотропные средства в лечении ХСН. Применение негликозидных инотропных средств, несмотря на кратковременное улучшение гемодинамики и клинического состояния больных с обострением декомпенсации [370, 371], при долгосрочном наблюдении повышает риск смерти больных ХСН (уровень доказательности А). Поэтому эти препараты не могут быть рекомендованы для длительного лечения декомпенсации [372-374].

Более того, даже кратковременная инотропная поддержка в период обострения декомпенсации может негативно влиять на отдаленный прогноз больных XCH (уровень доказательности В). Поэтому сегодня эти препараты не рекомендованы для лечения ХСН [375-377].

При критическом состоянии (при обострении XCH) лучше всего использовать сенситизатор кальция левосимендан (болюсно 12 мкг/кг, затем внутривенно капельно 0,1-0,21 мкг/кг/мин). Этот препарат максимально улучшает показатели гемодинамики, не имеет негативных взаимодействий с β-АБ (в отличие от добутамина) и рекомендован ЕОК для лечения обострения XCH [209, 378]. Впервые способность левосимендана улучшать прогноз больных после ОИМ была продемонстрирована в исследовании RUSSLAN, проводившемся в России [379]. Метаанализ сравнительных исследований добутамина и левосимендана показывает некоторые преимущества последнего по влиянию на риск смерти больных XCH.

Внутривенное введение добутамина (внутривенное капельное введение со скоростью 2,5-10 мкг/кг/мин) должно проводиться лишь при симптомной гипотонии по витальным показаниям, учитывая его негативное влияние на прогноз.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале «Сердечная недостаточность», т. 11, N 1 (57), 2010.

**AHOHC** 

#### Академия медицинских наук Украины, Министерство здравоохранения Украины, Научно-медицинское общество геронтологов и гериатров Украины

#### V Национальный конгресс геронтологов и гериатров Украины

Первое информационное письмо 12-14 октября 2010 года, Киев

Работа конгресса будет проходить в виде пленарных заседаний, симпозиумов, секционных заседаний и стендовых докладов.

На конгрессе геронтологов и гериатров планируется рассмотрение основных вопросов: медико-демографические и социально-экономические проблемы старения населения; человек пожилого возраста в семье и обществе, социальная защита пожилых; медико-социальная помощь населению старшего возраста; трудоспособность, питание, быт, образ жизни и здоровье людей пожилого и старческого возраста; двигательная активность и старение; медицинская, трудовая и социальная реабилитация людей старшего возраста; качество жизни людей пожилого возраста и долгожителей; молекулярно-генетические и эпигенетические механизмы старения; механизмы старения клетки; нейрогуморальные механизмы старения; морфофункциональные механизмы старения; стресс и возраст, пути повышения устойчивости к стрессу в старости; гипоксия и старение; возрастные изменения физиологических систем при старении (сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной системы, ЖКТ, гемостаза, крови, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной системы и др.); механизмы развития возрастной патологии; ускоренное старение, маркеры старения, биологический и функциональный возраст; профилактика ускоренного старения, разработка и изучение эффективности геропротекторов; иммунитет и иммунопатология и ее профилактика в старости; нейропсихологические аспекты старения: когнитивные функции и персоналистические особенности; нейрогериатрия; нейродегенеративные заболевания ЦНС (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера); когнитивная деятельность при старении: возрастные изменения, синдром умеренных когнитивных нарушений, деменция различного генеза; депрессия у людей пожилого возраста; особенности диагностики, профилактики и лечения в гериатрии; возрастные особенности сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии (эпидемиология, факторы риска, механизм развития, особенности диагностики, пути профилактики и лечения): атеросклероз, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и мозга, инсульт, нарушения сердечного ритма и недостаточность кровообращения; эпидемиология, особенности патогенеза, клиники, диагностики, профилактики и лечения заболеваний дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей, поджелудочной железы у людей пожилого возраста; эндотелиальная дисфункция, микроциркуляция и реологические свойства крови при старении и патологии; заболевания венозной системы в пожилом возрасте; атеротромбозы, тромбозмболии в гериатрической практике; патология почек у людей пожилого возраста; хирургия и урология в гериатрии; старение и заболевания системы кроветворения; заболевания костно-мышечной системы и возраст; остеопороз и старение; проблемы гериатрической стоматологии; офтальмология и отоларингология в гериатрии; старение и эндокринная патология; менопауза и старение; андропауза и старение; метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа и возраст; онкологические проблемы в гериатрии; гериатрическая фармакология и фармакоэпидемиология; немедикаментозные методы воздействия на стареющий организм.

#### Общая информация

**Адрес секретариата:** 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67, ГУ «Институт геронтологии АМН Украины»;

http://www.geront.kiev.ua/congr Контактное лицо – Н.В. Григорьева.

Тел.: (044) 430-41-74, 431-05-50, 430-40-68; Тел./факс: (044) 430-41-74, 432-99-56;

E-mail: Crystal\_ng@ukr.net

М.В. Леонова<sup>1</sup>, Д.Ю. Белоусов<sup>2</sup>, А.А. Галицкий<sup>1</sup>, В.Ю. Амагзаева<sup>1</sup>, Н.Н. Бурделова<sup>1</sup>, А.С. Леонов<sup>1</sup>

# Изучение нежелательных лекарственных реакций антигипертензивных средств в клинической практике

роведен анализ нежелательных лекарственных реакций (НЛР) антигипертензивных препаратов (АГП) у пациентов с артериальной гипертензией по сообщениям врачей общей практики. На применение ингибиторов АП $\Phi$  (иАП $\Phi$ ) — 162 сообщения (458 НЛР), среднее число НЛР на 1 больного составило 2,83, класс-специфичных НЛР – 1,17. Наиболее частая НЛР – кашель (66%). На применение антагонистов кальция – 84 сообщения (294 НЛР), среднее число НЛР на 1 больного составило 3,5, классспецифичных НЛР - 2,4. Наиболее частые НЛР отеки (46%), головная боль (35%). Выявлены различия в количестве и характеристиках НЛР при использовании амлодипина и нифедипина. На применение  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ) — 58 сообщений (208 НЛР), среднее число НЛР на 1 больного составило 3,59, класс-специфичных НЛР - 2,53. Переносимость БАБ характеризовалась наибольшим спектром НЛР по разным системам в сравнении с другими классами препаратов. Выявлены различия в характеристике НЛР у женщин и пожилых пациентов. На применение диуретиков – 14 анкет (45 НЛР), среднее число НЛР на 1 больного составило 3,2; на применение антагонистов рецепторов ангиотензина II (ATII) – 5 анкет (15 НЛР), среднее число НЛР на 1 больного – 3; на применение препаратов центрального механизма действия – 3 анкеты (18 НЛР), среднее число НЛР на 1 больного -6. Почти для всех классов антигипертензивных ЛС выявлено большее количество НЛР на применение препаратов-генериков (особенно для генериков иАП $\Phi$ ), чем прием оригинальных препаратов. Тяжесть НЛР и частота случаев госпитализаций были большими на прием БАБ.

Одной из актуальных проблем современной кардиологии является лечение артериальной гипертензии (АГ) как лидирующего сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и значимого фактора риска других ССЗ. Достижение целевого уровня артериального давления (АД)

при лечении пациентов с АГ определяет их качество жизни и прогноз. Известно, что приверженность больных АГ к проводимой антигипертензивной терапии (АГТ) низкая, а наиболее значимой причиной отказа от применения лекарственных средств пациенты называют побочные реакции (59%) [1].

С целью улучшения результатов лечения и переносимости АГТ ведется поиск новых классов препаратов, модифицируются свойства и лекарственные формы уже известных классов АГП, что расширяет возможности индивидуального выбора терапии. Вместе с тем рынок АГП в России заполнен большим количеством препаратов-генериков, переносимость которых требует дополнительной оценки.

Среди НЛР АГП наиболее часто встречаются общие реакции (например, головная боль), что может быть проявлением и самого заболевания. Кроме того, врачам хорошо известны т.н. класс-специфичные НЛР, возникающие при использовании определенного класса лекарств и являющиеся проявлением их фармакологических свойств (например, механизма действия, влияния на рецепторы разных органов, липофильности и т.п.)

Вместе с тем представляет интерес характеристика тяжести НЛР АГП в реальной практике и потребность в госпитализациях по поводу НЛР, что также необходимо учитывать при выборе препаратов.

Целью настоящей работы было проведение фармакоэпидемиологического исследования по изучению НЛР на применение АГП у пациентов с АГ в реальной практике. Исследование проводилось в рамках программы ПИФАГОР, инициированной Российским обществом клинических исследователей [2].

#### Материал и методы исследования

Изучение НЛР при АГТ проводилось методом опроса врачей общей практики с помощью специальных анкет, включивших вопросы о характере, сроках развития,

<sup>1</sup> ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Российское общество клинических исследователей, г. Москва.

тяжести и исходах НЛР. Анкеты поступали за 2005-2006 гг. из 12 городов и населенных пунктов РФ. Из 350 полученных анкет валидными признаны 337, которые и были проанализированы.

Анализ НЛР проводился по классам АГП и системам организма в соответствии с классификацией ВОЗ [3] (отдельно анализировались класс-специфичные НЛР), а также по отдельным препаратам и генерикам. Дополнительно анализировались НЛР в подгруппах по полу и возрасту больных АГ.

Рассчитывались следующие показатели: частота случаев НЛР — отношение числа больных с определеннымИ НЛР ко всем пациентам с НЛР; доля определенных НЛР в структуре НЛР — отношение количества определенных НЛР к общему количеству НЛР; среднее число НЛР на 1 больного с НЛР, а также показатели по классспецифичным НЛР, характерным для определенных классов антигипертензивных препаратов. Статистический анализ сравнения долей проводился по уровню значимости в соответствии с рекомендациями по медицинской статистике [4].

#### Результаты

В структуре АГП из 337 сообщений о НЛР наибольшие доли имели три класса: иАПФ (доля -48%), антагонисты кальция (АК) (доля -25%) и БАБ (доля -17%), доли других классов препаратов не превышали 5% (рис. 1).

Общее количество НЛР на применение АГП составило 1071, среднее количество НЛР на 1 пациента колебалось в диапазоне от 2,89 до 6,00. Наибольшее среднее число НЛР на 1 пациента отмечено на применение АГП центрального действия, наименьшее — на применение иАП $\Phi$ .

Анализ НЛР проводился без учета влияния сопутствующей терапии. Несмотря на то что 75% сообщений об НЛР разных групп АГП получено на фоне сопутствующей терапии, различий по среднему числу НЛР при монотерапии или сопутствующей терапии отмечено не было  $(3,3\pm0,25$  против  $3,1\pm0,15$ ).

#### НЛР в группе иАПФ

Из 162 сообщений об НЛР на применение иАП $\Phi$  у пациентов с АГ общее количество составило 458, среднее число НЛР на 1 больного  $-2.83 \pm 0.19$ .

Основным препаратом группы иАПФ по сообщениям об НЛР был эналаприл (80%), доли периндоприла и каптоприла составили в сумме 11,6%, доли других иАПФ — менее 3% (рис. 2). Доля оригинальных препаратов в сообщениях составила лишь 17,3%; эналаприл на 98,5% был представлен препаратами-генериками отечественного и зарубежного производства.

В структуре НЛР на применение иАП $\Phi$  ведущее место занимают расстройства со стороны дыхательной системы (рис. 3), второе место — нарушения со стороны ЦНС, третье — кожные расстройства.

Наиболее частой реакцией в общей структуре НЛР был сухой кашель (у 71,6% пациентов; рис. 4). Среди редких НЛР были расстройства со стороны крови (1 случай тромбоцитопении при применении эналаприла, 1 случай гиперкалиемии при применении квинаприла)

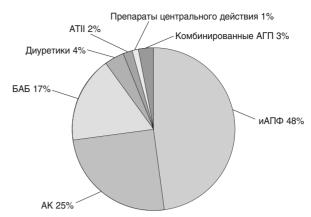


Рис. 1. Структура сообщений об НЛР по классам АГП



Рис. 2. Структура сообщений об НЛР по иАПФ

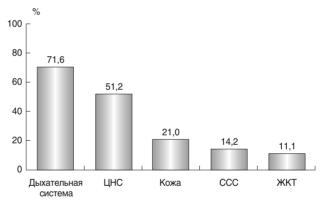


Рис. 3. Частота НЛР по системам при применении иАПФ

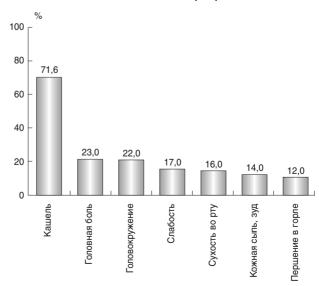


Рис. 4. Наиболее частые НЛР при применении иАПФ

и нарушение половой сферы у мужчин (1 случай снижения потенции у молодого мужчины при применении периндоприла).

К класс-специфичным НЛР иАПФ были отнесены: кашель (71,6%), артериальная гипотония (4,3%), кожные аллергические реакции (14,9%), отек Квинке (0,6%), гиперкалиемия (0,6%). Доля класс-специфичных НЛР в общей структуре НЛР составила лишь 40%; среднее число класс-специфичных НЛР на 1 пациента —  $1,17\pm0,1$ .

Анализ частоты НЛР по системам в зависимости от пола пациентов показал, что у женщин кашель при приеме иАПФ наблюдался достоверно чаще, чем у мужчин (76,3 против 59%; р < 0,05). Среднее число НЛР на 1 женщину составило 2,76  $\pm$  0,21, на 1 мужчину — 3,26  $\pm$  0,4, класс-специфичных НЛР — 1,17  $\pm$  0,1 и 1,0  $\pm$  0,1 соответственно.

Анализ частоты НЛР по возрастным группам значимых различий не выявил. У больных до 60 лет среднее число НЛР составило 2,70  $\pm$  0,26, старше 60 лет - 2,90  $\pm$  0,27, а среднее число класс-специфичных НЛР - 1,10  $\pm$  0,10 и 1,15  $\pm$  0,10 соответственно.

Тяжесть НЛР при применении иАПФ оценивалась как легкая в 50% случаев, средней тяжести — в 42, тяжелая — в 3%. Наиболее тяжелыми НЛР явились аллергические реакции, кожная сыпь, сухой кашель, одышка и сухость во рту. Следует отметить, что в группе женщин по сравнению с мужчинами чаще встречались НЛР средней тяжести (45 против 32%), а в группе мужчин — легкие НЛР (63 против 46%).

Была прослежена связь тяжести НЛР от индекса массы тела (ИМТ). Так, больные с ИМТ  $< 30 \ {\rm кг/m^2} \ {\rm страдали}$  в большинстве случаев НЛР легкой степени (54%), тяжелые НЛР встречались у них только в 1% случаев. У больных с ИМТ  $> 30 \ {\rm кг/m^2} \ {\rm чаще}$  встречались среднетяжелые и тяжелые НЛР, что говорило о более тяжелом течении НЛР у лиц с ожирением.

В 11 случаях в связи с развитием НЛР потребовалась госпитализация: у 9 больных — при приеме эналаприла, по одному — при приеме каптоприла и квинаприла. В девяти случаях основными проявлениями НЛР были кожные реакции, кашель, головная боль, головокружение, шум в ушах, артериальная гипотония, в одном — гастроинтестинальные расстройства (боль в правом подреберье, горечь во рту, желтушность кожи), еще в одном — аритмия, гиперкалиемия (более 6 ммоль/л). Во всех случаях иАПФ назначались в средних терапевтических дозах.

#### НЛР в группе АК

Из 84 сообщений о НЛР на применение АК у пациентов с АГ общее количество реакций составило 294, среднее число НЛР на 1 больного  $-3.5\pm0.26$ .

Среди АК по сообщениям о НЛР преобладали амлодипин (47%), нифедипин пролонгированного действия (ПД; 36%) и нифедипин короткого действия (КД; 14%). На долю фелодипина и верапамила приходилось 1 и 2% сообщений соответственно.

Распределение НЛР по системам на применение АК представлено на рисунке 5. Наиболее часто отмечались НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС; 81%) и ЦНС (57,1%).

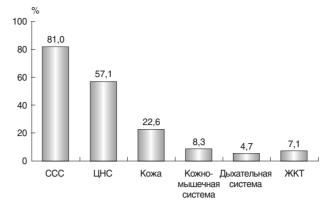


Рис. 5. Частота НЛР по системам при применении АК

НЛР со стороны ЦНС включали головную боль (35%), головокружение (25%), слабость (29%), а также плохое самочувствие, шум в ушах, сонливость, нервозность, усталость и др. НЛР со стороны ССС включали отеки (46%), тахикардию (25%), приливы (21%) и аритмии (10%), а также артериальную гипотонию и боль в области сердца. Реже наблюдались НЛР со стороны кожи (27 случаев), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; тошнота — 5, диспепсия — 3, нарушения стула — 3) и дыхательной системы (одышка — 2, удушье — 2).

Анализ НЛР АК в зависимости от препаратов выявил различия в преимущественном поражении основных систем. Так, частота НЛР со стороны ЦНС была достоверно меньше при применении амлодипина, чем нифедипина КД и ПД (41 против 75 и 70% соответственно; p < 0,001). Частота НЛР со стороны ССС при приеме нифедипина КД была незначительно и недостоверно выше, чем при применении нифедипина ПД и амлодипина (47,6 против 38,6 и 38,3%). Частота НЛР со стороны кожи была больше при применении нифедипина ПД в сравнении с нифедипином КД и амлодипином (13,4 против 9,5 и 10,0%).

К класс-специфическим НЛР АК были отнесены: отеки, тахикардия, приливы, нарушения ритма сердца, кожная сыпь или зуд, боль в области сердца, артериальная гипотония. Отеки достоверно чаще отмечались при применении амлодипина, чем нифедипина КД и ПД (21,6 против 4,7 и 8,4%; p < 0,001); тахикардия — достоверно реже при применении амлодипина, чем нифедипина КД и ПД (6,7 против 19,0 и 17,6%; р < 0,01); головная боль - достоверно реже при применении амлодипина, чем нифедипина КД и ПД (5,0 против 14,3 и 12,6%; p < 0,02); приливы — достоверно чаще при применении нифедипина КД, чем нифедипина ПД и амлодипина (11,9 против 4,2 и 5,8%; р < 0,05). Артериальная гипотония наблюдалась только при применении нифедипина КД и ПД с частотой 7,1 и 2,5% соответственно.

Среднее число НЛР на 1 пациента составило при приеме нифедипина — 3,8 (в т. ч. нифедипина КД — 3,5, нифедипина ПД — 4,0), амлодипина — 3,1. Среднее число класс-специфичных НЛР на 1 пациента было достоверно меньше при применении амлодипина в сравнении с нифедипином КД и ПД (1,85 против 2,67 и 2,87 соответственно; p < 0,05 и p < 0,001).

Выявлены различия в количестве и характеристиках НЛР при использовании оригинальных АК и их генериков.

Доля оригинальных препаратов в группе АК составила лишь 13%. Среднее число НЛР на 1 пациента при приеме оригинальных препаратов и генериков составило 2,79 против 3,61 (p = 0,07). Среднее число НЛР на 1 пациента при приеме оригинальных препаратов нифедипина и генериков нифедипина КД и ПД составило 3,3 и 4,0, в т. ч. класс-специфичных НЛР – 2,9 и 2,8 соответственно. Среднее число НЛР на 1 пациента при приеме оригинального коринфара ретард было достоверно меньше в сравнении с генериками нифедипина  $\Pi$ Д (3,00 против 4,21; p < 0,05), но среднее число классспецифичных НЛР не различалось. Среднее число НЛР на 1 пациента при приеме норваска и генериков амлодипина составило 1,50 против 3,26 (p < 0.05), но достоверных различий по среднему числу класс-специфичных НЛР между оригинальным амлодипином и генериками выявлено не было.

Представляет интерес анализ доли класс-специфических НЛР в общей структуре НЛР при применении оригинальных препаратов и генериков АК. В целом при использовании оригинальных АК она достигала 90% (35 из 39 НЛР), а при приеме генериков – лишь 64% (155 из 242 НЛР). В том числе при приеме всех оригинальных препаратов нифедипина она составила 87,0 против 69,5% (р < 0,05), оригинального нифедипина ПД – 100 против 67,0% (р < 0,05), оригинального амлодипина (норваск) -100 против 54,4% (p < 0,02). Это может означать, что НЛР при применении оригинальных АК представлены в основном класс-специфичными эффектами, а на фоне генериков развиваются также неспецифичные реакции (до 50%), что может существенно ухудшать переносимость лечения и уменьшать приверженность больных АГ лечению.

Не было выявлено различий по числу НЛР и характеру поражений систем у мужчин и женщин: среднее число НЛР на 1 женщину составило  $3,6\pm0,3$  (класс-специфичных НЛР  $-2,4\pm0,17$ ), на 1 мужчину  $-3,2\pm0,3$  (класс-специфичных НЛР  $-2,35\pm0,3$ ).

Анализ НЛР не выявил различий в их частоте и в возрастных группах. Среднее число НЛР у лиц до 60 лет составило  $3.7\pm0.4$  (класс-специфичных НЛР  $-2.5\pm0.2$ ), старше 60 лет  $-3.3\pm0.3$  (класс-специфичных НЛР  $-2.3\pm0.2$ ). Однако было установлено, что аритмии чаще отмечались в возрасте до 60 лет (4,7 против 1.4%; р <0.05), а кардиалгии - у пожилых пациентов (3,4 против 0.7%; р <0.05).

Различий по частоте развития НЛР в зависимости от ИМТ при применении АК не отмечено.

Тяжесть НЛР при применении АК у пациентов с АГ оценивалась как легкая в 44,7%, средней тяжести — в 43,5%, тяжелая — в 11,8% случаев. Госпитализация имела место в следующих пяти случаях. У двух пациентов при применении нифедипина ПД в дозе 20 мг 2 раза в сутки (в сочетании с БАБ и диуретиками) появились жалобы на головные боли, слабость, сердцебиение, отеки, тахикардию и артериальную гипотонию. У другого больного при приеме нифедипина КД в дозе 10 мг 2 раза в сутки (сопутствующей терапии не было) появились жалобы на головокружение, боль в области сердца, сердцебиение, тахикардию и нарушение ритма. Еще в одном случае при приеме верапамила в дозе 40 мг

3 раза в день (сопутствующие препараты не применялись) появились жалобы на головные боли, слабость, аллергию, кожный зуд и сыпь, в другом — жалобы на сердцебиение, тахикардию и отеки были отмечены при применении фелодипина в дозе 40 мг 1 раз в день.

#### НЛР в группе БАБ

В 58 сообщениях о НЛР на применение БАБ у пациентов с АГ общее количество реакций составило 208 (среднее число на 1 больного  $-3,59\pm0,29$ ).

В половине случаев препараты группы БАБ были представлены метопрололом (51,7%). Доля бетаксолола составила 15,0%, бисопролола — 13,8%, атенолола — 8,6%; доля оригинальных препаратов — 29,0%. Анализ НЛР при использовании оригинальных препаратов и генериков их группы БАБ не выявил различий по среднему числу НЛР на 1 пациента: 3,69 и 3,56 соответственно (класс-специфичных ПНР — 2,23 и 2,62).

Анализ НЛР по системам показал наибольшую частоту НЛР БАБ со стороны ЦНС (70,6%) и ССС (36,2%; рис. 6).

Наиболее частыми НЛР со стороны ЦНС при применении БАБ были головокружение и слабость, со стороны ССС — брадикардия и артериальная гипотония (рис. 7). К редким НЛР при применении БАБ отнесены снижение потенции у мужчин (2 случая) и увеличение массы тела (2 случая).

К класс-специфичным НЛР при применении БАБ были отнесены: все расстройства со стороны ЦНС, а также

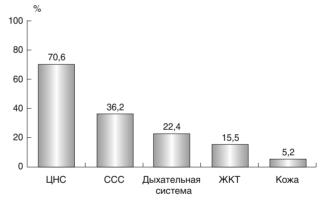


Рис. 6. Частота НЛР по системам при применении БАБ

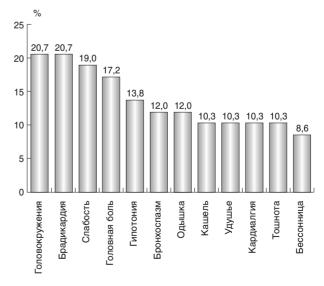


Рис. 7. Наиболее частые НЛР при применении БАБ

нарушения со стороны ССС (артериальная гипотония, брадикардия, кардиалгия, стенокардия, аритмия), ЖКТ (диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе, запоры, диарея), дыхательной системы (кашель, одышка, удушье, бронхоспазм), кожные реакции (кожная сыпь, зуд), снижение потенции у мужчин, увеличение массы тела. Доля класс-специфичных реакций в обшей структуре НЛР составила 70%, среднее число класс-специфичных НЛР на 1 пациента  $-2.53\pm0.2$ .

При тендерном анализе показано, что у женщин при приеме БАБ доля НЛР со стороны ЖКТ была достоверно больше, чем у мужчин (10,5 против 4,0%; р < 0,05). Увеличение массы тела отмечено только у женщин (5,7%). Среднее число НЛР на 1 женщину составило 3,80  $\pm$  0,40, на 1 мужчину — 3,26  $\pm$  0,40; среднее число класс-специфичных НЛР — 2,74  $\pm$  0,25 и 2,3  $\pm$  0,30 соответственно.

Анализ частоты НЛР по возрастным группам выявил значимые различия в частоте НЛР со стороны ЖКТ: у больных старше 60 лет их доля была достоверно выше (12,2 против 5,0%; р < 0,05). Среднее число НЛР у 1 больного до 60 лет составило 3,80  $\pm$  0,47, старше 60 лет - 3,30  $\pm$  0,30, а среднее число класс-специфичных НЛР - 2,58  $\pm$  0,30 и 1,48  $\pm$  0,20 соответственно.

Также отмечено, что НЛР со стороны кожи достоверно чаще встречались у пациентов с ИМТ  $< 30 \text{ кг/м}^2$  (7,5%), тогда как у пациентов с ожирением их не было.

Легкие НЛР при применении БАБ встречались в 34% случаев, средней тяжести — в 59, тяжелые — в 7%. Госпитализация потребовалась в 9 случаях: в 8 — при приеме метопролола, в 1 — бетаксолола. При этом основными проявлениями НЛР были головные боли, слабость, плохое самочувствие, сердцебиение, брадикардия, кашель, одышка, удушье, бронхоспазм, бессонница, депрессия, страх, головокружение, шум в ушах, обморок, артериальная гипотония, вялость, нервозность.

#### НЛР в группе диуретиков

В 14 сообщениях о НЛР на применение диуретиков общее количество реакций составило 45, среднее число НЛР на 1 больного —  $3.2 \pm 0.4$ . Сообщения касались только 2 препаратов — индапамида (9) и гидрохлоротиазида (5). Только в одном случае применялся оригинальный препарат арифон.

Частота НРЛ по системам при применении диуретиков была следующей: ЦНС (64,3%), ССС (21,4%), мочевыводящая система (21,4%), ЖКТ (35,7%), кожа (14,2%). Наиболее частыми НРЛ со стороны ЦНС были головокружение (42,8%), слабость (21,4%) и головная боль (21,4%); со стороны ССС – сердцебиение (28,5%); со стороны ЖКТ – тошнота (28,5%). В одном случае зарегистрировано развитие гипергликемии (более 14 ммоль/л) на фоне приема гидрохлоротиазида в дозе 50 мг в течение 2 дней у пациента с сахарным диабетом, получавшего сахароснижающие препараты (потребовалась госпитализация). К класс-специфичным НЛР при применении диуретиков были отнесены: тошнота, рвота, диспепсия, сердцебиение, учащенное мочеиспускание, слабость, вялость, гипергликемия. Доля класс-специфичных реакций в обшей структуре НЛР составила 30%, среднее число класс-специфичных НЛР на 1 пациента  $-1,07\pm0,25$ .

Частота расстройств со стороны ЦНС имела тенденцию к увеличению в группе мужчин (83,3 против 50% у женщин), а кожные реакции (кожная сыпь, кожный зуд) отмечены только у женщин. Среднее число НЛР на 1 женщину составило 3,80  $\pm$  0,40, на 1 мужчину - 3,26  $\pm$  0,40 (класс-специфичных НЛР - 0,88  $\pm$  0,30 и 1,33  $\pm$  0,42 соответственно).

Отмечена худшая переносимость диуретиков среди лиц до 60 лет: среднее число НЛР на 1 пациента —  $3.89\pm0.48$  против  $2.00\pm0.30$  у лиц старше 60 лет. Кожные реакции отмечены только в более молодой возрастной группе.

Тяжесть НЛР при приеме диуретиков как легкая оценена у 10 больных, как средняя — у 4.

#### НЛР к другим группам АГП

Было получено 5 сообщений об НЛР при применении ATII, общее количество реакций составило 15, среднее на 1 больного — 3. Больные получали лозартан (лозап), эпросартан, телмисартан, ирбесартан.

Расстройства со стороны ЦНС (головокружение, шум в ушах, слабость) — отмечены у 2, кожные реакции (кожная сыпь, кожный зуд) — у 2, респираторные нарушения (сухой кашель, удушье, першение в горле) — у 2 больных. У одного пациента имели место расстройства со стороны ЖКТ (диспепсия), еще у одного — со стороны ССС (артериальная гипотония).

Тяжесть НЛР на применение ATII как легкая оценена в двух случаях и средней тяжести — в трех. В одном случае при приеме лозапа в дозе 50 мг через 2 дня появились сухой кашель, удушье, першение в горле, что потребовало госпитализации.

Получено три сообщения об НЛР АГП с центральным механизмом действия. Они касались применения клонидина и рилменидина. У всех пациентов отмечены расстройства со стороны ЦНС (10 НЛР), ССС (3 НЛР) и ЖКТ (5 НЛР).

НЛР были легкими у двух пациентов и средней тяжести у одного.

Кроме того, было получено 11 сообщений об НЛР при применении комбинированных АГП. Все они представляли собой комбинацию иАП $\Phi$  и диуретика. Общее количество НЛР составило 33, среднее на 1 пациента — 3.

Наибольшей была частота НЛР со стороны дыхательной системы: они отмечены у 72,2% пациентов. НЛР со стороны ССС имели место у 54,5%, со стороны ЦНС — у 36,3, со стороны ЖКТ — у 18,0% больных. Наиболее частыми НЛР являлись кашель (72,7%) и тахикардия/сердцебиение.

Тяжесть НЛР оценивалась как легкая в пяти случаях, как средняя — в шести.

#### Обсуждение

Представленное фармакоэпидемиологическое исследование является первой в России работой по изучению НЛР АГП в реальной практике. Как известно, оценка НЛР в условиях клинических исследований II-III фаз проводится для оригинальных препаратов, а генерики

регистрируются без оценки безопасности. Вместе с тем в России доля оригинальных АГП в реальной практике, по данным настоящего исследования, не превышает 30%, что согласуется с данными исследования ПИФАГОР [2]. В связи с этим представленные данные об НЛР генерических АГП имеют большой научнопрактический интерес.

Было установлено, что наибольшая доля полученных сообщений о НЛР АГП касалась иАПФ (48%), что согласуется с результатами исследования ПИФАГОР І-ІІ (доля иАПФ в структуре АГП, применяемых пациентами с АГ, составила 40%).

Анализ НЛР по системам показал, что с наибольшей частотой развивались реакции со стороны нервной системы (53,7%), причем доля нарушений со стороны ЦНС в общей структуре НЛР составила 40%. Наибольшая частота нарушений нервной системы отмечена при применении БАБ: доля больных с НЛР со стороны ЦНС составила 70,6%. Основными НЛР со стороны ЦНС были головная боль, головокружение и слабость. В большинстве случаев эти НЛР не являются специфичными для различных АГП и могут быть проявлением гипотензивного эффекта. Тем не менее проведенный анализ показал, что головная боль достоверно чаще встречалась при приеме АК, чем при использовании других АГП, а головокружение - при применении диуретиков. Слабость достоверно чаще возникала при приеме АК, чем при применении иАПФ.

Второе место по частоте занимают респираторные нарушения, развившиеся у 38,3% пациентов с НЛР (их доля в общей структуре НЛР — 15,8%). Наиболее часто они наблюдались при применении иАПФ (71,6%) с долей в структуре НЛР 30,3%. Второе место по частоте респираторных НЛР заняли БАБ. С другой стороны, применение диуретиков не сопровождалось какими-либо нарушениями со стороны дыхательной системы.

Третье место по частоте занимают расстройства со стороны ССС, наблюдавшиеся у 31,0% пациентов (доля в структуре НЛР — 18,2%). Частота НЛР со стороны ССС значительно варьировалась в зависимости от класса антигипертензивных ЛС. Их наибольшая частота отмечена при применении АК: доля пациентов с НЛР со стороны ССС достигла 81,0%, а доля этих реакций в структуре НЛР — 41,2%. Наименьшее количество НЛР со стороны ССС отмечено при использовании иАПФ. Артериальная гипотония как причина плохой переносимости АГТ отмечена в 20 случаях (средняя частота — 5,9%). При применении БАБ гипотония встречалась в 2 раза чаще, чем при использовании АК, и в 3 раза чаще, чем при приеме иАПФ.

Четвертое место по частоте занимают расстройства со стороны кожи, включая аллергические реакции. Они развивались у 17,2% пациентов, их доля в структуре НЛР составила 10,7%. Реже всего эти реакции отмечались при применении БАБ.

Более редкими по частоте являются расстройства со стороны ЖКТ, отмеченные у 11,3% пациентов (доля в структуре НЛР — 6,3%). Наиболее часто они наблюдались при применении диуретиков (у 35,7% пациентов с долей в структуре НЛР — 15,5%). Реже всего они

развивались на фоне применения АК (у 7,1% пациентов, 4,7% – в структуре НЛР).

Обобщение данных о переносимости иАПФ у пациентов с АГ свидетельствует, что лишь 40% НЛР относятся к класс-специфичным. Эти показатели определяются главным образом препаратами-генериками (в первую очередь генериками эналаприла), так как доля оригинальных АГП в данной группе составляет всего 17%. Доминируют при применении иАПФ расстройства со стороны дыхательной системы, а среди них — такая класс-специфичная реакция, как кашель.

При применении АК доминировали НЛР со стороны ССС, при этом доля класс-специфичных НЛР достигала 70%, несмотря на преобладание препаратов-генериков. Переносимость амлодипина была достоверно лучшей, чем препаратов нифедипина, а переносимость нифедипина ПД — лучше, чем нифедипина КД. Переносимость БАБ характеризовалась наибольшим спектром НЛР в сравнении с основными классами АГП (иАПФ, АК и диуретиками). Лидирующее место занимают расстройства со стороны ЦНС. Доля класс-специфичных НЛР составила 70%, среднее число класс-специфичных НЛР на 1 пациента было также выше, чем для других классов АГП.

Небольшое количество сообщений об НЛР АГП центрального действия свидетельствует о значительном уменьшении частоты их применения в реальной практике. Их использование ассоциируется с самым большим количеством НЛР и хуже переносится в сравнении со всеми другими АГП, что полностью согласуется с рекомендациями о нецелесообразности длительного применения этих препаратов.

Среди редких, но значимых при лечении мужчин НЛР следует отметить три случая снижения потенции: один — при приеме иАП $\Phi$ , два — при приеме БАБ.

Сравнение тяжести НЛР разных классов АГП показал, что при применении иАПФ преобладали легкие НЛР, а при использовании БАБ — НЛР средней тяжести. Частота случаев госпитализаций в связи с развитием НЛР на прием БАБ была вдвое выше, чем при использовании иАПФ и АК (р < 0.05).

Почти для всех классов АГП показано, что применение препаратов-генериков сопровождается большим количеством НЛР (особенно генериков иАПФ), чем прием оригинальных препаратов, главным образом за счет неспецифичных реакций.

Таким образом, результаты настоящего фармакоэпидемиологического исследования дают представление о характере и тяжести НЛР при использовании АГП в реальной практике, дополняют данные по фармакоэпидемиологии АГП, полученные в исследовании ПИФАГОР, и позволяют прогнозировать фармакоэкономические потери в связи с развитием НЛР у пациентов с АГ.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале «Фарматека», № 8, 2010, с. 67-73. М.В. Путилина, Российский государственный медицинский университет, г. Москва

# Диагностика и терапия легких и умеренных когнитивных расстройств у пациентов пожилого возраста с гипертонической энцефалопатией

осудистые заболевания головного мозга остаются одной из острейших медико-социальных проблем, наносящих огромный экономический ущерб обществу. Среди них особое место занимает церебральный инсульт в связи с высоким уровнем летальности, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов. Инсульт вдвое увеличивает риск заболеваемости деменцией у пожилых. В настоящее время отмечается тенденция к старению населения: примерно 12-15% составляют люди старше 65 лет, причем к 2020 г. их численность возрастет, по меньшей мере, в 2 раза. Согласно критериям и классификации вОЗ, люди 60-75 лет считаются пожилыми, 75-89 лет — старыми, старше 90 лет — долгожителями.

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы, которым в России страдают около 40% взрослого населения. В старших возрастных группах частота ее встречаемости достигает 80%. Болезнь затрагивает все органы, но наиболее подвержены патологическим изменениям почки и головной мозг. Поражение головного мозга обусловлено извитостью или стенозом сонных артерий, утолщением комплекса интима-медиа, дисфункцией эндотелия и т. д. Одним из самых часто встречающихся нарушений является поражение белого вещества головного мозга — гипертоническая энцефалопатия (ГЭ) [3, 15].

ГЭ представляет собой медленно прогрессирующее диффузное очаговое поражение головного мозга, обусловленное хроническим нарушением кровоснабжения, связанным с длительно существующей неконтролируемой артериальной гипертонией. Атеросклероз церебральных сосудов ухудшает кровоснабжение мозга и приводит к прогрессированию болезни.

Морфологический субстрат ГЭ характеризуется мелкоочаговыми и диффузными изменениями белого вещества мозга [20, 23]. При ГЭ обнаруживаются изменения артерий мозга с деструктивными процессами — плазмо- и геморрагии, зоны некроза с истончением сосудистых стенок. Происходят репаративные и адаптивные процессы, возникает гипертрофия мышечной оболочки экстрацеребральных сосудов с развитием «гипертонических стенозов» и последующей облитерацией их просвета. Перекалибровка артерий приводит к редукции мозгового кровотока в корковых отделах, ишемии мозговой ткани и инсультам [4]. Возникают изменения сосудистой стенки с повышением ее проницаемости, перивентрикулярным отеком, вторичным сдавлением венул, замедлением венозного оттока [5-8]. Кроме органического поражения экстра- и интракраниальных сосудов и структур головного мозга, выделяют «стрессогенный» вариант развития цереброваскулярной недостаточности, который характеризуется истощением энергетического обмена и ухудшением мозгового кровообращения на фоне длительного воздействия активирующих стимулов [1]. При неконтролируемой АГ происходит прогрессирование патологических изменений в белом веществе, нарушаются интеллектуально-мнестические функции, и в итоге развивается сосудистая деменция [2, 7, 9].

Ведущую роль в формировании когнитивного дефицита при ГЭ у пожилых пациентов играет поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев. Это приводит к феномену «разобщения» — нарушению связей лобных долей и подкорковых структур, которое определяет особенности клинической картины [7, 13]. АГ является основным патогенетическим фактором развития этого феномена, приводящего к изменениям сосудистой стенки (липогиалиноз). Вследствие этого развивается артериосклероз, что обусловливает изменение физиологической реактивности сосудов. В таких условиях снижение артериального давления (АД) приводит к гипоперфузии глубинных структур головного мозга.

Маркером наличия в них хронической ишемии является разрежение перивентрикулярного или подкоркового белого вещества — лейкоареоз («свечение белого вещества»).

Морфологически эти зоны характеризуются демиелинизацией, глиозом и расширением периваскулярных пространств. Помимо поражения глубинных церебральных



### ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ТЕРАПИИ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПРИ ГИПЕРТОНИИ

Эффективная нейрореабилитация энцефалопатии и инсульта

Улучшение памяти и концентрации внимания







www.cavinton.com.ua



Р. С. № UA/4854/01/01 до 26.07.2011 № UA/4854/02/01 до 31.10.2012

структур с возникновением феномена «разобщения» и вторичной дисфункцией лобных долей, в патогенезе когнитивных нарушений играют роль также инфаркты в стратегически важных для когнитивной деятельности ассоциативных зонах лобной коры, теменно-височнозатылочной коре, гиппокампе [12].

К развитию и прогрессированию когнитивных расстройств у пожилых больных с АГ приводит избыточное снижение АД, в том числе на фоне гипотензивной терапии [14]. Такие пациенты чаще имеют тяжелое течение АГ, большой объем поражения структур головного мозга по сравнению с больными, не имеющими нейропсихологических дефектов [6]. Выраженность и характер когнитивных расстройств определяются локализацией и объемом поражения головного мозга.

Клиническое течение ГЭ вариабельно и может характеризоваться как продолжительными периодами прогрессирования когнитивного дефицита, так и длительными периодами стабилизации и даже обратного развития, что зачастую ошибочно расценивается как положительный эффект от проводимой терапии. Диагностика в нейрогериатрической практике связана со значительными трудностями. Пациенты старших возрастных групп часто имеют ряд сопутствующих заболеваний, которые нередко протекают атипично, а потому правильный диагноз ставится не сразу [7-14]. В связи с этим преимущественное значение приобретает диагностика и лечение начальных проявлений когнитивных расстройств у пожилых пациентов с ГЭ.

Выделяют легкие (ЛКР), умеренные (УКР) и тяжелые когнитивные расстройства (ТКР) [18, 19]. ЛКР представляют собой промежуточное состояние между нормальным старением и цереброваскулярной недостаточностью, начальной стадией болезни Альцгеймера. На начальных этапах ЛКР возникают неспецифичные, преимущественно мнестические расстройства - снижение памяти на текущие события, нарушение работоспособности. Профессиональная память страдает относительно не грубо [5, 19].

При ЛКР изменения практически незаметны для окружающих, но ощущаются самим пациентом и выявляются при нейропсихологическом исследовании. Выявление пациентов с ЛКР, относящихся к группе риска развития деменции, позволяет использовать те или иные терапевтические программы на ранних этапах заболевания.

УКР появляются позже у 11-17% пожилых [27]. Как правило, они носят прогрессирующий характер, в 55-65% случаев в течение 5 лет наблюдается трансформация УКР в деменцию, преимущественно альцгеймеровского типа [9, 12]. Это обстоятельство обусловливает необходимость ранней диагностики УКР, что позволяет своевременно осуществить профилактические мероприятия, направленные на предотвращение или замедление наступления социальной дезадаптации.

Выделяют 3 клинических варианта синдрома УКР.

Амнестический вариант УКР. В клинической картине преобладает нарушение памяти на текущие события, которое носит постепенно прогрессирующий характер, болезнь Альцгеймера ежегодно возникает у 10-15% пациентов.

УКР с множественной когнитивной недостаточностью характеризуется поражением нескольких когнитивных функций - памяти, пространственной ориентировки,

интеллекта, праксиса и др. Наблюдается на начальных стадиях различных заболеваний мозга — сосудистой патологии, болезни Паркинсона, фронто-темпоральной лемениии и лр.

Также выделяются УКР с нарушением одной из когнитивных функций при сохранности памяти, возможно преобладание нарушений речи или праксиса.

Нарушение памяти на текущие события не характерно для сосудистых когнитивных расстройств. Оно может указывать на наличие сопутствующего нейродегенеративного процесса, хотя у пожилых больных ГЭ могут развиться и нарушения оперативной памяти. Они затрудняют процессы обучения и получения новых навыков, но не распространяются на запоминание и воспроизведение событий жизни. Больным сложно удерживать большие объемы информации, страдает переключение.

Сосудистые когнитивные расстройства у пациентов старшего возраста сочетаются с эмоциональными и поведенческими расстройствами, в их основе также лежит вторичная дисфункция лобных долей. Спектр этих расстройств вариабелен: от эмоциональной лабильности, выраженной тревоги до депрессии. Легкая депрессия часто отмечается уже на самых ранних стадиях ГЭ и лежит в основе жалоб на головную боль, тяжесть в голове, несистемное головокружение, повышенную утомляемость.

ТКР (сосудистая деменция) встречаются при выраженной ГЭ. По распространенности сосудистая деменция занимает 2-е место среди всех видов деменции (от 10 до 39% случаев) после болезни Альцгеймера. После перенесенного инсульта у 25-30% больных в течение 1 года развивается деменция, ее частота значительно выше у пациентов пожилого и старческого возраста с гипертонической болезнью (ГБ) [5, 6, 9]. «Подкорковая» сосудистая) деменция характеризуется увеличением времени, которое затрачивается на выполнение заданий, снижением способности к концентрации, истощаемостью, нарушением памяти на текущие события.

У пациентов пожилого возраста, длительно страдающих ГБ, рекомендуется проведение нейропсихологического обследования с целью ранней диагностики когнитивных нарушений. Для этого используются краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), шкала деменции Маттиса, батарея тестов лобной дисфункции, тест рисования часов. Для исключения возможных причин деменции проводятся лабораторные исследования - биохимический анализ крови, дуплексное сканирование магистральных сосудов головы, суточное мониторирование АД и ЭКГ. Для определения предикторов развития деменции используются нейровизуализационные методы (КТ, МРТ), позволяющие выявить лейкоареоз, зоны которого увеличиваются с нарастанием когнитивных нарушений и максимальны при деменции [5, 6].

Сложность патогенетической ГЭ у пожилых требует особого подхода к терапии и должна включать адекватный контроль АД, коррекцию гиперхолестеринемии, реологических свойств крови, гликемии, устранение факторов сосудистого риска, улучшение кровоснабжения и метаболизма мозга [15]. Улучшение кровоснабжения жизненно важных органов у больных с когнитивными расстройствами – одна из задач лечения. Имеются

противоречивые данные о влиянии различных антигипертензивных препаратов на церебральную гемодинамику. Мозговые сосуды могут быть ареактивными или реагировать на вазодилататорные препараты вазоконстрикцией (парадоксальная реакция) [16]. Короткие курсы лечения (2-4 недели), чрезмерный и быстро достигнутый гипотензивный эффект могут ухудшать церебральную гемодинамику, так как измененная ауторегуляция мозгового кровотока не может компенсировать уменьшение перфузии мозга в этих условиях.

Важными направлениями терапии являются предотвращение прогрессирования патологического процесса, улучшение когнитивных функций. Поздно начатая фармакотерапия не способна устранить необратимые изменения ткани мозга у пожилых больных. Поэтому все большую актуальность приобретает поиск и разработка путей ранней медикаментозной терапии и профилактики отмеченных форм патологии, тесно сопряженных с проблемой старения. В результате старения органов и тканей, из-за наличия различных сочетанных заболеваний, реакция организма на действие лекарственных средств претерпевает существенные изменения, происходит замедление процессов всасывания, распределения, метаболизма и экскреции препаратов. Большое значение имеет уменьшение массы тела, увеличение относительной массы жировой ткани и снижение содержания жидкости в организме. В этих условиях жирорастворимые препараты кумулируются в жировых тканях, что приводит к пролонгированию их фармакологической активности. Вследствие дезорганизации ферментативных процессов лекарства содержатся в плазме в больших концентрациях и сохраняются в крови дольше. Снижается способность связывания ряда лекарственных препаратов с белками плазмы, ухудшается тканевая проницаемость лекарств, утрачивается активность рецепторов. Эти изменения также приводят к более высокой концентрации лекарственных средств в крови и внеклеточном пространстве. Образование депо лекарств, увеличение периода их полувыведения, накопление не подвергшихся полной биотрансформации метаболитов приводят к нежелательной кумуляции, лекарственной интоксикации. В этой связи предпочтение отдается препаратам с полимодальным механизмом действия.

Для лечения больных пожилого возраста с УКР и ЛКР применяются препараты, улучшающие метаболизм мозговой ткани и обладающие нейропротекторными свойствами, оказывающие активизирующее действие на церебральный метаболизм и высшие психические функции [10, 11, 16]. Для них характерно улучшение окислительно-восстановительных реакций, уменьшение воздействия продуктов перекисного окисления липидов, позитивное влияние на нейротрансмиссию. Препараты этого ряда обладают вазоактивным и мягким антиагрегантным действием, уменьшают вязкость крови.

Клинический эффект обычно достигается постепенно (в течение 3-4-х недель), в связи с чем средняя длительность их применения составляет 2-3 месяца. Рекомендуются повторные курсы лечения. Продолжительность курса лечения и выбор препарата определяются врачом индивидуально. В медицинской практике чаще используются следующие препараты — пирацетам (ноотропил),

пиритинол (энцефабол), церебролизин, актовегин, глиатилин. Им свойственны низкая токсичность и отсутствие выраженных побочных эффектов. При этом ноотропные препараты могут использоваться совместно с центральными ингибиторами ацетилхолинэстеразы. С целью улучшения мозгового кровотока и метаболизма применяются препараты различных групп. Среди вазоактивных средств используются производные спорыныи (ницерголин, вазобрал), барвинка (винкамин, винпоцетин и кавинтон), гинкго билоба (танакан), препараты других групп (инстенон, циннаризин, пентоксифиллин, нимодипин, кортексин).

Одним из известных вазоактивных препаратов комплексного действия является кавинтон (этилаповинкаминат). Проведен целый ряд исследований, посвященных изучению эффективности кавинтона у больных как с острыми, так и с хроническими расстройствами кровообращения [10, 16, 21-24]. Это объясняется полимодальным механизмом действия препарата. Терапевтическое действие кавинтона во многом связано с его способностью увеличивать церебральный кровоток и снабжение мозговой ткани кислородом. Нормализующее действие кавинтон оказывает на мозговые сосуды как с повышенным, так и с пониженным тонусом, препятствуя, в частности, неадекватным сосудистым реакциям. Препарат восстанавливает способность к ауторегуляции мозгового кровообращения, предотвращает развитие вазоконстрикторных изменений, обусловливающих феномен «noreflow» в раннем постишемическом периоде, что имеет исключительное значение при лечении пациентов с ГЭ.

Результаты клинических исследований доказывают, что применение препарата является эффективным средством терапии больных, страдающих хронической церебральной дисфункцией сосудистого генеза. Дисфункции глиальных клеток отводится все большая роль в исходе церебральной ищемии, в патофизиологии и патоморфологии леменции как сосулистой, так и легенеративной этиологии. Выработанные глиальными клетками свободные радикалы, образованные микроглией протеазы и снижение концентрации альфа-TNF и NGF приводят к гибели клетки. Аденозин регулирует степень дифференцированности астроглии, а также степень активации и пролиферации глии посредством контроля соотношения молекулярных сигналов, зависящих от Са<sup>2+</sup> и от цАМФ [28]. При ишемии аденозин вырабатывается в большом количестве в результате быстрого распада АТФ, и его содержание может возрасти даже в сто раз. Прямое или опосредованное увеличение количества аденозина имеет нейропротекторный эффект. Введение агонистов аденозина в тканевую культуру приводит к значительному снижению степени пролиферации микроглии и образования макрофагов, а также к существенному уменьшению выработки активированной микроглией свободных радикалов и цитокинов. Кавинтон препятствует поступлению аденозина в эритроциты и синаптосомы, тем самым проявляя эффект непрямого агониста аденозина. Исходя из этого, можно предположить, что клинически значимый нейропротекторный эффект кавинтона связан с его влиянием на метаболизм аденозина. Контролируемые плацебо исследования выявили достоверное улучшение когнитивных функций, речи

и поведения, уменьшение апатии и двигательных расстройств. Доказано, что курсовая терапия кавинтоном улучшает общее клиническое состояние больных с хронической ишемией мозга, их умственную и физическую работоспособность. Улучшение когнитивных функций при лечении кавинтоном вызвано его корригирующим действием на различные звенья хронической гипоперфузии головного мозга. Кавинтон как в лабораторном эксперименте, так и в клинических исследованиях усиливает долговременную активацию. Кавинтон в малой концентрации (10-7, 10-6 М) почти в три раза повышает LTP в гиппокампе [25]. По результатам проведенных исследований отмечено достоверное улучшение кратковременной памяти у здоровых добровольцев после перорального приема 40 мг кавинтона в сутки. Было обнаружено, что кавинтон уменьшает или нормализует различные по происхождению расстройства обучения, а также снижение памяти [17, 26, 27]. Е.И. Чуканова и соавт. [17] доказала эффективность препарата для улучшения когнитивных функций у пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения, в первую очередь у людей пожилого возраста с ГБ. При проведении многоцентрового исследования по изучению эффективности и безопасности кавинтона и кавинтона форте, применяемых в более высоких терапевтических дозах, также отмечено статистически достоверное улучшение когнитивных функций, общего состояния и качества жизни у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью. Было установлено, что инфузионный метод применения препарата в начале курса лечения приводит к более выраженному терапевтическому улучшению с точки зрения быстроты наступления и выраженности эффекта [17]. Была разработана схема инфузионного применения данного препарата с постепенным титрованием дозы от 20 до 50 мг/сут в течение 7 дней с последующим приемом кавинтона форте по 10 мг 3 раза в день в течение 3 месяцев [17]. Целесообразны повторные курсы 2-3 раза в год с применением новых форм раствора кавинтона 25 мг № 10, 50 мг № 5 и кавинтона форте 10 мг № 90.

Высокая клиническая эффективность, отсутствие побочных явлений, наличие доказательной базы позволяют рекомендовать кавинтон для широкого использования в терапии когнитивных расстройств у пациентов пожилого возраста.

Таким образом, диагностика и терапия когнитивных нарушений у пожилых пациентов с ГЭ представляется важной и сложной задачей, требующей дальнейшего изучения. При этом своевременно начатое лечение ГЭ, основанное на современных принципах, может оказать профилактическое воздействие на развитие когнитивной дисфункции или замедлить темп ее прогрессирования. Использование нейропротекторных препаратов в этих целях является перспективным методом терапии.

#### Литература

- 1. Березина И.Н. Нейрофизиологические механизмы нарушения когнитивной деятельности при органическом поражении головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. С. 18-21.
- 2. Бойко А.Н., Чугунов А.В., Камчатнов П.Р. Сосудистые когнитивные расстройства современные возможности лечения // Трудный пациент. 2008. № 10. С. 21-22.
- 3. Верещагин Н.Н. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. Монография. М.: Медицина, 1997. С. 288.

- 4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2000. С. 328.
- 5. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения // Consilium Medicium 2004. Vol. 6. № 2. С. 149-150.
- 6. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых // Рус мед журн. -2009. -№ 17 (11). -ℂ. 721-725.
- 7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГэотарМед, 2003. С. 158.
- 8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Метод. пособие для врачей. М., 2005. С. 74.
- 9. Калашникова Л.А. Когнитивные нарушения и деменция при цереброваскулярных заболеваниях // Нервные болезни. 2005. № 2. C. 36-40.
- 10. Карлов А.В. Применение препарата кавинтон форте у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // РМЖ. -2004. -№ 12 (10). -C. 626-628.
- 11. Котов С.В., Исакова Е.В., Рябцева А.А. и др. Комплексная терапия хронической ишемии мозга / Под ред. В.Я. Неретина. М., 2001. С. 5-32.
- 12. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврол журн (приложение 1). -2006. -№ 11. C. 57-64.
- 13. Лурия А.Р. Нарушения памяти при локальных поражениях мозга. В кн.: Нейропсихология / Под. ред. Е.Д. Хомской. М., 1984. С. 66-74.
- 14. Одинак М.М., Амелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. Ст-Петербург: ВМА, 2006. С. 157.
- 15. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: возможности профилактики. Справочник поликлинического врача. 2003. № 3. C. 1-4.
- 16. Суслина З.А., Танашян М.М. и др. Кавинтон в лечении больных с острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга // Фарматека. 2004. № 14. С. 99-104.
- 17. Чуканова Е.И., Никонов А.А., Никонова А.А. Новые возможности использования препарата кавинтон в лечении пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения // РМЖ. 2009.- № 17 (6). С. 1-7.
- 18. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте // Неврол журн. 2004 (1). С. 4-8.
- 19. Backhauss C., Karkoutly C., Welsch M. et al. A mouse model of focal cerebral ischemia for screening neuroprotective drug effects // J Pharm Toxicol Methods. 1992. Vol. 27. P. 27-32.
- 20. Balestreri R., Fontana L., Astengo F. A double-blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction // J Am Geriat Soc. 1987. Vol. 35. P. 425-430.
- 21. Blaha L., Erzigkeit H., Adamczyk A. et al. Clinical evidence of the effectiveness of vinpocetine in the treatment of organic psychosyndrome // Human Psych. 1989. Vol. 4. P. 103-111.
- 22. George A.E., de Lean M.J., Kalnin A. et al. Leukoencephalopathy in normal and pathologic aging. II. MRI of brain lucencies // AJNR. 1986. Vol. 7. P. 567-570.
- 23. Hindmarch L., Fuchs H.-H., Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes // Int Clin Psych. 1991. Vol. 6. P. 31-43.
- 24. Ishihara K., Katsuki H., Sugimura M. et al. Idebenone and vinpocetine augment long-term potentiation in hippocampal scices in the guinea pig // Neuropharm.  $-1989.-Vol.\ 28.-P.\ 569-573.$
- 25. King G.A. Protective effects of vinpocetine and structurally related drugs on the lethal consequences of hypoxia in mice // Arch Int Pharm Ther. 1987. Vol. 286. P. 299-307.
- 26. Krieglstein J., Rischke R. Vinpocetine increases the neuroprotective effect of adenosine in vitro // Eur J Pharm. 1991. Vol. 205. P. 7-10.
- 27. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. Practice parameter. Early detection of dementia: mild cognitive impairment. Report of Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology // Neurology. 2001. Vol. 56. P. 1133-1142.
- 28. Schubert P., Ogata T., Marchini C. et al. Protective mechanisms of adenosine in neurons and glial cells // Ann N Y Acad Sci. 1997. Vol. 825. P. 1-10.

\*\*

R.A. Hayward, H.M. Krumholz, D.M. Zulman, J.W. Timbie, S. Vijan<sup>1</sup>

# Оптимизация статинотерапии для улучшения первичной профилактики ишемической болезни сердца

татины — одни из наиболее эффективных препаратов в современной медицине. Несмотря на это, существует ряд спорных вопросов в отношении их применения, в частности, является ли снижение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) основным и единственным механизмом действия, каким именно пациентам следует назначать препараты, в какой дозе? Наиболее широко применяемый подход при назначении статинотерапии — это так называемая стратегия «лечить до цели» (англ. treat-to-target). В ее основе лежит подбор адекватных доз статина для достижения специфических целевых показателей ЛПНП. Именно этот подход лежит в основе рекомендаций NCEP III (National Cholesterol Education Program III).

Многие исследователи задавались вопросом о достоинствах стратегии «лечить до цели». Shepherd, ссылаясь на сложность, затратность и потенциальные побочные эффекты этого подхода, предложил подход «выстрели и забудь» (англ. fire-and-forget), при котором большинству пациентов с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) назначают низкую или среднюю дозу статина. Такая стратегия может оказаться более эффективной для общественного здравоохранения, чем лечение, основанное на определении концентрации ЛПНП. Сторонники индивидуализированного лечения пошли дальше, предположив, что стратегия «лечить до цели» является некорректной и что даже хорошо поддающиеся коррекции и модифицируемые факторы риска (например, уровень ЛПНП и артериальное давление) не следует рассматривать изолированно, а скорее в сочетании со всеми известными предикторами ожидаемой абсолютной чистой пользы лечения для данного конкретного пациента. В сущности, этот подход представляет попытку практиковать персонализированную медицину путем оценки трех факторов: риска развития нежелательных исходов без лечения (с применением предиктивных инструментов), ожидаемого снижения риска на фоне терапии (основываясь на данных рандомизированных контролируемых трайлов) и потенциальных отрицательных эффектов лечения (риски, побочные эффекты и т. д). Rind и Hayward предложили «индивидуализированное лечение» (англ. tailored treatment [tailored – «сшитый на заказ»]), при котором оценивают общий риск развития ИБС у пациента (с использованием лучших доступных мультивариабельных шкал) и затем назначают среднюю или высокую дозу потентного статина пациентам со средним или высоким риском развития ИБС соответственно. В отличие от подхода «выстрели и забудь», в котором применяется фиксированная доза препарата для всех пациентов, этот подход предусматривает индивидуальный выбор дозы в зависимости от потенциальной пользы и рисков.

В данном исследовании был проведен сравнительный анализ индивидуализированного подхода к терапии со стратегией «лечить до цели» в рамках, определенных рекомендациями NCEP III. Были использованы условия, наиболее благоприятные для применения стратегии «лечить до цели». Мы допустили, что снижение концентрации ЛПНП - единственный механизм действия статинов и идеальный обусловленный терапией индикатор степени снижения риска, признавая таким образом два основные принципа, лежащие в основе подхода «лечить до цели». Мы отдаем себе отчет в том, что первое допущение спорно, а второе - вообще неверно (при определении концентрации ЛПНП часто бывают значительные погрешности измерения). Но эти допущения были намеренно приняты, чтобы показать, что индивидуализированная стратегия по своей сути более эффективна, даже в условиях, благоприятных для применения подхода «лечить до цели».

#### Методы

#### Популяционные данные

Чтобы оценить распределение факторов риска развития ИБС в популяции американцев, применялись данные исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), которые основываются на интервьюировании, физикальных осмотрах и диагностических тестах выборки пациентов, репрезентативных для населения страны. Мы применяли NHANES 3 (1988-1994), так как в этой выборке показатели липидного обмена в основном соответствовали таковым у пациентов, не получавших лечения. Несмотря на то что в те времена уже применяли липидснижающие препараты, они не оказывали существенного влияния

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> University of Michigan and Veteran Affairs Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan, and Yale University and Yale-New Haven Hospital, New Haven. Connecticut.

#### ОГЛЯД

на показатели липидного обмена в масштабах популяции (низкая частота использования препаратов, плохой комплаенс, меньшая эффективность по сравнению со статинами).

#### Данные о популяции пациентов

В исследовании приняли участие пациенты в возрасте 30-75 лет, у которых не отмечалось сердечных приступов в анамнезе. Используя метод цепной подстановки, мы дополнили данные о 4 503 подходящих пациентах (англ. imputation method of chained equations) из базы NHANES с тем, чтобы создать виртуальную популяцию в 1 млн человек. В виртуальной популяции распределение ключевых показателей соответствовало таковому в NHANES; она репрезентативна в отношении популяции США.

#### Риск ИБС и смерти

Оценивался риск развития фатальных и нефатальных кардиальных событий у пациентов, не получавших лечения при помощи модели регрессии Weibull (Framingham Cohort Study).

#### Сравнение стратегий лечения

Были проанализированы благоприятные эффекты лечения в течение 5-летнего периода. Предположительно риск развития ИБС будет повторно оцениваться у большинства пациентов хотя бы каждые 3-5 лет. Оценивался также 10-летний период лечения. Анализ был ограничен исключительно статинами.

Стратегия «лечить до цели» основывалась на рекомендациях NCEP III. В соответствии с ними, встречаются ситуации, когда интенсификация терапии является «опциональной» (то есть необязательной, например, в случаях, когда пациент не имеет вообще или имеет лишь один фактор риска при уровне ЛПНП 4,14-4,92 ммоль/л). Поэтому были проанализированы два варианта подхода стратегии «лечить до цели»: интенсивный подход (при котором дозу статина повышали, даже если эта интенсификация была опциональной) и стандартный (при котором дозу не повышали, если это было необязательным). Кроме того, были проанализированы целевые показатели ЛПНП < 1,81 ммоль/л в свете довольно новых данных о том, что лиц с очень высоким риском развития ИБС следует лечить до достижения этого показателя. В рамках индивидуализированного лечения все пациенты с 5-15-процентным 5-летним риском развития ИБС получали среднепотентный статин (симвастатин в дозе 40 мг), а при риске > 15% — высокопотентный (аторвастатин 40 мг). Этот подход не предусматривает периодического определения концентрации ЛПНП и модификацию дозы. Ввиду того, что индивидуализированное лечение основывается на точной и постоянной оценке чистой пользы (или вреда), точное определение граничных точек терапии, очевидно, может проводиться более произвольным образом, чем это делается в большинстве современных рекомендаций. По этой причине в гайдлайнах по индивидуализированной терапии лучше очерчиваются «серые зоны», то есть когда ожидаемая польза оценивается как умеренная; в этих условиях преференции пациента являются основным фактором, определяющим то, будет ли проводиться интенсификация терапии. Тем не менее, для облегчения сравнения с рекомендациями NCEP III были предопределены граничные точки, в которых проводили интенсификацию терапии. Предполагалось, что это позволит предотвратить одно кардиальное событие, связанное с ИБС на каждые 50 пациентов, получающих лечение в течение 5 лет.

#### Базовые допущения и анализ чувствительности

В приложениях, которые доступны на www.annals.org, приведены наши базовые допущения. Мы оценивали относительное влияние дозы статина на концентрацию ЛПНП на основании данных обширного обзора литературы, проведенного Law et al. Взаимосвязь величины снижения уровня ЛПНП с клинической пользой базировалась на данных крупнейшего трайла HPS (Heart Protection Study), в ходе которого более чем 20 тыс. пациентов случайным образом получали плацебо или симвастатин в дозе 40 мг. Хотя благоприятные эффекты малых и средних доз статинов изучались в многочисленных трайлах, они значительно отличались в отношении соблюдения протокола, что усложняет интерпретацию обобщенных данных метаанализов. Кроме того, в добавочных анализах мы изменяли оценочную эффективность статинотерапии в соответствии с различными данными литературы и применяли оценки, базирующиеся на данных метаанализов трайлов по первичной профилактике. Наша оценка эффективности высоких доз потентного статина (аторвастатин 40-80 мг) и сравнение с низкими и средними дозами потентного статина (симвастатин 20-40 мг) основывались на суммарных данных всего лишь двух клинических трайлов, в которых изучался упомянутый вопрос (IDEAL [Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering] и TNT [Treating to New Targets]).

К сожалению, в этих трайлах не сообщалось об оценочных изменениях концентрации ЛПНП у конкретных пациентов на фоне статинотерапии, потому эти данные были взяты из других крупных исследований (AFCAPS/TexCAPS [Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study] и CARE [Cholesterol and Recurrent Events]). После коррекции данных на предмет отмены терапии мы получили суммарный коэффициент вариабельности 42,1%. Отрицательные эффекты (такие как негативное влияние болезни и лечения на качество жизни пациента) сложно точно определить, кроме того, они варьируют у различных пациентов. Риск развития побочных эффектов при терапии статинами растет при интенсификации лечения, поэтому мы анализировали как отрицательные эффекты, так и риск развития нежелательных лекарственных реакций, медицинские осложнения и лекарственные взаимодействия. В нашем исследовании не оценивались экономические показатели, потому как цены препаратов значительно варьируют в разных сегментах отрасли здравоохранения США.

#### Преимущества стратегий статинотерапии

Для каждой стратегии был проведен виртуальный анализ, основанный на наших допущениях и базовых

#### ОГЛЯД

моделях. Мы оценили число кардиальных событий, связанных с ИБС, и количество предупрежденных смертей. Затем оценили количество качественно прожитых лет (англ. quality adjusted life years, QALY), которых удалось бы добиться при использовании каждой из стратегий, и спроецировали показатели в популяционном (общий QALY) и личностном масштабах (QALY на 1 тыс. взрослых, получавших лечение). В итоге мы провели обширный анализ чувствительности.

#### Результаты

#### Стратегия «лечить до цели» (NCEP III)

В соответствии с подходом «лечить до цели», 37,9 млн американцев должны получать статины; из них 7,9 млн должны получать высокопотентные статины (аторвастатин 40 и 80 мг). Если сравнивать с отсутствием какоголибо лечения, то стандартный подход в соответствии с NCEP III должен спасать 48 QALY на каждые 1 тыс. человек, получающих лечение в течение 5 лет, а это 1,83 млн QALY для всего населения США. Для сравнения — при использовании интенсивного варианта подхода «лечить до цели» в соответствии с NCEP III 53,4 млн американцев должны были бы получать статины (это на 15,5 млн больше, чем при стандартном подходе); с другой стороны, это позволило бы предотвратить на 720 тыс. больше нефатальных кардиальных событий, связанных с ИБС, и на 30 тыс. больше смертей (примерно на 570 тыс. больше QALY).

#### Индивидуализированный подход

В соответствии с этой стратегией, примерно 53 млн американцев рекомендуется статинотерапия. Это примерно столько же, сколько и при интенсивном варианте «лечить до цели». Потентный статин в высокой дозе должны получать 13,3 млн человек. Это на 4,5 млн меньше, чем предусматривает интенсивный вариант по NCEP III. Индивидуализированный подход более эффективен, чем оба варианта стратегии NCEP III, в результате чего можно предупредить большее число смертей и случаев заболевания в популяции, повысить эффективность лечения (больше пользы на одного человека, получающего терапию). Например, индивидуализированный подход позволит сохранить на 520 тыс. больше QALY за 5 лет терапии, чем интенсивная стратегия лечения по NCEP III, а это на 10 QALY больше для каждой 1 тыс. пациентов.

Преимущества индивидуализированного подхода. Для сравнения альтернативных подходов более информативным представляется рассмотрение преимуществ или недостатков, связанных с теми или иными подходами. В целом, 70% пациентов получают одинаковое лечение в рамках индивидуализированной или интенсивной стратегии NCEP III — либо не принимают статин вообще, либо принимают симвастатин 20-40 мг или аторвастатин 40-80 мг. В общем, 13,6%-м людей в популяции рекомендовалось бы назначение более агрессивной статинотерапии в рамках индивидуализированной стратегии и 16,8%-м — в рамках интенсивной стратегии NCEP III. В целом, у тех, кто получал более интенсивное индивидуализированное лечение, исходы были лучше. Например, около

13 млн человек получали бы симвастатин 40 мг в соответствии с индивидуализированной стратегией и не получали бы лечения вообще в соответствии с интенсивной стратегией NCEP III. Основной характеристикой данной группы является то, что эти лица имеют относительно низкий уровень ЛПНП и умеренный риск развития ИБС. На каждые 39 человек этой группы, которые получали бы лечение в течение 5 лет, приходился бы один сохраненный QALY. В противовес этому, 13,1 млн человек, которым рекомендовали бы прием симвастатина в дозе 40 мг в рамках интенсивной стратегии NCEP III (высокий уровень ЛПНП, но низкий риск развития ИБС), сохраняли бы 1 QALY на каждых 172 человека за 5 лет терапии. Еще более удивительным является то, что 11,2 млн человек, которые получали бы лечение потентным статином в высокой дозе в рамках интенсивной стратегии NCEP III, но не в рамках индивидуализированного подхода, имели бы от этого больше вреда, чем пользы, потому что потенциальный вред терапии перевешивает ее незначительные ожидаемые положительные эффекты.

#### Анализ чувствительности

В целом, наши допущения не оказывали значимого влияния на результаты. Тем не менее, три фактора приводили к некоторому увеличению популяционной пользы в рамках интенсивной стратегии NCEP III по сравнению с индивидуализированной:

- применение недавно рекомендованных, более низких терапевтических целей (ЛПНП < 1,81 ммоль/л);
- применение полной стратификации риска для стратегии NCEP III;
- уменьшение предиктивной точности шкалы Framingham.

Мы скомбинировали и использовали эти факторы в анализе чувствительности и пришли к выводу, что стратегия NCEP III позволяет сохранить немного больше QALY в популяции ценой более интенсивного лечения 24 млн человек (по сравнению с лечением, которое они бы получали в рамках индивидуализированного подхода). Тем не менее, даже с учетом таких крайних условий индивидуализированный подход окажется доминантным, если мы несколько занизим его терапевтический порог (это обусловлено допущением о меньшей предиктивной ценности оценочной шкалы).

#### Дискуссия

Наши данные свидетельствуют о том, что стратегия «лечить до цели», основанная на рекомендациях NCEP III, менее эффективна, чем простой индивидуализированный подход к статинотерапии. Даже когда мы моделировали наиболее благоприятные условия для подхода NCEP III, индивидуализированная стратегия оказывалась более эффективной (больше пользы при пересчете на одну персону). Она позволяла добиться большей пользы в масштабах населения США по сравнению с любой вариацией стратегии NCEP III, включая наиболее новые изменения.

Целью нашего исследования было оценить и сравнить эффективность стратегии «лечить до цели» и индивидуализированного подхода. Индивидуализированная

#### ОГЛЯЛ

стратегия – это персонализированный подход. Противоречивым является определение единой дихотомической граничной точки, после которой следует назначать лечение. Несмотря на то что индивидуализированное лечение улучшит возможности идентифицировать пациентов, которым следует (или напротив, не следует) назначать лечение, большое число больных все равно останется в так называемой «серой зоне», то есть в ситуации, когда предполагаемая польза терапии умеренна или неоднозначна. О «серых зонах» давно сообщалось в литературе, но эта информация редко эффективно инкорпорировалась в современные гайдлайны.

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Данные в отношении статинотерапии у лиц старше 75 лет ограничены. В этой связи рекомендации для данной группы неоднозначны. Ввиду того, что мы не изучали пациентов старше 75 лет, мы рекомендуем с большой осторожностью назначать им высокие дозы статинов для первичной профилактики ИБС (при отсутствии отличных от возраста других значимых факторов риска развития ИБС). Индивидуализированное лечение требует расчета клиницистом риска развития ИБС для данного пациента. Однако такой расчет риска также обязателен в рамках рекомендаций NCEP III, но при этом он требует намного больших затрат времени врача (проверки, пересмотры, повторные определения концентрации ЛПНП, эскалация дозы статина). Несмотря на то что относительная польза индивидуализированного подхода оказалась значительно большей по сравнению с подходом «лечить до цели» по данным всех анализов чувствительности, абсолютная популяционная польза этих стратегий лечения менее понятна и может значительно варьировать. Это обусловлено рядом факторов, таких как влияние статинов на общую смертность (данные литературы об этом менее точны, чем оценка частоты развития нефатальных кардиальных событий, связанных с ИБС) и адгерентность к лечению (соблюдение назначений) в реальной клинической практике. Наконец, вред (так называемая «отрицательная польза») статинотерапии остается однозначно невыясненным.

Индивидуализированное лечение не является новой концепцией. В его структуре используется современное предиктивное моделирование, что отражает ключевую медицинскую заповедь о необходимости тщательной оценки рисков и пользы предполагаемых вмешательств. Описаны и используются многочисленные примеры и варианты этого подхода, например, рекомендации по лечению аортальных аневризм, применению хемотерапевтических схем, каротидной эндартерэктомии, фибринолитической терапии и т.п. Суть индивидуализированного лечения состоит в применении предиктивных инструментов и всей доступной информации с целью оценить ожидаемую абсолютную чистую пользу (то есть, ожидаемая польза лечения минус вред). Стратегия «лечить до цели» ориентирована на единственный фактор риска (в данном случае – холестерин ЛПНП), в результате чего целевому фактору уделяется много внимания, другая важная и релевантная информация недооценивается или игнорируется.

Несмотря на то что некоторые авторы рекомендуют использовать в качестве терапевтической цели не уровень ЛПНП, а другие показатели, такие как С-реактивный протеин, мы показали, что индивидуализированный подход эффективней стратегии «лечить до цели», даже если считать уровень ЛПНП идеальным маркером благоприятного влияния статинов. Поиск лучших биомаркеров остается важным моментом, хотя их применение скорее полезно в рамках большей информативности при использовании индивидуализированной стратегии, чем определении терапевтической цели. Наши данные свидетельствуют о том, что биомаркеры полезны в клиническом отношении, если они дают возможность уточнить два критически важных компонента, позволяющих судить об ожидаемой пользе лечения: базовый (начальный) риск пациента и относительное снижение риска, связанное с терапией. Например, не было показано, что уровень ЛПНП является независимым фактором риска развития ИБС, но известно, что С-реактивный протеин как раз является независимым маркером — эти данные могут быть полезны для определения пациентов группы промежуточного риска и принятия решения о том, следует ли назначать им терапию. Более того, если выяснится, что базовая оценка фактора риска является независимым предиктором относительного снижения риска, связанного с лечением, то такой фактор может быть полезен в информационном отношении при использовании индивидуализированной стратегии. На сегодняшний день ни один известный фактор риска развития ИБС не выступает сам по себе предикативным биомаркером эффективности статинотерапии.

В нашем исследовании мы также показали недостатки стратегий, основанных на однократном назначении фиксированной дозы препарата (такие как подход «выстрели и забудь»): ведь миллионы американцев получили бы значительно больший эффект от терапии потентным статином в высокой дозе. Индивидуализированный подход позволяет значительно более эффективно, чем стратегия «лечить до цели», выявлять пациентов высокого риска и пациентов с большой потенциальной пользой от терапии и назначать им более интенсивное лечение.

В целом, мы выяснили, что при различных обстоятельствах и в свете разнообразных допущений простая индивидуализированная стратегия статинотерапии для лиц 30-75 лет является более эффективной, чем подходы «лечить до цели», и позволяет предотвратить значительно большее число случаев заболеваемости и смертности, связанных с ИБС. Благоприятное влияние этой стратегии обусловлено эффективным отбором пациентов группы высокого риска и подбором лечения, основанного на предполагаемой абсолютной пользе (а не на концентрации на достижении единственной терапевтической цели). Мы считаем, что принципы, лежащие в основе индивидуализированного подхода, и его преимущества должны учитываться при обсуждениях рекомендаций и планировании действий. Эффективность обсуждаемого подхода при лечении таких состояний, как гипертензия и диабет, требует дальнейшего изучения.

Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале Annals of Internal Medicine, 2010, Vol. 152, № 2, p. 69-77. Перевод подготовил К. Кремец.

## Острый аортальный синдром – новый взгляд на старую проблему

Все возможно. Ничего нельзя исключить. Нет маловероятного. Нет невозможного. Возможности, которые мы отрицаем, – это лишь то, о чем мы не ведаем.

Марсилио Фичино.

предложен нами несколько лет назад и в настоящее время является общепринятым. Мы ориентированы на переоценку некоторых морфологических и диагностических аспектов острой патологии аорты и на дополнение данных об этом кардиоваскулярном синдроме.

ОАС охватывает гетерогенную группу пациентов с подобными клиническими признаками, возникающими вследствие развития одного из следующих патологических состояний: пенетрирующей язвы (ПЯ) аорты, интрамуральной гематомы аорты (ИМГА) или классического расслоения аорты (РА). Недавно мы узнали о существовании четвертого элемента, который может быть включен в этот синдром — неполное РА (рис. 1).

Патофизиологические механизмы развития всех упомянутых выше состояний отличаются. В настоящее время мы знаем, что ИМГА у некоторых пациентов может перейти в расслоение аорты, что многие случаи аортальных язв сопровождаются более или менее выраженными интрамуральными кровоизлияниями, и что иногда язвы аорты играют роль «входных разрывов» для развития расслоения. Кроме того, мы и другие авторы наблюдали



Рис. 1. Четыре элемента, составляющие ОАС

Примечание: возможные варианты прогрессирования каждой патологической сущности  $(\rightarrow)$ .

пациентов с ОАС, у которых разрыв стенки аорты протекал без расслоения средней оболочки (имеется в виду tunica media; так называемое «неполное расслоение»). В итоге, любой из четырех компонентов ОАС (язва, гематома, неполное и классическое РА) может привести к разрыву аорты, ограниченному или нет. Хотя эти патологические состояния обычно возникают обособленно, у некоторых пациентов одно может предшествовать другому, или, они могут сосуществовать. Все имеющиеся наблюдения убедительно указывают на существование связи между ними.

В этом обзоре обсуждается морфология, отличительные особенности, диагностические признаки и естественное течение (паттерны развития) упомянутых патологических сущностей. Систематическая классификация острой аортальной патологии позволит описать ОАС более точно — лучше соотнести морфологические характеристики с хирургическими подходами и вникнуть в суть четырех элементов, составляющих данный синдром. Мы не рассматривали аортит и травматический разрыв аорты как часть ОАС, потому что эти состояния имеют совершенно иные клинические и патофизиологические характеристики.

#### Клинические особенности и классификация пациентов с ОАС

ОАС как причина боли в грудной клетке часто заканчивается летально. С клинической точки зрения пациенты с ОАС характеризуются так называемой «аортальной болью» и анамнестическими данными о тяжелой длительно существующей артериальной гипертензии (АГ) (рис. 2). Быстро распознать болевой синдром, связанный с острой патологией аорты, — задание исключительной важности. Очень интенсивная, острая, разрывающая, пульсирующая и мигрирующая боль в грудной клетке указывает на вероятный ОАС. В отличие от острых коронарных синдромов, боль при ОАС имеет острое начало с максимальной интенсивностью обычно в момент ее появления. Боль в груди, иррадиирующая в шею, глотку или челюсть, указывает на заинтересованность восходящей аорты, в то время как боль



Рис. 2. Диагностический алгоритм для пациентов с ОАС в животе и спине, вероятней всего, — нисходящей. Наличие шумов аортальной регургитации и отличия пульса могут быть дополнительными диагностическими признаками ОАС (рис. 2).

Аортальную боль можно перепутать с таковой при острых коронарных синдромах (ОКС). Лабораторные тесты, изменения на ЭКГ и рентгенография грудной клетки позволяют дифференцировать эти состояния (рис. 2). Острое повышение концентрации D-димера и отсутствие электрокардиографических изменений свидетельствуют в пользу ОАС. Напротив, повышение миокардиальных энзимов и наличие изменений на ЭКГ указывают на ОКС. Также следует отметить, что ОКС может быть ассоциирован или являться результатом ОАС. Плазменные D-димеры – это продукты деградации перекрестного связывания фибрина; они являются полезными вспомогательными средствами диагностического обследования пациентов с подозрением на ОАС. Определение D-димеров имеет высокую чувствительность в отношении диагностики ОАС, а их концентрация в значительной мере коррелирует с распространенностью патологического процесса, и она выше у пациентов с классической диссекцией, чем у лиц с интрамуральными гематомами. Кроме того, ввиду высокой негативной предикативной значимости этого теста, он полезен для исключения диагноза ОАС. Однако повышение концентрации D-димеров не позволяют отдифференцировать ОАС и эмболию легочной артерии, но диктует врачу необходимость провести КТ грудной полости - тест, который позволяет подтвердить или исключить эти состояния.

Пациентам с болью в груди часто выполняют рентгенографию грудной клетки. Важно помнить, что нормальные данные рентгенографии не исключают ОАС.

Средне и тяжело выраженная  $A\Gamma$  является наиболее частым фактором риска OAC. Наследственные заболевания соединительной ткани предрасполагают к развитию классической аортальной и неполной диссекции.  $A\Gamma$  — наиболее частое коморбидное заболевание, ассоциированное с образованием интрамуральных аортальных гематом и аортальных язв.

Для оценки пациентов с ОАС применяли ряд визуализационных техник. КТ, МРТ и трансэзофагеальная эхокардиография (ТЭхоКГ) позволяют получить информацию о патологической анатомии у каждого конкретного пациента. Ввиду необходимости постановки точного диагноза, любому пациенту с клиническим подозрением на ОАС обязательно нужно проводить визуализацию аорты (рис. 2). Некоторым пациентам требуется проведение более чем одного неинвазивного метода исследования, и иногда, в исключительных ситуациях, необходима аортография.

Недавно было показано, что сочетание морфологических данных и данных о метаболизме, полученных при помощи позитронно-эмиссионной томографии и КТ (ПЭТ/КТ), полезно в отношении выявления пациентов с ОАС, которые имеют повышенный риск прогрессирования заболевания.

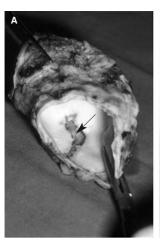
С хирургической и прогностической точки зрения пациенты с ОАС в зависимости от заинтересованности того или иного сегмента аорты могут быть разделены на две группы: если вовлеченный сегмент — восходящая аорта или дуга ее — проксимальный ОАС; если нисходящая — дистальный ОАС.

# **Классическое** расслоение аорты Патология

При классическом РА обычно имеются интимомедиальный лоскут и входящий разрыв (рис. 3). РА характеризуется разделением средней оболочки аорты на различном циркулярном и продольном протяжении. Наружная часть оболочки вместе с адвентицией образует ложную наружную стенку, а остальная часть средней оболочки вместе с интимой образуют так называемый интимомедиальный лоскут. Термин «интимальный лоскут» некорректен, так как ткань лоскута образована в основном аортальной медией, отслоенной от стенки сосуда. Часть медии, что остается в составе ложной наружной стенки, отличается у различных пациентов, но она является определяющим фактором — чем больше медии находится в составе интимомедиального лоскута, тем тоньше наружная ложная стенка, и, следовательно, тем вероятнее ее разрыв. Разрыв стенки сформировавшегося ложного канала является основной причиной смерти у пациентов с классическим РА.

У пациентов с классическим РА имеется входящий разрыв (рис. 3 и 4). Этот интимомедиальный разрыв является началом области расслоения аортальной медии. Далее кровь под давлением расслаивает среднюю оболочку в продольном направлении, вследствие чего формируется двухканальная аорта. Входящий разрыв обычно находится в области действия наибольшего давления (зона наибольшего гидравлического стресса): это правая

# ОГЛЯД



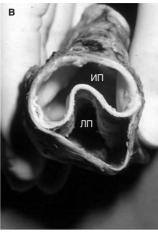


Рис. 3. Анатомический образец. Классическое расслоение аорты в восходящем сегменте

Примечания: **A** – интимомедиальный разрыв ( $\rightarrow$ ); **B** – типичная «двуствольная аорта» (ИП – истинный просвет, ЛП – ложный просвет).



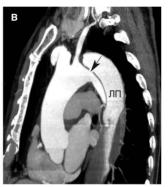


Рис. 4. Анатомический и KT-графический образцы классического расслоения нисходящей аорты

Примечания: **A** — интимомедиальный разрыв виден непосредственно после выхода ветвей дуги аорты ( $\rightarrow$ ); \* — каудальная локализация ЛП; **B** — КТ-графический образец классического расслоения нисходящей аорты ( $\rightarrow$ ).

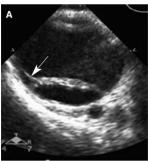




Рис. 5. ТЭхоКГ-изображения классического расслоения нисходящей грудной аорты

Примечания: **A** – симптом паутины (от англ. the cobweb sign)  $(\rightarrow)$ ; **B** – интимомедиальный разрыв  $(\rightarrow)$ .

латеральная стенка восходящей аорты и проксимальный сегмент нисходящей грудной аорты (рис. 4). Многие пациенты с классическим РА имеют повторный входящий разрыв и несколько соединяющих отверстий между истинным и ложным просветами нисходящей грудной аорты.

# Диагноз

Ранее упомянутый анатомический факт — разделение медии аорты объясняет два важных эхокардиографических

признака РА: наличие аортального лоскута и двухканальной аорты (рис. 4 и 5). КТ, МРТ и ТЭхоКГ имеют аналогичную диагностическую точность при классической РА. Входящий разрыв обычно перпендикулярен продольной оси аорты, и поэтому он обычно выявляется в аксиальных или поперечных плоскостях (рис. 4 и 5) при КТ и ТЭхоКГ. Повторные входящие разрывы обычно расположены в брюшной аорте, подвздошных артериях или других ветвях аорты и их сложно выявить любым методом визуализации. При ТЭхоКГ по ходу нисходящей грудной аорты выявляют одно- или двунаправленный ток крови. Эти небольшие сообщения не являются повторными разрывами — это устья межреберных и поясничных артерий, которые придавливаются расслаивающей гематомой. В настоящее время, в свете развития эндоваскулярной техники, дифференциация ЛП и ИП является крайне важной. В таблице 1 приведены данные, призванные помочь в дифференциальной диагностике.

# Паттерны развития

У многих пациентов зона расслоения распространяется продольно от входящего разрыва и заканчивается дистальней, открываясь в ИП аорты через зону повторного разрыва. Этот механизм обеспечивает декомпрессию ложного аортального канала. В этой ситуации формируется двуствольная аорта, ИП которой меньше, чем ЛП. В других случаях расслаивающая гематома оканчивается дистально без повторного входящего разрыва по типу cul de sac (от франц. дословно «дно сумки» или «тупик»), что сопровождается частичным или полным тромбозом ложного канала. В некоторых исключительных случаях тромбоз ложного канала наступает очень быстро. В таких ситуациях тромбированная часть обычно меньше ИП аорты. И наоборот, когда тромбоз ЛП наступает поздно, его размеры обычно больше, чем размеры ИП.

Типичным вариантом развития является ранний, часто фатальный, разрыв наружной стенки ложного канала. Разрыв аорты обычно локализуется в восходящей ее части, возле входящего разрыва и по этой причине часто осложняется гемоперикардом и тампонадой сердца.

У некоторых пациентов с классическим РА может сформироваться периаортальная гематома (скопление жидкости вокруг аорты или вблизи зоны входящего разрыва как следствие просачивания крови через растянутую и расслоенную стенку аорты). Это явление считают предвестником предстоящего разрыва. У пациентов с периаортальной гематомой обычно отмечается нестабильность гемодинамики, что расценивают как независимый предиктор летального исхода.

Весьма редкая ситуация с крайне неблагоприятным прогнозом — острое сдавление ИП аорты. При этом нарушается кровоток в висцеральных ветвях брюшной аорты и подвздошных артериях. Если ИП постепенно исчезает или пропадает на уровне диафрагмы — это очень серьезное, часто летальное состояние.

Обычно у пациентов с двойным просветом аорты, с/без тромбоза ложного канала, развивается процесс ремоделирования аорты за счет расширения  $\Pi\Pi$ .

# ОГЛЯД

Таблица 1. Отличительные особенности ЛП и ИП при классическом РА

Характеристики	ИП	лп
Общий диаметр	Маленький	Большой
Диаметр в систолу	Увеличен	Уменьшен
Тромбоз	Нет	Да
Спонтанное контрастирование	Нет	Да
Аортальный ток	Ламинарный, ранний систолический	Спиралевидный, турбулентный, поздний систолический
Симптом клюва (beak sign)	Нет	Да
Симптом паутины	Нет	Да
Симптом трех просветов	Центральный	Периферический
Наружная стенка (толщина)	Нормальная	Тонкая

# Интрамуральная гематома

### Патология

ИМГА отмечается у 10-30% пациентов с ОАС. ИМГА определяют как вариант классического РА, которое характеризуется отсутствием входящего разрыва. Это, таким образом, несообщающийся тип РА. В этом случае ЛП возникает вследствие кровоизлияния в среднюю оболочку аорты, обычно как результат разрыва исходящих из адвентиции vasa vasorum, пенетрирующих наружную стенку медии и свободно отдающих ветви на этом уровне. При некропсиях у некоторых пациентов (5-13%) не выявляют входящих разрывов, но при гистологическом анализе обнаруживают интрамуральную гематому, разрушающую медию аорты. По нашим данным, эта гематома почти всегда интрамедиальная, но в некоторых сегментах аорты она может быть субадвентициальной (то есть находится между медией и адвентицией и представляет собой отграниченный разрыв аорты). Развитие ИМГА может быть обусловлено не только спонтанным разрывом «слабых» vasa vasorum, но и травматическим разрывом «здоровых» vasa vasorum вследствие повреждения стенки аорты. Кровоизлияние в медию, вторичное по отношению к разрыву атеросклеротической бляшки, может также приводить к образованию ИМГА.

В соответствии с данными литературы и нашими данными, некоторым пациентам с ОАС вначале устанавливают диагноз ИМГА, а затем во время операции выявляют небольшой интимомедиальный разрыв с тромбированным ЛП. В этих случаях не происходит декомпрессии ложного канала через повторный входящий разрыв, наступает мгновенный тромбоз ложного канала; следовательно, не представляется возможным выявить кровоток в стенке аорты.

Эти наблюдения поднимают вопрос о диагностической точности методов неинвазивной визуализации в отношении выявления интимомедиального разрыва — основного критерия, позволяющего отличить «двуствольную» аорту от ИМГА. Суть в том, что небольшие входящие разрывы не могут быть визуализированы при помощи современных методов визуализации. Некоторые специалисты считают, что, принимая во внимание быстрое морфологическое развитие ИМГА,

разрывы, выявляемые при операции, возникают уже после диагностической визуализации как часть компенсаторного механизма, направленного на декомпрессию перерастянутой аорты.

Если принять во внимание все эти соображения, то можно сказать, что отличительной особенностью ИМГА является несообщающаяся диссекция. По нашему мнению, ИМГА формируется в результате интрамедиального кровоизлияния; при этом отсутствует повторный входящий разрыв, а входящий разрыв, если он имеется, очень мал.

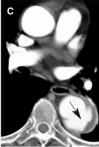
### Диагноз

Для постановки диагноза обычно применяют КТ, ТЭхоКГ или МРТ. Ввиду отсутствия входящего разрыва ИМГА непосредственно не сообщается с просветом аорты, и, в отличие от ЛП при классическом РА, наличие кровотока в гематоме не наблюдается (отсутствие контрастного вещества или соответствующих признаков при доплерографии – рис. 6). По той же причине при КТ истонченная стенка аорты не усиливается при контрастировании (рис. 6). На ТЭхоКГ это полуциркулярное или циркулярное истончение стенки аорты имеет плотность аналогичную тромбу и сочетается с уменьшением просвета аорты и центральным смещением интимальных кальцификатов. У многих пациентов с ИМГА при ТЭхоКГ выявляют небольшие эхогенные зоны в области истончения стенки аорты; если эти зоны располагаются непосредственно под интимомедиальным лоскутом, то можно увидеть даже отслоившийся лоскут. По данным метаанализа, проведенного Maraj et al., ИМГА типа А встречается чаще, чем типа В (57 и 43% случаев соответственно), однако по нашим данным и по некоторым другим, дистальные ИМГА встречаются чаще, чем проксимальные.

# Паттерны развития

Одной из ключевых особенностей ИМГА является ее прогрессирующее во времени течение. Поэтому признаки этой патологии могут интерпретироваться различным образом в зависимости от времени проведения диагностических тестов (рис. 6). Клиническое течение этого состояния непредсказуемо и часто неблагоприятно. Поэтому трудно предсказать возможную динамику у каждого конкретного пациента. Важно подчеркнуть, что документирование состояния пациента (прогрессирование





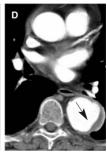


Рис. 6. Эволюция дистальной ИМГА

Примечания: **A** – последовательные KT-сканы на одном и том же аксиальном уровне, произведенные при поступлении; **B** – через 1 неделю; **C** – через 2 недели; **D** – через 4 недели. Отмечается локализованное расслоение и прогрессирующая дилатация вовлеченного сегмента аорты.

или регрессирование ИМГА) тесно связано с временем проведения диагностических тестов.

Наиболее тревожным вариантом развития событий является разрыв аорты и кровотечение в близлежащие полости (плевры, перикарда, средостения). Некоторые авторы считают, что в противовес явному разрыву аорты достаточно часто встречается отграниченный разрыв, обусловленный дезинтеграцией наружных слоев медии (28 из 66 пациентов по данным серии Kodolitsch et al.). В других случаях ИМГА может эволюционировать в локализованное сообщающееся расслоение как результат нарушения целостности интимы (рис. 6). Довольно любопытно, что кроме прогрессирования ИМГА в локализованное расслоение два вышеописанных варианта могут иметь место у одного и того же пациента, но в разных сегментах аорты, что указывает на связь этих патологических сущностей. Патофизиологический механизм, позволяющий исчерпывающим образом объяснить этот «гибридный» вариант, неизвестен. Правдоподобными представляются три гипотезы:

- 1. Ранний и сегментарный тромбоз ЛП у пациента с классическим PA.
- 2. Сегментарное прогрессирование распространенной ИМГА в явное сообщающееся расслоение без изменений в других аортальных сегментах.
- 3. ОАС с различными, но одновременно развивающимися патологическими состояниями (ИМГА и классическое РА) в разных сегментах аорты.

Если медиальное кровоизлияние продолжается, то это приводит к увеличению и прогрессированию ИМГА и увеличению толщины стенки аорты. Эти морфологические изменения не всегда видны при последовательных диагностических исследованиях. И наоборот, спонтанное разрешение ИМГА (частичное или тотальное обратное развитие утолщения стенки аорты) без клинических последствий типично при дистальных вариантах ИМГА (рис. 6). Принимая во внимание слабость аортальной стенки в сегменте формирования гематомы, ясно, что может наступить ремоделирование этой зоны с образованием локализованной аневризмы. В таких случаях требуется постоянное наблюдение с тем, чтобы избежать дальнейшей дилатации и разрыва аорты. Наконец, в редких случаях толщина и внешний вид ИМГА может не изменяться в течение длительного времени.

Факторы, определяющие развитие того или иного варианта, не вполне понятны, но ряд авторов описали предикторы прогрессирования с развитием осложнений (аневризма, расслоение и разрыв). В настоящее время два основных предиктора летального исхода у пациентов с ИМГА — это вовлечение восходящей аорты и максимальный диаметр аорты (> 50 мм). Максимальный диаметр — основной детерминант нагрузки на стенку. Не удивительно, что обусловленное гематомой повышенное давление на стенку уже растянутой аорты несет больший риск расслоения и ее разрыва.

Изучалось прогностическое значение других факторов, таких как толщина гематомы, крупные эрозии интимы и наличие перикардиального или плеврального выпота. Позитивная предиктивная сила утолщения аортальной стенки в отношении развития осложнений

невелика, и поэтому имеет незначительное влияние на тактику ведения пациента. В ретроспективном исследовании Ganaha et al. было показано наличие выраженных эрозий интимы при ИМГА в значительной мере предиктивно в отношении прогрессирующего течения заболевания. Если принять за пороговый размер эрозий 20 мм, то позитивная и негативная предиктивная значимость этого фактора составляет 100% и 71% соответственно. В исследовании Sohn et al. установлено, что у пациентов с проксимальными ИМГА в большинстве случаев перикардиальный и плевральный выпот разрешаются без последствий. По нашим данным, эти признаки лишь тогда являются угрожающими, когда выпот большой и прогрессирует. Ниже представлены некоторые факторы, которые рассматриваются как предикторы прогрессирования ИМГА.

# Признаки прогрессирования ИМГА

Вовлечение восходящей аорты.

Максимальный диаметр аорты по данным визуализации (≥ 50 мм).

Выраженный перикардиальный выпот.

Значительный или прогрессивно увеличивающийся плевральный выпот.

Прогрессирующая дилатация аорты при серийной визуализации.

Персистирующая боль или нестабильность гемодинамики, или и то и другое.

Увеличение толщины стенки аорты.

Крупные эрозии интимы.

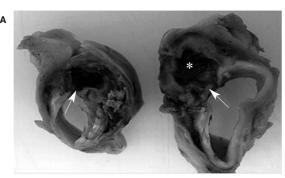
По данным некоторых исследований, проведенных в Японии и Корее, ИМГА по сравнению с классическим РА встречается довольно часто, и кроме того, сообщается об относительно хорошем прогнозе при медикаментозном лечении ИМГА типа А. Как объяснить этот благоприятный «азиатский фактор», пока что неясно.

# Пенетрирующая язва аорты

# Патология

Термин «пенетрирующая атеросклеротическая аортальная язва» обозначает состояние, при котором изъязвление аортальной атеросклеротической бляшки приводит к пенетрации внутренней эластической пластинки в медию (рис. 7). Аортальные язвы – это, как правило, фокальные поражения, которые обычно расположены в нисходящей части грудной аорты, хотя они могут встречаться в любой части аорты. О язвах восходящей аорты сообщают редко. Эти изъязвления могут быть единичными или множественными, а в некоторых случаях билобулярными. В экскавационной области можно выявить «кратер» язвы, некротические ткани, пенные клетки, холестерин и тромботические массы. Если участок стенки аорты тяжело пострадал, то он даже может быть полупрозрачным; обычно эти язвы сочетаются с другими атеросклеротическими поражениями аорты. Эта патологическая сущность ассоциирована с интрамуральной (интрамедиальной) геморрагией различной степени выраженности. У большинства пациентов интрамуральная гематома локализована, но иногда она может расширяться в проксимальном или дистальном

# ОГЛЯД



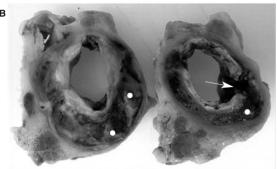


Рис. 7. Анатомические срезы нисходящей грудной аорты

Примечания: **A** – ПЯ ( $\rightarrow$ ), осложненная аневризмой\*; **B** – ПЯ ( $\rightarrow$ ) с выраженной ИМГА (•)

направлении и изредка вовлекать всю нисходящую грудную аорту. Часто выявляют сопутствующие аневризмы нисходящей аорты.

# Диагноз

В постановке диагноза помогает КТ, МРТ, ангиография и ТЭхоКГ, на которых выявляют «отпочкования» стенки аорты с заостренными краями, обычно на фоне присутствия распространенной атеромы аорты. Иногда выявляют внутреннее смещение кальцифицированной интимы, что указывает на наличие интрамурального кровоизлияния или локализованного ЛП. Отсутствие язвенного кратера позволяет отличить ИМГА от ПЯ с интрапариетальным кровоизлиянием. Тем не менее, на практике отличить их не всегда возможно. Во многих случаях при ИМГА имеются эрозии интимы, которые симулируют пенетрирующие язвы: «язво-подобные» снимки. По сравнению с другими





Рис. 8. Торакоабдоминальная аортография в переднезадней и латеральной проекциях

Примечание: классическая картина ПЯ в нисходящей грудной аорте  $(\rightarrow)$ .

составляющими ОАС ангиография играет важную роль в диагностике этих язв (рис. 8). Основной преградой на пути диагностики ПЯ является отсутствие метода, который позволял бы определить нарушение целостности внутренней эластической мембраны – ключевого гистологического факта, необходимого для постановки упомянутого диагноза.

### Паттерны развития

Естественное течение ПЯ неизвестно. Многие пациенты с этой проблемой не нуждаются в неотложных вмешательствах на аорте, но им необходимо тщательное наблюдение и серийная визуализация с тем, чтобы выявить признаки прогрессирования заболевания или развития осложнений. Язвы могут осложняться формированием аневризм («ремоделирование аорты»). Хотя многие авторы указывают на склонность к аневризматической дилатации на фоне аортальных язв, состояние прогрессирует обычно медленно. Аортальные язвы могут пенетрировать в адвентицию и формировать таким образом псевдоаневризмы (рис. 7). В этой ситуации гематома сдерживается окружающей адвентицией, и поэтому этот вариант патологии аорты рассматривается как отграниченный разрыв аорты. Может наступить спонтанный полный разрыв аорты; сообщается также о трансмуральных разрывах с формированием гемомедиастинума или право- и левостороннего гемоторакса. ПЯ могут быть причиной РА. В таких случаях кратер язвы представляет собой входящий разрыв. Этот тип расслоения, как правило, дистальный, имеет свои отличительные черты. Неясно, почему большинство эрозированных атеросклеротических бляшек не перфорируют внутреннюю эластическую мембрану, а также, почему некоторые аортальные язвы перфорируют медию и адвентицию и могут играть роль в развитии РА.

# Отличительные особенности диссекции вторичной по отношению к язве дорты

Дистальная (тип В) диссекция.

Локализованная диссекция (небольшое продольное распространение).

Область входа вне зоны классических входящих раз-

Толстый, кальцифицированный и статичный интимомедиальный лоскут.

ИП такой же или больше, чем ЛП.

Ретроградное направление.

# Неполное расслоение

# Патология

Термином «неполное расслоение» обозначают ситуацию, при которой имеется лацерация интимы и подлежащей медии (диссекционный разрыв) без значительного интрамурального расслоения (разделения листков средней оболочки). Лацерированная область обычно содержит некоторое количество ткани медии и адвентиции. В острых ситуациях этот тип ОАС обычно сопровождается формированием субадвентициальной гематомы (между адвентицией и медией – рис. 9). После острой фазы происходит ретракция края (который может быть

# ОГЛЯД



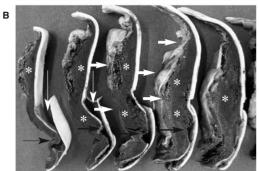


Рис. 9. Анатомический образец, иллюстрирующий неполное расслоение

Примечания: A — интимомедиальный разрыв ( $\rightarrow$ ); B — продольные срезы вдоль интимомедиального разрыва. На разноуровневых срезах показаны разрыв аорты (черные стрелки  $\rightarrow$ ), не выходящий за границы адвентиции (белые жирные стрелки), и субадвентициальная гематома (\*). (Белые тонкие стрелки  $\rightarrow$ ) — интимомедиальная лацерация.

звездчатым или линейным) интимомедиального разрыва, а образовавшаяся «оголенная зона» затем покрывается неоинтимой, состоящей в основном из фиброзной ткани, которая в последствии покрывается эндотелием. Этот вариант РА классифицируется как тип 3 (разрыв интимы без формирования гематомы). В недавнем обзоре Svensson et al. обозначили его как едва различимое, дискретное РА. Неполное РА обычно случается в восходящей аорте (7,3% всех случаев РА восходящей аорты). Разрывы, как правило, располагаются в задней части восходящей аорты, непосредственно над левым коронарным отверстием. Это может приводить к нарушению комиссуральной поддержки и/или разрыву одного или более аортальных клапанов. Поэтому в некоторых случаях неполное РА сопровождается аортальной недостаточностью. В противовес неполному расслоению классическое можно обозначать как полное.

# Диагноз

Постановка диагноза «неполное расслоение» является трудной задачей. Клиническая картина и предрасполагающие факторы такие же, как и в остальных пациентов с ОАС. Некоторые авторы полагают, что возможностей современных неинвазивных методов диагностики недостаточно для определения этого типа ОАС. В этом случае не виден классический диссекционный лоскут, разделяющий ИП и ЛП аорты, а также трудно выявить интимомедиальный разрыв. В большинстве случаев восходящая аорта расширена и ключевой диагностической находкой является наличие слабовыраженной необычной выпуклости в области разрыва. Кроме того, у многих пациентов отмечается выраженная аортальная регургитация. Однако тщательное обследование при помощи ТЭхоКГ, КТ или МРТ должно быть полезным в выявлении слабовыраженных выпуклостей по наружному периметру восходящей аорты или минимальных изменений контура внутреннего просвета аорты (рис. 10).

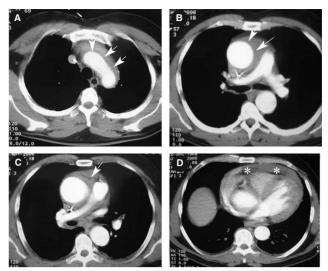


Рис. 10. КТ-сканы пациента с ОАС

Примечания: **A, B** – утолщение стенки восходящей аорты, напоминающее ИМГА ( $\rightarrow$ ). Не выявляется кровоток в стенке аорты. Сохранен просвет аорты. **C** – перикард, отделяющий гемоперикард и кровоизлияние в стенку аорты ( $\rightarrow$ ); **D** – гемоперикард (\*). Во время операции было выявлено неполное расслоение с огромной субадвентициальной гематомой.

При неполном РА утолщение аортальной стенки обусловлено субадвентициальной гематомой, в то время как при ИМГА геморрагия происходит в среднюю оболочку (медию). По этой причине у пациентов с ИМГА большую часть времени отмечается уменьшение просвета аорты, что, напротив, не наблюдается при неполном РА (табл. 2). Часто у пациентов с неполным расслоением отмечается наличие периаортальной жидкости (анэхогенное пространство, окружающее проксимальный участок восходящей аорты). Этот признак стоит учитывать при проведении дифференциальной диагностики.

# Паттерны развития

Пациенты с этим типом ОАС имеют высокий риск разрыва аорты ввиду тонкости и ломкости адвентициального слоя и очень высокого аортального давления. В некоторых случаях неполное расслоение прогрессирует в отграниченный разрыв аорты. В этой ситуации очень тонкий адвентициальный слой склонен к разрыву и/или к просачиванию крови, что приводит к тампонаде сердца. Неполное РА может приводить к разрыву наружных слоев аорты. В таких случаях на аутопсии выявляют проникающие разрывы аорты и гемоперикард. Как правило, клинически этот вариант проявляется внезапной смертью. У других пациентов с неполным РА

Таблица 2. Визуализационные характеристики, позволяющие отличить классическое расслоение от ИМГА и неполного расслоения

Критерий	Классическое РА	ИМГА	Неполное РА
Диссекционный лоскут	Да	Нет	Нет
Двойной просвет аорты	Да	Нет	Нет
Входящий разрыв	Да	Нет	Да**
Утолщение стенки аорты	Нет	Да	Да
Уменьшение просвета аорты	Да	Да*	Нет

Примечания: \* — во многих случаях выявляют интимомедиальный разрыв (звездчатый или линейный) или слабовыраженные выпячивания в аорте; \*\* — в некоторых случаях ИМГА не оказывает значительной компрессии и существенно не уменьшает просвет аорты.

встречается выраженная экстравазация крови в медию, а затем отграниченное расслоение может эволюционировать в классическое PA.

# **Терапевтические стратегии в лечении** пациентов с **OAC**

Пациентам с ОАС типа А показано хирургическое лечение в ранние сроки. При ОАС типа В показано консервативное лечение, но лишь в случаях когда патологическое образование находится в стабильном состоянии. В противном случае (нестабильное состояние, прогрессирование по данным серийной визуализации, признаки предстоящего разрыва или ишемии органов-мишеней) показано прямое хирургическое или эндоваскулярное вмешательство (стентирование).

# Выводы

Со времен введения понятия ОАС был сделан невероятный прогресс в диагностике этого состояния. 25 лет назад трети пациентов с РА устанавливали неверный диагноз до момента их смерти. 15 лет назад в 35% случаев пациентам с РА не проводили визуализацию. В настоящее время неинвазивные методы визуализации повсеместно применяются в отделениях неотложной помощи, а более новые КТ, ТЭхоКГ и МРТ позволяют выявлять слабовыраженные формы ОАС. Считается, что качество обследования пациента с ОАС зависит от качества оборудования применяемого для визуализации, и от опыта врача в работе с этим конкретным методом. Эти факторы несомненно

крайне важны, однако успех в этом деле в основном зависит от тщательного, ответственного и всестороннего клинического обследования пациента врачом.

Когда в отделение неотложной помощи попадает пациент с гипертензией в анамнезе и «аортальной болью», измененным артериальным давлением, пульсом и расширением аорты или средостения по данным рентгенографии грудной клетки, то вероятность диагноза ОАС приближается к 80%. Согласно недавним данным, в эру сложного оборудования для визуализации неверный инициальный диагноз, приводящий к неправильному лечению, встречается у 39% пациентов с ОАС. К сожалению, многие пациенты, которым устанавливают неверный диагноз, не получают какой-либо пользы от рентгенографии грудной клетки во время первичной оценки. Мы хотим подчеркнуть необходимость упорядоченного и системного подхода к таким пациентам.

Мы провели обзор широкого спектра состояний, относящихся к острой патологии аорты, сфокусировавшись на отличительных особенностях каждой патологической сущности и обновив данные о признаках, позволяющих установить диагноз. Повышенное внимание к различным морфологическим аспектам этого множества патологических состояний, составляющих ОАС, позволит более точно диагностировать острые заболевания аорты, лучше узнать естественное течение этих состояний и распознать важные прогностические предикторы. Как следствие, мы сможем предложить наиболее адекватное лечение этим пациентам.

Обзор подготовил К. Кремец.

# •дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест•

# Новая жизнь антиоксидантной терапии при инсульте

Группой ученых под руководством Гарольда Шмидта (Maastricht University) и Кристофа Кляйншнитца (University of Würzburg) было доказано, что за смерть нервных клеток после инсульта ответственен определенный фермент. Фермент NOX4 участвует в выработке перекиси водорода. При ингибировании NOX4 новым экспериментальным лекарственным препаратом значительно сокращается повреждение мозга и сохраняется его функция у мышей, даже если препарат применялся через несколько часов после инсульта.

Частота смертности от ишемического инсульта на втором месте во всем мире. На сегодня не существует методов лечения, способных значительно улучшить эффективность терапии ишемического инсульта. При этом, например тромболитическая терапия применима только у 10% пациентов, и это при условии налаженной и эффективной системы оказания помощи таким больным.

Таким образом, существует огромная медицинская потребность в улучшении способов лечения инсульта. Мишенью для лечебного воздействия может служить оксидативный стресс. Однако в ходе клинических испытаний попытки применения антиоксидантов потерпели неудачу.

Результаты проведенного исследования предлагают совершенно новую стратегию, позволяющую подавлять соответствующий источник перекиси водорода и предупреждать ее образование.

Важно, что подавление гена NOX4 у мышей не приводило ни к каким побочным эффектам, и, следовательно, нет оснований ожидать от будущего ингибитора NOX4 каких-либо

очевидных побочных эффектов. Это было продемонстрировано путем детального системного фенотипического анализа группой ученых из крупного специализированного молекулярнобиологического отделения Мюнхенского центра Гельмгольца (Helmholtz Zentrum München), Германия.

Определение NOX4 как фермента, играющего ключевую роль в гибели нервных клеток после инсульта у мышей, на настоящий момент делает его подавление наиболее перспективным терапевтическим подходом к лечению этого смертельного заболевания.

Фармаколог профессор Шмидт считает, что открытие может иметь значение для разработки новых методов лечения и для других нарушений состояния здоровья, при которых перекись водорода или связанные с ней кислородные радикалы, предположительно, играют главную роль и где антиоксидантная терапия и применение витаминов не принесли успеха. Ингибирование самого источника перекиси водорода или кислородных радикалов может представлять собой долгожданное решение многих проблем, возникающих при лечении инфарктов, сердечной недостаточности, рака и других форм дегенерации нервных клеток, таких как болезни Паркинсона и Алыггеймера.

Однако до применения ингибитора NOX4 в клинической практике еще очень далеко. Сначала ученые должны подтвердить результаты на моделях других заболеваний и превратить активный компонент ингибитора в лекарственный препарат.

http://www.uni-wuerzburg.de

# Влияние приема валсартана на риск развития осложнений и смертность больных с недостаточно эффективно леченой артериальной гипертонией и высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: результаты рандомизированного исследования КҮОТО HEART Study

# Предпосылки к проведению исследования

Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) считаются основной причиной смерти [1]. В Японии артериальная гипертония (АГ) относится к наиболее частым причинам развития ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН). Однако распространенность сосудисто-мозговых заболеваний (СМЗ) в Японии выше, чем в западных странах [2]. У японцев по сравнению с лицами европеоидной расы в 2-3 раза выше распространенность инфарктов мозга, которые в большинстве случаев обусловлены развитием лакунарных инсультов вследствие заболевания мелких сосудов, обусловленных АГ [3].

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет важную роль в поддержании уровня артериального давления (АД), а также баланса электролитов и жидкости [4]. Однако хроническая активация РАС обусловливает развитие АГ и поражение органов сердечно-сосудистой системы [5]. В ходе выполнения нескольких исследований оценивали эффективность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Результаты исследования НОРЕ (Heart Outcomes Prevention Evaluation) свидетельствовали о том, что применение препарата этого класса по сравнению с плацебо приводит к статистически значимому снижению смертности, частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ [6]. Данные, полученные в ходе исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction), указывали на то, что терапия, основанная на применении лозартана, более эффективна для снижения риска развития осложнений ССЗ (особенно инсульта) и смертности по сравнению с терапией, основанной на приеме атенолола, несмотря на достижение сходного уровня АД [7]. Результаты нескольких исследований свидетельствовали о том, что применение блокаторов РАС, особенно блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), снижает частоту развития осложнений ССЗ на разных стадиях сердечно-сосудистого континуума [8]. Однако в такие исследования в целом включали лишь небольшое число больных монголоидной расы и, в частности, очень мало японцев.

Частота развития ССЗ в Японии отличается от таковой в западных странах. Так, смертность от ИБС в Японии составляет примерно 30% от таковой в США, но смертность от инсульта почти в 1,5 раза выше, чем в США [9].

Привычки в питании различаются у жителей Японии и западных стран, что отражается в менее высоком индексе массы тела (ИМТ) у японцев [10, 11]. Ранее были опубликованы результаты трех крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших только японцев с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ:

- исследование по сравнительной оценке применения кандесартана и амлодипина у больных с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ (CASE-J [12];  $n=4\,768$ );
- исследование по сравнительной оценке эффективности приема кандесартана и терапии, не включающей БРА, у больных с ИБС (HIJ-CREATE [13]; n = 5 005);
- исследование по оценке эффективности использования валсартана в дополнение к стандартной терапии у больных с ИБС и/или СН (JIKEI-Heart Study [14];  $n=3\ 081$ ).

Ни в ходе исследования CASE-J, ни HIJ-CREATE не удалось выявить преимущества приема кандесартана по сравнению с применением амлодипина или терапии, не основанной на приеме БРА, соответственно. В то же время результаты исследования JIKEI-Heart Study свидетельствовали о статистически значимом снижении частоты развития осложнений ССЗ и смертности за счет использования валсартана. Таким образом, следовало установить, было ли различие в результатах исследований обусловлено различиями в особенностях структуры применяемых БРА или разницей в схемах исследований.

### Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что добавление валсартана к стандартной антигипертензивной терапии приведет к снижению риска развития осложнений ССЗ у больных японцев с недостаточно эффективно леченой АГ.

### Структура исследования

Многоцентровое проспективное открытое РКИ с применением слепого метода при оценке клинических исходов; медиана продолжительности наблюдения — 3,27 года.

В исследование был включен 3 031 больной японец с АГ (мужчины и женщины в возрасте 20 лет и старше), у которых отмечалось недостаточно эффективное снижение уровня АД в течение предшествующих 4 недель. В ходе предварительного обследования (в течение 4 недель) уровень АД измеряли не менее 2 раз каждые 2 недели, и только после этого, в отсутствие достаточного эффекта от применяемой антигипертензивной терапии, рассматривали вопрос о возможности включения больного в исследование. Недостаточно эффективно леченую АГ диагностировали в тех случаях, когда в положении сидя средний уровень систолического АД (САД) был ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. при двух последовательных измерениях, выполненных амбулаторно. В исследование могли быть включены только больные, которые принимали антигипертензивные препараты, не относящиеся к БРА, в течение первых 4 недель наблюдения, в том случае если эффект от такой терапии был недостаточным (т.е. АД было ≥ 140/90 мм рт. ст.). Допускалось участие в исследовании больных с недостаточно эффективно леченой  $A\Gamma$ , если они принимали и $A\Pi\Phi$ , но не допускалось добавление иАПФ к терапии как в группе приема валсартана, так и в группе применения тактики, не включающей использование БРА.

Кроме того, для включения в исследование требовалось, чтобы у больных, кроме недостаточно эффективно леченой АГ, имелась хотя бы одна из форм ИБС (стенокардия или перенесенный ИМ в течение более 6 месяцев до первого предварительного обследования), СМЗ (перенесенный инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения – ПНМК – в течение не менее 6 месяцев до первого предварительного обследования) или стенозирующее заболевание периферических артерий (ранее выполненная операция шунтирования или ангиопластика; наличие язвы/гангрены нижней конечности или перемежающейся хромоты при лодыжечно-плечевом индексе < 0,8) и/или один либо более из следующих факторов риска развития осложнений ССЗ: сахарный диабет (СД) 2-го типа (концентрация глюкозы в плазме крови натощак ≥ 7,0 ммоль/л; уровень глюкозы в крови по данным анализа, выполненного в любое время суток, > 11,0 ммоль/л; уровень гликозилированного гемоглобина (НbА<sub>1с</sub>) ≥ 6,5% или концентрация глюкозы в плазме крови > 11,0 ммоль/л через 2 часа после пероральной нагрузки 75 г глюкозы ПТТГ или применение гипогликемических препаратов); курение; нарушения липидного обмена (концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности – ХС ЛПНП – ≥ 3,6 ммоль/л; концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности — ХС ЛПВП — ≥ 1,04 ммоль/л и/или концентрация триглицеридов (ТГ) в крови ≥ 1,7 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов); ожирение (индекс массы тела [ИМТ] > 25 кг/м²) и/или гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [15]. В исследование не включали больных, которые до включения принимали БРА, а также лиц, у которых по данным анамнеза в течение предшествующих 6 месяцев имелись эпизоды утяжеления СН, нестабильная стенокардия, ИМ, чрескожное вмешательство на коронарных артериях или коронарное шунтирование. Исходные характеристики больных, включенных в исследование, представлены в таблице.

Таблица. Исходные характеристики больных, включенных в исследование\*

Характеристика	Группа валсартана (n = 1 517)	Группа СТ (n = 1 514)		
Возраст, годы	66 (11)	66 (11)		
Мужской пол (п, %)	57	57		
Курение (п, %)	22	22		
Ожирение** (п, %)	39	39		
Наличие в анамнезе определенных заболеваний или факторов риска (п, %)				
ИБС	23	23		
CM3	4	4		
СН	6	7		
СД	26	27		
Дислипидемия	70	71		
ГЛЖ (по данным ЭКГ)	8	9		
САД, мм рт. ст.	157 (14)	157 (14)		
ДАД, мм рт. ст.	88 (11)	88 (11)		
ЧСС, уд./мин	70 (18)	70 (16)		
ФВ ЛЖ, %	63 (10)	63 (9)		
Определенные био	химические пок	азатели		
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42 ± 0,39	1,42 ± 0,39		
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,13 \pm 0,80$	$3,19 \pm 0,80$		
ТГ, ммоль/л	1,66 ± 0,94	1,70 ± 0,95		
Глюкоза натощак, ммоль/л	$6,72 \pm 2,39$	$6,72 \pm 2,39$		
HbA <sub>1c</sub> , %	$6,1 \pm 2,3$	$6,0 \pm 1,3$		
Креатинин, мкмоль/л	76,9 ± 30,9	74,3 ± 33,6		
Натрий, мэкв/л	142,0 ± 2,7	142,0 ± 2,5		
Калий, мэкв/л	4,5 ± 2,2	4,3 ± 2,2		
Применяемая терапия при в	включении в исс	ледование (п, %)		
ΦΠΑΝ	19	20		
Антагонисты кальция	54	55		
Альфа-блокаторы	3	3		
Бета-блокаторы	17	18		
БРА	2	2		
Тиазидные диуретики	3	3		
Другие диуретики	5	6		
Статины	32	33		
Фибраты	2	2		
ПОГГП	14	13		
Антикоагулянты	6	7		
Антиагреганты	26	28		

Примечания: \* — данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, если не указано иначе; \*\* — при ИМТ  $\geq$  25 кг/м²; n — число больных; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ПОГГП — пероральные гипогликемические препараты.

# Вмешательство

Рандомизацию выполняли с применением метода минимизации с учетом 8 факторов (возраста, пола, дислипидемии, СД, курения, ожирения, наличия в анамнезе ИБС и/или СМЗ, застойной СН). Больных распределяли в группу дополнительного приема валсартана (группа валсартана; n = 1 517) или группу изолированного применения стандартной терапии (группа СТ; n = 1 514). В группе валсартана больные начинали прием исследуемого препарата по 80 мг утром, а в отсутствие достижения желаемого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. (у больных СД или заболеваниями почек желаемым считали уровень АД < 130/80 мм рт. ст.) через 4 недели дозу валсартана увеличивали в 2 раза. Через 8 недель при необходимости допускалось добавление к терапии других антигипертензивных препаратов, кроме иАПФ или БРА, с использованием гибкого режима подбора доз. В группе СТ применялись антигипертензивные препараты, за исключением иАПФ и БРА, для достижения желаемого уровня АД. После достижения стабильных доз препаратов больных обследовали 1 раз в 6 месяцев.

### Критерии оценки/клинические исходы

Основные. Частота впервые развившихся и/или утяжеления имевшихся осложнений ССЗ и СМЗ, которые включали: инсульт (госпитализация по поводу инсульта или диагноз инсульта, подтвержденный с помощью компьютерной томографии - КТ - и/или магнитнорезонансной томографии – МРТ); впервые развившееся или повторное ПНМК (госпитализация по поводу ПНМК или диагноз ПНМК, подтвержденный с помощью КТ и/или МРТ; или внезапное развитие неврологической симптоматики, которое продолжалось в течение менее 24 часов в отсутствие в анамнезе указаний на аритмии, которые обусловили развитие эмболий); впервые развившийся или повторный ИМ (госпитализация по поводу ИМ, характерные изменения ЭКГ и повышение в крови уровня биомаркеров повреждения миокарда); впервые развившаяся или утяжеление имевшейся стенокардии (госпитализация по поводу стенокардии или диагноз стенокардии, подтвержденный как изменениями ЭКГ, сопровождающимися болями в грудной клетке, так и результатами ангиографии коронарных артерий, при которой отмечается сужение сосуда более чем на 75% от диаметра просвета в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов/Американской коллегии кардиологов); впервые развившаяся или утяжеление имевшейся СН (госпитализация по поводу СН и наличие симптомов СН в сочетании с признаками нарушения функции левого желудочка по данным ЭхоКГ в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов/Американской коллегии кардиологов); расслаивающая аневризма аорты (госпитализация по поводу расслаивающей аневризмы аорты или диагноз расслаивающей аневризмы аорты, установленный на основании результатов применения методов визуализации); обструкции артерий нижних конечностей; развитие острого тромбоза; необходимость в применении диализа; увеличение в 2 раза концентрации креатинина в крови. При анализе основного показателя учитывали первое из развившихся у больного осложнения.

Дополнительные. Общая смертность; частота ухудшения функции сердца; частота впервые развившихся аритмий или утяжеления имевшихся; частота впервые развившегося СД или утяжеления имевшегося либо нарушения толерантности к глюкозе; частота недостаточно леченой АГ. При анализе дополнительных показателей учитывали только первое из развившихся неблагоприятных клинических исходов; если у одного больного после первого такого исхода развивались другие, их не учитывали при анализе дополнительного показателя. Анализ показателей выполняли в отсутствие информации о типе применяемой терапии.

# Методы статистического анализа

Все виды статистического анализа выполняли, исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение. Уровень АД, достигнутый в ходе выполнения исследования, анализировали с помощью дисперсионного анализа с использованием критерия Левене. Для оценки частоты развития неблагоприятных клинических исходов в ходе выполнения исследования применяли кривые Каплана-Мейера. Анализ частоты развития таких исходов выполняли с учетом таких факторов, как пол, возраст, наличие СД, курение, дислипидемия и сопутствующая антигипертензивная терапия. Сравнение частоты развития неблагоприятных исходов между группами выполняли с помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Для оценки различий между группами по основному показателю рассчитывали 95% ДИ, а статистически значимыми считали различия при р < 0,05. Для оценки статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий χ<sup>2</sup> или точный критерий Фишера, а для сравнения количественных данных использовали t-критерий или дисперсионный анализ.

# Результаты исследования

В таблице представлены исходные характеристики больных, включенных в исследование. В него были включены только японцы. Отсутствовали статистически значимые различия между группами по исходным характеристикам. Данные о больных, которые не наблюдались до конца исследования, были включены в окончательный анализ как незавершенные наблюдения; при этом использовали данные, полученные в день смерти больного или при последнем контакте с ним. Медиана продолжительности наблюдения достигала 3,27 года (25-75-й процентиль продолжительности наблюдения 1,96-4,08 года).

Общий объем наблюдения составил 8 864 человеко-лет (в группе валсартана и группе СТ 4 448 и 4 416 человеко-лет соответственно). После подписания информированного согласия 17 (0,56%) больных отказались от участия в исследовании, а с 17 (0,56%) в ходе выполнения исследования был потерян контакт. Исходный уровень АД в обеих группах в среднем достигал 157/88 мм рт. ст., а в конце исследования в обеих группах АД снижалось в среднем до 133/76 мм рт. ст. В обеих группах АД снижалось в среднем на 24/12 мм рт. ст. и по данным анализа с использованием критерия Левене.

При включении в исследование антагонисты кальция, и АПФ, β-блокаторы, диуретики и статины принимали

54-55, 19-20, 17-18, 8-9 и 32-33% больных соответственно. В целом дислипидемия отмечалась у 70,7% больных, из которых 46,4% принимали статины, а 49,5% — не применяли гиполипидемическую терапию при использовании диетотерапии. Таким образом, в целом частота применения статинов была низкой и достигала 32,7%.

Среди больных с дислипидемией высокий уровень ТГ в крови отмечался у 48%, что могло служить объяснением высокой частоты изолированного применения диетотерапии в отсутствие приема статинов.

В течение первых 12 месяцев наблюдения отмечалось эффективное снижение АД в обеих группах. Для достижения желаемого уровня АД в течение 12 месяцев наблюдения частота приема антагонистов кальция увеличивалась на 8% (с 55 до 63%), а  $\beta$ -блокаторов — на 3% (с 18 до 21%). Препараты, относящиеся к этим двум классам, были наиболее часто добавляемыми антигипертензивными средствами в группе СТ. Причем отсутствовали статистически значимые изменения по частоте приема антигипертензивных препаратов, относящихся к другим классам, включая β-блокаторы (3 и 3% больных), антиальдостероновые средства (2 и 2% больных), тиазидные (3 и 2% больных) и другие диуретики (6 и 6% больных). В группе валсартана отсутствовало статистически значимое увеличение числа применяемых дополнительно антигипертензивных препаратов. Возможно, причина этого заключалась в том, что добавление к терапии валсартана оказалось достаточным для эффективного снижения АД в течение первых 12 месяцев лечения. Не принимали антигипертензивные препараты до включения в исследование (использовали диетотерапию и ограничивали употребление поваренной соли в течение более 4 недель) 968 больных: в группе валсартана и группе СТ 476 и 492 больных соответственно. При включении в исследование среднее число применяемых антигипертензивных препаратов в каждой группе достигало 1,02. Сочетанная терапия при включении больных в исследование в большинстве случаев включала антагонист кальция и иАПФ или антагонист кальция и β-блокатор; частота применения такой комбинированной терапии была сходной в обеих группах. В конце исследования отсутствовали статистически значимые различия между группами по биохимическим показателям.

В группе валсартана по сравнению с группой СТ основной показатель оказался статистически значимо ниже, чем в группе СТ (у 5,5 и 10,2% больных соответственно; отношение риска (ОР) 0,55 при 95% ДИ 0,42-0,72; p=0,00001).

Различие между группами по основному показателю было обусловлено, главным образом, снижением частоты развития инсульта и ПНМК, а также стенокардии; у 25 больных в группе валсартана развился инсульт или ПНМК (у 19 и 6 пациентов соответственно), в то время как в группе СТ такие исходы отмечались у 46 больных (инсульт и ПНМК у 42 и 4 пациентов соответственно; ОР 0,55 при 95% ДИ 0,34-0,89; p = 0,01488). В группе валсартана и группе СТ стенокардия развилась у 22 и 44 больных соответственно (ОР 0,51 при 95% ДИ 0,31-0,86; p = 0,01058). После исключения из анализа клинических исходов, включенных в основной показатель, которые

развились в течение первых 6 месяцев наблюдения (в группе валсартана и группе CT-в 24 и 39 случаях соответственно), такие исходы в группе валсартана и группе СТ регистрировались в 59 и 116 случаях соответственно. Результаты вторичного анализа с включением только исходов, развившихся после первых 6 месяцев наблюдения, в целом не изменили результаты анализа, выполненного с использованием всех данных. Пол больных статистически значимо не влиял на частоту развития неблагоприятных клинических исходов (р = 0,687 для взаимодействия). Отношение риска развития исходов, включенных в основной показатель, по данным раздельного анализа данных мужчин и женщин, достигало 0,57 (при 95% ДИ 0,41-0,80; p = 0,0001) у мужчин и 0.51 (при 95% ДИ 0.34-0.79; р = 0.0002) у женщин. Частота впервые развившегося СД оказалась статистически значимо меньше в группе валсартана по сравнению с таковой в группе СТ (СД развился у 58 и 86 больных соответственно; р = 0,0282). Частота развития побочных эффектов статистически значимо не различалась между группами.

# Выводы

Добавление валсартана к лечению больных японцев с АГ и высоким риском развития осложнений для более эффективного снижения АД сопровождается снижением риска развития осложнений ССЗ по сравнению с использованием СТ, не включающей применение БРА. Такие результаты не могут быть полностью объяснены различиями в уровне АД.

# Комментарий

Результаты исследования KYOTO HEART Study свидетельствуют о том, что добавление валсартана к стандартному лечению японцев с АГ и высоким риском развития осложнений приводит к снижению комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ.

Основное действие валсартана проявлялось в снижении риска развития инсульта и стенокардии. Такое выраженное преимущество приема валсартана проявлялось, несмотря на непродолжительный период наблюдения, медиана которого достигала лишь 3,27 года, и при сходном снижении АД в группе валсартана и группе СТ, не включавшей использование БРА. Следует отметить, что в целом частота развития осложнений ССЗ в группе валсартана и группе СТ, достигшая 5,5 и 10,2% соответственно, оказалась ниже предполагаемой (12% в течение 3 лет наблюдения).

Однако статистическая мощность исследования для выявления различий между группами по основному показателю, составившая 92%, превышала предполагаемую мощность 80%.

Распространенность СМЗ в Японии выше, чем в западных странах [9]. Частота развития внутричерепных кровоизлияний у японцев в 2-3 раза выше, чем у лиц европеоидной расы, проживающих в западных странах, а инфаркты мозга в основном обусловлены развитием лакунарных ишемических инсультов вследствие заболевания мелких сосудов за счет АГ [3]. К сожалению, больных монголоидной расы недостаточно часто включают к клинические исследования по оценке эффективности

вмешательств для лечения ССЗ, в том числе в РКИ БРА. В частности, менее 3,5% больных монголоидной расы были включены в исследование Val-HeFT [16], VALUE [17] и LIFE [7], а японцев вообще не включали в эти РКИ. Следует еще раз отметить, что до последнего времени имелись результаты трех крупных открытых исследований, выполненных в Японии и включавших больных с АГ и высоким риском развития осложнений:

- исследования по сравнительной оценке применения кандесартана и амлодипина у больных с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ (CASE-J; n = 4768) [12];
- исследования по сравнительной оценке эффективности приема кандесартана и применения терапии, не включающей БРА, у больных ИБС (HIJ-CREATE; n = 5005) [13];
- исследования по оценке эффективности использования валсартана в дополнение к стандартной терапии у больных ИБС и/или с CH (JIKEI-Heart Study; n = 3 081) [14].

Данные, полученные как в ходе выполнения исследования CASE-J, так и HIJ-CREATE [13], не позволил констатировать преимущества применения кандесартана ни по сравнению с приемом амлодипина, ни по сравнению со стандартной терапией, не включавшей БРА, для снижения риска развития осложнений ССЗ. В то же время применение валсартана в ходе выполнения исследования JIKEI-Heart Study приводило к статистически значимому снижению смертности от осложнений ССЗ и частоты развития осложнений ССЗ [14]. Результаты исследования JIKEI-Heart Study в целом совпадают с результатами исследования KYOTO HEART Study, в котором проверялась гипотеза об эффективности добавления валсартана к СТ у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ.

Следует отметить, что в ходе выполнения обоих исследований отмечалось существенное снижение риска развития стенокардии за счет приема валсартана в отсутствие влияния на риск развития ИМ. Во всех случаях диагноз стенокардии подтверждался как изменениями ЭКГ, совпадающими с развитием болей в грудной клетке, так и результатами ангиографии коронарных артерий, при которой должен был отмечаться стеноз сосуда более чем на 75% от диаметра просвета. Следует однако отметить, что при использовании валсартана по сравнению с СТ отмечалась тенденция к уменьшению риска развития ИМ. Во всех случаях развития стенокардии диагноз устанавливался кардиологом, и лечение проводилось в соответствующих стационарах. Такой подход, по мнению авторов, позволял диагностировать стенокардию на ранних стадиях заболевания, что и могло обусловливать низкую частоту развития ИМ.

Авторы предположили, что РАС может играть большую роль в развитии стенокардии, а не ИМ, при котором могут играть основную роль другие факторы, влияющее на разрыв атеросклеротической бляшки и развитие тромбоза. Поскольку селективность действия на рецепторы ангиотензина II 1-го типа у валсартана выше, чем у других БРА, [18], возможно, что при его использовании в большей степени выражено защитное действие на сосуды активации рецепторов ангиотензина II 2-го типа, которое опосредуется за счет механизмов, связанных также с действием оксида азота (NO) [19]. Действительно, имеются данные об экспрессии рецепторов ангиотензина II 2-го типа в участках атеросклеротического поражения сосудов [20], а также о том, что применение валсартана эффективно предупреждает утолщение стенки артерии и развитие периваскулярного фиброза [21]. Таким образом, вместе с данными, полученными в ходе ранее выполненных исследований, результаты исследования KYOTO HEART Study, по мнению авторов, позволяют предположить, что снижение риска развития стенокардии за счет применения валсартана могло быть обусловлено особенностями его фармакологических характеристик, которые могут иметь особенно большое значение у больных с АГ и атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Статистически значимое снижение риска развития инсульта в ходе выполнения исследования КУОТО HEART Study совпадает с результатами исследования JIKEI-Heart Study [14]. Хотя комбинированный показатель частоты развития инсульта включал частоту развития как инсульта, так и ПНМК, все случаи инсульта подтверждались данными о госпитализации по поводу инсульта и результатами КТ и/или МРТ, а для подтверждения ПНМК требовались данные о госпитализации по поводу ПНМК, результаты КТ и/или МРТ, а также указание на внезапное развитие неврологической симптоматики, которое сохранялось в течение менее 24 часов. Частота развития ПНМК в ходе выполнения исследования KYOTO HEART Study была очень низкой (в группе валсартана и группе СТ ПНМК развилось у 6 и 4 больных соответственно, в отличие от инсульта, который развился у 19 и 42 больных), что совпадает с результатами исследования JIKEI-Heart Study. Следует отметить, что проведение дифференциального диагноза между инсультом и ПНМК обеспечивало низкую вероятность того, чтобы ПНМК ошибочно трактовалось как инсульт.

Средняя доза валсартана в исследовании КУОТО HEART Study, равная 88 мг, может казаться низкой, но результаты ранее выполненных исследований, включавших японцев, свидетельствовали о том, что применение валсартана по 80 мг вызывает такое же антигипертензивное действие, как и прием нифедипина по 20 мг [22] и амлодипина по 5 мг [23]. Следует также отметить, что дозы всех применяемых антигипертензивных препаратов, включая валсартан, соответствовали рекомендациям Японского общества специалистов по АГ [24].

Результаты исследований CASE-J и HIJ-CREATE свидетельствовали о снижении частоты развития новых случаев СД соответственно при использовании терапии, основанной на приеме кандесартана, по сравнению с терапией, основанной на приеме амлодипина, у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ [12], или по сравнению с лечением, не включавшим БРА, у больных ИБС [13]. Однако ни в одном из этих исследований не отмечено преимуществ применения кандесартана по сравнению с контрольным вмешательством для снижения риска развития осложнений ССЗ. Результаты исследования VALUE также свидетельствовали о том, что прием валсартана приводит к статистически значимому снижению частоты развития новых случаев СД у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ (n = 15 313) [17]. Данные, полученные в ходе исследования KYOTO HEART Study, подтверждают возможность снижения риска развития

новых случаев СД за счет применения валсартана. В целом, такие результаты позволяют предположить обоснованность учета противодиабетического действия БРА при лечении больных с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ.

Следует отметить, что до конца исследования наблюдались почти все больные, включенные в исследование (отказались от продолжения участия 0.56% больных и лишь с 0.56% пациентов был потерян контакт).

Таким образом, результаты выполнения КҮОТО HEART Study подтвердили данные о том, что применение БРА валсартана снижает риск развития осложнений ССЗ у больных японцев с АГ и высоким риском развития таких осложнений, и в особенности приводит к выраженному снижению риска развития инсульта и стенокардии. Такие данные представляются важными в целом для лиц монголоидной расы, которые имеют сходную с японцами генетическую предрасположенность к развитию осложнений ССЗ и СМЗ, а также сходный с японцами образ жизни.

Следует отметить, что исследование KYOTO HEART Study не лишено ряда недостатков. Считается, что выполнение открытого РКИ с применением слепого метода при оценке клинических исходов с экономической точки зрения представляет приемлемую альтернативу классическим двойным слепым исследованиям, а также может иметь преимущества, обусловленные большим сходством с реальной клинической практикой и более высокой степенью соблюдения предписанного режима терапии, но без потери ценной информации о частоте развития неблагоприятных клинических исходов, которую в ходе выполнения исследования получают с использованием слепого метода [25]. Тем не менее, использование такого протокола не исключает возникновения систематических ошибок, связанных с сообщениями о развитии неблагоприятных клинических исходов, особенно для таких менее определенных, как стенокардия и ПНМК [26]. В ходе выполнения исследования KYOTO HEART Study поражения коронарных артерий подтверждали результатами ангиографии, а случаи инсульта и ПНМК – данными, полученными с помощью КТ и/или МРТ. Причем исследователи не знали, какие критерии использовали члены комитета по подтверждению клинических исходов при рассмотрении случаев развитии стенокардии или ПНМК. Действительно, из 558 сообщений о предполагаемых клинических исходах только 238 (42,7%) были подтверждены членами комитета как исходы, включенные в основной показатель.

Такая тактика, по мнению авторов, уменьшала вероятность того, что различия между группами по изучаемым показателям были обусловлены систематической ошибкой. В то же время авторы считают, что применяемый протокол мог приближать условия выполнения исследования к реальной клинической практике.

# Литература

- 1. Bonow R.O., Smaha L.A., Smith S.C. et al. World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic // Circulation 2002; 106: 1602-1605.
- 2. Kubo M., Kiyohara Y., Kato I., Tanizaki et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular diseases in a

Japanese community: the Hisayama study // Stroke 2003; 34: 2349-2354.

- 3. Tanizaki Y., Kiyohara Y., Kato I. et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study // Stroke 2000: 31: 2616-2622.
- 4. Brown N.J, Vaughan D.E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors // Circulation 1998; 97: 1411-1420.
- 5. Hollenberg N.K. European Society of Cardiology: angiotensin II antagonists in hypertension and beyond. Angiotensin II antagonists: why is there so much excitement? // Am J Manag Care 1998; 4 (Suppl. 7): S384-S387.
- 6. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // N Engl J Med 2000; 342: 145-153.
- 7. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. For the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet 2002; 359: 995-1003.
- 8. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II:
- 9. World Health Organization. Death and DAILY estimates for 2002 by cause for WHO member states: burden of disease statistics. http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls (December 2004).
- 10. Miyazaki T., Hirata M., Moriyama K. et al. Metabolic syndrome in Japan diagnosed with visceral fat measurement by computed tomography // Proc Jpn Acad Ser 2005; 81: 471-479.
- 11. Calle E., Thun M., Petrelli J. et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults // N Eng J Med 1999; 341: 1097-1105.
- 12. Ogihara T., Nakao K., Fukui T. et al. For the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial Group. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial // Hypertension 2008; 51: 393-398.
- 13. Kasanuki H., Hagiwara N., Hosoda S. et al. and for the HIJ-CREATE Investigators. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE) // Eur Heart J 2009; 30: 1203-1212.
- 14. Mochizuki S., Dahlof B., Shimizu M. et al. For the Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study) // Lancet 2007; 369: 1431-1439.
- 15. J.R. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: the Framingham Study // Ann Intern Med 1970: 72: 813-822.
- 16. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // N Engl J Med 2001:345:1667-1675.
- 17. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // Lancet 2004; 363: 2022-2031.
- 18. Siragy H.M. Angiotensin receptor blockers: how important is selectivity? // Am J Hypertens 2002; 15: 1006-1014.
- 19. Tsutsumi Y., Matsubara H., Masaki H. et al. Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation // J Clin Invest 1999; 104: 1013-1014.
- 20. Daugherty A., Rateri D.L., Lu H. et al. Hypercholesterolemia Stimulates Angiotensin Peptide Synthesis and Contributes to Atherosclerosis Through the AT1A Receptor // Circulation 2004; 110: 3849-3857.
- 21. Wu L., Iwai M., Nakagami H. et al. Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling in angiotensin II type 2 receptor null mice// Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 49-54.

Полный список литературы, включающий 26 пунктов, находится в редакции.

Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале «Доказательная кардиология»,  $\mathcal{N}_2$  1, 2010, с. 29-35.

\*\*\*

О.В. Сайко, С.М. Стаднік, Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

# Ефективність нейрометаболічного протектора цитофлавіну при інфарктах мозку у вертебробазилярному басейні

гідно з епідеміологічними даними, мозковий інсульт посідає провідне місце в структурі захворюваності та смертності у світі. За оцінками експертів, щорічно інсульт виникає у 10 млн людей. Показник смертності від мозкового інсульту в Україні є досить високим: 93,1 випадків на 100 тис. населення [4, 5, 7].

Абсолютну більшість гострих порушень мозкового кровообігу (70-80% в Україні) складають ішемічні інсульти. Частота інфарктів у вертебробазилярній системі посідає друге місце (20%) після інфаркту в басейні середньої мозкової артерії (СМА) [4-7], що становить 10-14% у структурі всіх ішемічних інсультів [6, 11-13, 15].

Як відомо, вертебробазилярна судинна система (рис. 1) утворюється великими артеріями – хребтовими та основною в екстра- та інтракраніальному відділах та їх гілками - короткими або круговими та довгими огинаючими артеріями, а також дрібними,

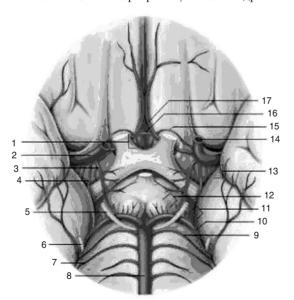


Рис. 1. Вертебробазилярна судинна система

Примітки: 1 – передньо-медіальна група; 2 – СМА; 3 – задня сполучна артерія; 4 – передня ворсиста артерія; 5 – окоруховий нерв (III); 6 - блоковий нерв (IV); 7 - артерії моста; 8 - базилярна артерія; 9 - передня мозкова артерія; 10 - передня сполучна артерія; 11 - середня стріарна артерія (артерія смугастого тіла); 12 - внутрішня сонна артерія; 13 – бокова (латеральна) стріарна група; 14 – задньосерединна група; 15 – задньо-бокова група; 16 – ЗМА; 17 – верхня мозочкова артерія.

глибокими перфоративними, які беруть початок від задньої мозкової артерії (ЗМА) [4, 6, 7].

Згідно з даними Caplan, Tetenborn (1992), 43% інфарктів у вертебробазилярному басейні (ВББ) виникають внаслідок оклюзії великих артерій голови (хребтових та основної), 20% — артеріо-артеріальної емболії, 19% кардіогенної емболії та у 18% випадків спостерігається ураження дрібних і глибоких перфоративних артерій.

Згідно з даними реєстру задньоциркулярних ішемічних інсультів медичного центру Нової Англії (США), летальність від інфарктів мозку у ВББ складає 3,6% протягом 70 днів, а предикторами несприятливого прогнозу були оклюзія базилярної артерії, емболічний механізм та множинні вогнища у ВББ [13, 15].

Алгоритм лікування гострого мозкового інсульту, незалежно від басейну дисциркуляції (каротидний чи вертебробазилярний), в основному ідентичний:

- корекція та стабілізація життєво важливих функцій;
- специфічна терапія:
  - реканалізація оклюзуючої судини;
- профілактика механізмів, що призводять до нейрональної смерті в зоні ішемії головного мозку (нейропротекція);
  - профілактика ускладнень та їх лікування.

Формування інфаркту мозку реалізується двома основними шляхами: некротична загибель нейронів та апоптоз [3, 9]. Розглядаючи ішемічний процес як універсальний механізм загибелі клітин, можна припустити, що процес програмованої загибелі нейронів відіграє провідну роль у регуляції клітинного гомеостазу зрілої мозкової тканини [3, 9]. Тому провідним чинником збереження нейрогліальних структур в умовах ішемії та гіпоксії є підтримка адекватної перфузії мозку, корекція водно-електролітного балансу, реологічних та коагуляційних властивостей крові, оксигенації та створення умов активізації утилізації кисню та глюкози. Дотримання цих положень вважається дійсною нейропротекцією [2, 3, 9, 14].

Таким чином, нейропротектори – це препарати, які впливають на процеси метаболізму та знижують інтенсивність патохімічних реакцій гіпоксії, перешкоджають пошкодженню клітинних мембран, дегенерації та загибелі клітин.

В Російській Федерації синтезований комплексний антиоксидант з нейрометаболічним типом дії, що отримав торгову назву «Цитофлавін» [1, 10]. Цей препарат — збалансований комплекс із двох метаболітів (янтарна кислота, рибоксин) і двох коферментів-вітамінів — нікотинаміду (вітамін PP) та рибофлавіну мононуклеотиду (вітамін  $B_2$ ).

Цитофлавін має антигіпоксичну та антиоксидантну дію. Здійснює позитивний ефект на процеси енергоутворення в клітинах, зменшуючи продукцію вільних радикалів та відновлюючи активність ферментів антиоксидантного захисту. Так, у біофармацевтичних дослідженнях встановлено, що цитофлавін покращує окисний метаболізм в умовах ішемії, попереджаючи різке зниження рівня аденозинтрифосфату (АТФ), стимулює активність аденілатциклази, що дозволяє здійснювати анаеробний метаболізм глюкози без утворення лактату. Препарат активізує внутрішньоклітинний синтез нуклеїнових кислот, зберігаючи апарат рибосом, ферментативні процеси циклу Кребса, сприяє утилізації глюкози, синтезу та внутрішньоклітинному накопиченню АТФ та інших макроергів; володіє антигіпоксичними властивостями, покращує оксигенацію крові, обмежує зону ішемічного пошкодження та стимулює репаративні процеси [1, 10].

Мета дослідження — вивчити ефективність цитофлавіну на госпітальному етапі у пацієнтів з ішемічним інсультом у ВББ з метою ранньої нейропротекції.

# Матеріал і методи дослідження

В умовах відділення ангіоневрології клініки нейрохірургії та неврології Військово-медичного клінічного центру Західного регіону з жовтня 2007 р. по лютий 2010 р. обстежено 91 хворого з інфарктом мозку у ВББ. Розподіл хворих за віком та статтю представлений в таблиці 1. Померло 7 (7,7%) хворих, з них в першу добу — 2 (28,6%). Серед померлих усі чоловіки.

Всього 84 хворих; чоловіків — 57 (67,9%), жінок — 27 (32,1%). Середній вік чоловіків склав 65  $\pm$  8,2 року, жінок — 63  $\pm$  7,8.

Для досягнення поставленої мети ми провели детальне клініко-неврологічне дослідження. При госпіталізації хворого в приймальне відділення було здійснено обстеження, що включало огляд ургентного невролога, терапевта, проведення електрокардіограми (ЕКГ), рентгенографії легень, загального аналізу крові та крові на цукор.

Наступним етапом було КТ-дослідження головного мозку (за потреби КТ-контроль проводився у відділенні реанімації та інтенсивної терапії [ВРІТ] чи у ангіоневрологічному відділенні). КТ головного мозку проводили на апараті «Asteion-4 мод.», модель TSX-021В (Японія).

У ВРІТ клініки нейрохірургії та неврології розпочиналася інтенсивна терапія, подальше поглиблене обстеження та огляд необхідних спеціалістів. Об'єктивізацію стану в гострому періоді проводили за шкалою

Таблиця 1. Розподіл хворих за віком та статтю

Група	< 40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90
Чоловіки	4 (4,4%)	3 (3,3%)	15 (16,5%)	17 (18,7%)	13 (14,3%)	5 (5,5%)
Жінки	-	7 (7,7%)	5 (5,5%)	8 (8,8%)	5 (5,5%)	2 (2,2%)

NIHSS. Для встановлення провідного патогенетичного фактору розвитку інсульту використовували: моніторування артеріального тиску, ЕКГ, показники гемоглобіну та гематокриту. Оцінка системи гомеостазу включала визначення в крові концентрації фібриногену, протромбінового індексу. Також визначали холестерин (ХС) та тригліцериди (ТГ). Після стабілізації стану виконували ехокардіографію (ЕхоКГ), ультразвукову доплерографію (УЗДГ) магістральних артерій голови (МАГ), флюорографію С1-С7.

# Результати дослідження та їх обговорення

Основними симптомами у хворих з ураженням вертебробазилярної системи були наступні:

- асиметрія та гіпестезія обличчя;
- зниження больової та температурної чутливості контрлатерально:
  - синдром Горнера з боку вогнища;
- горизонтальний ністагм з ротаторним компонентом направлений в бік ішемії;
  - бульбарний симптомокомплекс;
  - парез кінцівок контрлатерально;
  - атактичні розлади.

Серед усіх обстежених цитофлавін отримував 61 (67%) хворий. Розподіл хворих, які отримували цитофлавін, за статтю та віком представлений у таблиці 2. Контрольну групу склали 29 хворих, яким цитофлавін не був призначений.

Основну групу склали 55 хворих: 37 (67,3%) чоловіків та 18 (32,7%) жінок, контрольну — 29: 20 (68,9%) чоловіків та 9 (31,1%) жінок. У двох хворих основної групи ішемічний інсульт був повторним (другим).

У померлих хворих основними причинами смерті був набряк головного мозку, тромбоемболія легеневої артерії. У першому випадку — масивний тотальний набряк легень, у другому — поєднання двох інсультів: у басейні СМА та у ВББ і як наслідок — прогресуючий набрякнабухання головного мозку з дислокацією стовбурових структур.

Ми проаналізували фактори ризику (табл. 3) виникнення ішемічного інсульту в основній групі хворих, декомпенсація яких призвела до гострого порушення мозкового кровообігу.

При аналізі факторів ризику у хворих чоловіків та жінок встановлено, що провідним серед них однаковою мірою було поєднання ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії ( $A\Gamma$ ). На другому місці — поєднання  $A\Gamma$ ,

Таблиця 2. Розподіл хворих, які отримували цитофлавін, за статтю та віком

Хворі, які отримували цитофлавін (сер. л/день)	< 40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90
Чоловіки	2 (19,5%)	2 (16,5%)	10 (15,8%)	11 (21,8%)	9 (17,2%)	3 (20,7%)
Жінки	-	5 (21,8%)	4 (19,3%)	5 (15,6%)	2 (9,5%)	2 (12,5%)
Контрольна гру	упа (сер. л	і/день)				
чоловіки	2 (14%)	1 (15%)	5 (10,8%)	6 (19,5%)	4 (14,8%)	2 (18,5%)
жінки	-	2 (7%)	1 (25%)	3 (14,3%)	3 (15%)	-

Таблиця 3. Розподіл хворих обох груп за факторами ризику

Фактори ризику	Чоловіки	Жінки
Артеріальна гіпертензія	27 (29,7%)	16 (17,6%)
Цукровий діабет	9 (9,9%)	4 (4,4%)
Ішемічна хвороба серця	27 (29,7%)	1 (1,1%)
Миготлива аритмія	4 (4,4%)	2 (2,2%)
Перенесений інфаркт міокарда	2 (2,2%)	
Ожиріння	2 (2,2%)	2 (2,2%)
Перенесений інсульт	2 (2,2%)	-
Ураження МАГ	2 (2,2%)	3 (3,3%)
Шийний остеохондроз	10 (10,9%)	6 (6,6%)
Анемія	1 (1,1%)	1 (1,1%)
Гепатит	1 (1,1%)	-
Гострий інфаркт міокарда	1 (1,1%)	-
Хвороба нирок	2 (2,2%)	-
Захворювання щитовидної залози	-	1 (1,1%)

ішемічної хвороби та цукрового діабету. На третьому — ішемічний інсульт та інфаркт міокарда в анамнезі.

За шкалою NIHSS (табл. 4, 5) оцінювали як вогнищеві неврологічні розлади, так і загальномозкові симптоми різного ступеню виразності, включаючи зміну свідомості (оглушення, сопор, кома).

Протягом першої доби стан пацієнтів оцінювали за допомогою шкали ком Глазго (табл. 6).

У хворих чоловіків частіше спостерігалися парези кінцівок, бульбарні розлади та ністагм (табл. 7).

Результати КТ-дослідження головного мозку представлені в таблиці 8 та на рисунках 2, 3.

Таблиця 4. Дані дослідження хворих за шкалою NIHSS на 1-у добу захворювання

Кількість балів за шкалою NIHSS	Чоловіки	Жінки
1-7	22 (38,6%)	13 (48,1%)
8-12	18 (31,6%)	10 (37%)
13-20	9 (15,8%)	3 (11,1%)
21-27	8 (14%)	1 (3,7%)

Таблиця 5. Дані дослідження хворих за шкалою NIHSS на 10-у добу захворювання

Кількість балів за шкалою NIHSS	Чоловіки	Жінки
1-7	32 (56,1%)	18 (66,7%)
8-12	15 (26,3%)	8 (29,6%)
13-20	8 (14%)	1 (3,7%)
21-27	2 (3,5 %)	-

Таблиця 6. Дані дослідження хворих за шкалою ком Глазго

Рівень свідомості за шкалою ком Глазго	Чоловіки	Жінки
Ясна – 15 балів	23 (40,4%)	12 (44,4%)
Оглушення – 13-14 балів	19 (33,3%)	10 (37%)
Сопор – 9-12 балів	10 (17,5%)	3 (11,1%)
Кома – 4-8 балів	5 (8,8%)	2 (7,4%)

Таблиця 7. Розподіл хворих залежно від неврологічного дефіциту

Показники	Чоловіки	Жінки
Окулорухові порушення	3 (5,3%)	2 (7,4%)
Парез погляду	3 (5,3%)	2 (7,4%)
Порушення функції тазових органів	1 (1,8%)	-
Бульбарні розлади	14 (24,6%)	9 (33,3%)
Вестибулярні розлади	8 (14%)	11 (40,7%)
Парези кінцівок	20 (35%)	11 (40,7%)
Ністагм	16 (28%)	13 (48,1%)

Таблиця 8. Розподіл за даними КТ-дослідження головного мозку

Показники	Чоловіки	Жінки
Не виявлено змін	3 (5,3%)	4 (14,8%)
Ознаки енцефалопатії	11 (19,3%)	11 (40,7%)
Гіподенсивні ділянки ішемії	10 (17,6%)	2 (7,4%)

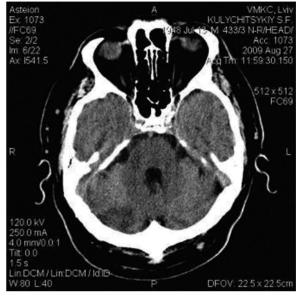


Рис. 2. КТ хворого К. з ішемічним інсультом у ВББ (до лікування цитофлавіном)

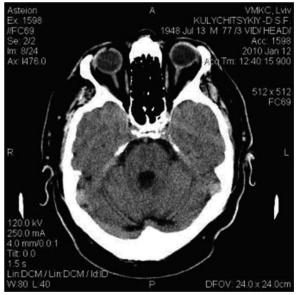


Рис. 3. КТ хворого К. з ішемічним інсультом у ВББ (після лікування цитофлавіном)

Дані таблиці 9 свідчать про те, що у хворих чоловіків частіше спостерігалися ураження МАГ, а саме: атеросклеротичне ураження сонних артерій, екстравазальна компресія хребтових артерій та патологічна звивистість з гемодинамічно значущими порушеннями кровотоку.

Наявність цукрового діабету у 12 хворих (13,2%): 9 (75%) — у чоловіків, 4 (25%) — у жінок.

При аналізі рівня глюкози крові, XC та ТГ (табл. 10) не було виявлено статистично значущої різниці показників в обох групах.

Кореляційний аналіз показав залежність між такими показниками, як рівень креатиніну і сечовини (табл. 11)

Таблиця 9. Розподіл за даними УЗДГ-дослідження МАГ

Показники	Чоловіки	Жінки
Атеросклеротичне ураження сонних артерій	12 (21%)	3 (11,1%)
Патологічна звивистість BCA з гемодинамічно значущими порушеннями кровотоку	7 (12,3%)	4 (14,8%)
Патологічна звивистість ВСА з гемодинамічно незначущими порушеннями	3 (5,3%)	3 (11,1%)
Атеросклеротичне ураження хребтових артерій	2 (3,5%)	1 (3,7%)
Екстравазальна компресія хребтових артерій	11 (19,3%)	4 (14,8%)
Норма	1 (1,8%)	1 (3,7%)

Таблиця 10. Розподіл хворих обох груп за порушенням ліпідного обміну

Показники	Чоловіки	Жінки
Підвищення рівня XC	8 (14%)	6 (22,2%)
Підвищення рівня ТГ	5 (8,8%)	5 (18,5%)
Поєднане підвищення ХС та ТГ	5 (8,8%)	3 (11,1%)

Таблиця 11. Розподіл хворих обох груп за маркерами метаболічного дисбалансу

Показники	Чоловіки	Жінки
Підвищення рівня креатиніну	19 (33,3%)	6 (22,2%)
Підвищення рівня сечовини	14 (24,6%)	4 (14,8%)
Поєднане підвищення креатиніну та сечовини	5 (8,8%)	3 (11,1%)

з локалізацією інфаркту мозку в мозочку та стовбурі у чоловіків. У чоловіків маркери метаболічного дисбалансу переважали в 3, а то й у 4 рази, ніж у жінок.

Корекція маркерів метаболічного дисбалансу та глюкози, що наявні в перші години інсульту, тобто в період терапевтичного вікна, показує доцільність проведення антиоксидантної терапії (цитофлавіном) в гострому періоді ішемії мозку.

# Висновки

Враховуючи склад цитофлавіну, його комплексну дію та застосування при гострому вертебробазилярному інсульті в першу добу від початку захворювання при внутрішньовенній крапельній інфузії препарату 2 рази на добу по 10 мл на 200 мл 0,9% фізіологічного розчину протягом 10 діб, ми отримали наступні ре-

- 1. Застосування цитофлавіну як нейропротекторного препарату є доцільним в гострому періоді ішемічного вертебробазилярного інсульту для підтримки життєво необхідних процесів стовбурового відділу ЦНС.
- 2. Застосування внутрішньовенної форми цитофлавіну в рекомендованих дозах підвищує рівень відновлення втрачених функцій вже на 10-у добу його використання.
- 3. Чутливість КТ-дослідження у виявленні вогнищ ішемічного ураження при вертебро-базилярному інсульті не завжди дозволяє чітко підтвердити картину розвитку мозкової катастрофи, тому провідним дослідженням є клінічна оцінка неврологічного статусу.
- 4. Враховуючи негативну тенденцію до гіперглікемії у пацієнтів з гострою ішемією стовбурових структур, внутрішньовенне застосування цитофлавіну є вкрай необхідним та цінним.
- 5. У всіх хворих, які отримували внутрішньовенну крапельну форму цитофлавіну, ускладнень та алергічних

реакцій не спостерігалося, що не потребувало його відміни

6. Застосування цитофлавіну при гострій стовбуровій ішемії є ефективним, оскільки впливає на патогенетичні чинники набутої супутньої патології.

Таким чином, результати дослідження підтверджують необхідність якомога раннього введення цитофлавіну в терапії хворих з гострою ішемією. Підтверджена перспективність використання метаболічного цитопротектора цитофлавіну при поєднанні гострої церебральної патології з цукровим діабетом, гіперглікемією та іншими соматогенними захворюваннями з метаболічними порушеннями.

# Література

- 1. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. -СПб., 2005. - 28 с.
- 2. Беленичев И.Ф., Черний В.И. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издательство Заславский, 2009. – С. 31-34.
- 3. Бурчинський С.Г. Нейрометаболическая фармакотерапия ишемии головного мозга: новые аспекты // Судинні захворювання головного мозку. -2007. -№ 4. - C. 53-56.
- 4. Виничук С.М. Вертебрально-базилярные инфаркты: клиника, диагностика и лечение // Судинні захворювання головного мозку. -2006. -№ 4. - C. 35-33.
- 5. Виничук С.М. Лакунарные и нелакунарные инфаркты в вертебрально-базилярном бассейне // Нові стратегії в неврології (матеріали XI Міжнародної конференції 26-29 квітня 2009 року, Судак) / За редакцією С.М. Кузнєцової. – К., 2009. – C. 35-37.
- 6. Виничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт. - К.: «Наукова думка», 2006. - С. 28-34.
- 7. Журнал клинических нейронаук «Нейрон Ревю». Тема выпуска: Вертебро-базилярная болезнь. — 2009. — № 2. — С. 12-15.
- 8. МЗ Украины: Академия медицинских наук Украины: ГУ «Институт неврологи, психиатрии и наркологи АМН Ураины» Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике заболеваний головного мозга // Методические рекоменда**шии.** – Харьков, 2008
- 9. Московко С.П., Стаднік С.М. Нейропротекція як складова інтенсивної терапії при гострій ішемії мозку // Практична ангіологія. — 2010. — №2. — с. 38-40.
- 10. Применение препарата Цитофлавин в неврологии. // Пособие для врачей СПб., 2008. - С. 23-25.
- 11. Скоромец А.А. Сосудистые заболевания головного мозга и их профилактика. - Спб., 2000. - С. 138-143.
- 12. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. 2-е издание. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. - М.: МЕД прессинформ, 2009. - С. 76-82.
- 13. Трещинская М.А., Головченко Ю.И. Расстройства кровообращения в вертебро-базилярном бассейне // Судинні захворювання головного мозку. -2008. - № 3. - C.13-20.
- 14. Федин А.И., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. Руководство для врачей. - М., 2004. -C. 223-254.
- 15. Яворская В.А., Ибрагимова Е.Л., Фломин Ю.В. Ишемические инсульты в стволе головного мезга // Судинні захворювання головного мозку. — 2009. — N 2. — С. 3-9.

И.Е. Чазова $^1$ , Т.В. Мартынюк $^1$ , Д.В. Небиеридзе $^2$ , Л.Г. Ратова $^1$ , А.В. Аксенова $^1$ , О.О. Матвиенко $^1$ , Е.А. Кобаль $^1$ , А.С. Сафарян $^2$ , Ш.Б. Гориева $^1$ 

# Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлоротиазида

В рекомендациях Российского медицинского общества артериальной гипертонии/Всероссийского научного общества кардиологов (РМОАГ/ВНОК) 2008 г. отмечена необходимость использования комбинации двух препаратов в низких дозах у больных артериальной гипертонией (АГ) 2-3-й степени (ст.) с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Это больные, имеющие  $\geq$  3 фактора риска (ФР), поражение органов-мишеней (ПОМ), сахарный диабет (СД) или метаболический синдром (МС), а также те, у кого имеются ассоциированные клинические состояния (АКС) [1-3].

Сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рамиприла и диуретиков (Д) как одной из наиболее используемых рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) отличает взаимное потенцирование эффектов входящих в него лекарственных веществ и снижение риска развития нежелательных явлений (НЯ) за счет воздействия на два основных патофизиологических механизма АГ.

За счет выраженного мочегонного и вазодилатирующего эффектов Д обладают антигипертензивным действием, однако при этом активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), что усиливает снижение артериального давления (АД) при совместном использовании с иАПФ. Назначение иАПФ предотвращает, в свою очередь, негативные метаболические эффекты Д [3].

Один из наиболее часто используемых в мире иАП $\Phi$  — рамиприл. Наличие доказанных положительных эффектов позволяет применять его у широкого круга пациентов. В исследовании НОРЕ (Heart Outcomes Prevention Evaluation) лечение иАП $\Phi$  рамиприлом привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким риском ССО. Благоприятный эффект препарата объясняли не только снижением АД, но и другими механизмами, связанными

с ингибированием АПФ [4, 5]. Исследование REIN, на примере пациентов с недиабетической нефропатией и суточной протеинурией  $\geq 3$  г, показало нефропротективное действие рамиприла: зафиксировано замедление темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развития тяжелой почечной недостаточности, причем этот эффект не носил дозозависимого характера [6].

Согласно результатам клинических исследований, добавление небольших доз тиазидных и тиазидоподобных Д (тД и тпД значительно усиливает антигипертензивное действие иАПФ, в том числе и рамиприла, позволяя достигнуть целевых уровней АД приблизительно у половины больных А $\Gamma$ , у которых монотерапия была недостаточно эффективной [7].

# Материал и методы исследования

В исследовании ХАРИЗМА-2 (ХАРтил и его комбинация с гИдрохлоротиаЗидоМ у пациентов с Артериальной гипертонией и избыточной массой тела) принимали участие 3 центра в Москве. Эффективность и переносимость комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), включающей различные дозы иАПФ рамиприла (Хартил®, ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия) и гидрохлоротиазида (Гхт) изучались у больных АГ 1-2-й ст. тяжести.

Всего в исследование включены 70 пациентов: 50% мужчин и 50% женщин, средний возраст которых составил  $48,1\pm13,5$  года. Критериями включения в исследование являлись: гипертоническая болезнь 1-2-й стадии (АД 140-179/90-109 мм рт. ст.) и наличие  $\Pi$ OM — сердца, сосудов, почек.

Критерии исключения: возраст < 18 лет, беременность или кормление грудью, аллергические реакции, связанные с приемом рамиприла, других иАПФ или Гхт, стенокардия III-IV функционального класса (ФК) по классификации Канадского кардиологического общества,

Сосударственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва.



<sup>1</sup> Российский кардиологический научно-производственный комплекс.

нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, вторичный генез АГ, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/ч), тяжелые нарушения функции печени — превышение уровня трансаминаз в 3 раза и более от верхней границы нормы, регулярное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов (за исключением ингаляционных форм), транквилизаторов, онкологические заболевания.

### Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Исходно определялись: соответствие больного критериям включения в исследование, наличие ФР, длительность АГ, история приема других АГП, сопутствующие заболевания, АД измерялось 3 раза методом Короткова и отменялись АГП препараты на 5-10 дней, если пациент принимал АГТ. При условии соответствия критериям включения больным назначали 1-й визит, в ходе которого проводилось суточное мониторирование (СМ) АД, регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), забирались образцы крови для проведения биохимического и общего анализа крови, проводился анализ мочи для определения микроальбуминурии (МАУ). Пациенты заполняли опросник для оценки качества жизни (КЖ) EQ5D. После этого больные были рандомизированы в 2 группы (гр.): гр. лечения рамиприлом 5 мг + Гхт 25 мг и рамиприлом 10 мг + Гхт 12,5 мг. Препараты назначали однократно в утренние часы. Через 4 недели (визит 2) и через 12 недель (визит 3) определяли уровень клинического АД (АД,,) (табл. 1). На 3-м визите пациенты, не достигшие целевого АД (< 140/90 мм рт. ст.), были выделены в отдельную группу, в которой в дальнейшем проводилось лечение рамиприлом 10 мг + Гхт 25 мг. Визит 4 назначали через 20 недель наблюдения. Всем больным измеряли АД, СМАД, общий и биохимический анализы крови, анализ мочи для определения МАУ. Заполнялись опросники. На каждом визите оценивались НЯ и переносимость терапии. При возникновении НЯ пациент прекращал участие в испытании. Всего из исследования выбыли 11 пациентов: 2 - из-за отсутствия адекватного эффекта, 1 – из-за появления кашля, 2 достигли целевого уровня АД и прекратили прием препарата, 3 – без объяснения причин, 3 – по семейным обстоятельствам. Все они были исключены из статистического анализа. Эффективность терапии оценивалась по достижению целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст.

При статистическом анализе использовали стандартный пакет программ «Статистика 6.0», предусматривающий возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка динамики показателей на фоне лечения проводилась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксону. Данные представлены в виде  $M \pm \mathrm{std}$ . Сравнительный анализ проводили с помощью парного и непарного критерия ANOVA.

Характеристика пациентов. В исследование были включены 70 пациентов с АГ (35 мужчин и 35 женщин) в возрасте 21-84 лет (средний возраст составил

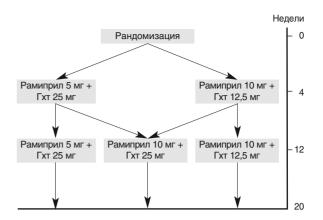
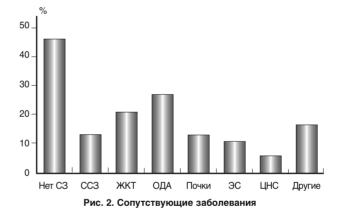


Рис. 1. Схема исследования ХАРИЗМА-2

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

	I гр. (n = 27)	II гр. (n = 32)	р между гр.
Возраст, годы	45,4 ± 13,5	50,3 ± 13,3	0,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,4 ± 5,0	29,7 ± 4,9	0,9
Длит. АГ, годы	$6,7 \pm 5,5$	8,0 ± 7,5	0,1
САД1, мм рт. ст.	$144,6 \pm 6,8$	152,3 ± 11,0	0,01
ДАД1, мм рт. ст.	$91,4 \pm 8,9$	93,4 ± 7,1	0,2
ЧСС1, уд./мин	77,4 ± 10,3	$74.0 \pm 10.2$	0,9
САД1-2, мм рт. ст.	-7,1 ± 10,0	-8,9 ± 9,2	0,7
ДАД1-2, мм рт. ст.	-3,1 ± 6,7	-3,8 ± 5,2	0,2
ЧСС1-2, уд./мин	-0,7 ± 9,6	-1,8 ± 5,5	0,003



Примечания: C3 – сопутствующие заболевания; ОДА – опорно-двигательный аппарат; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЭС – эндокринная система; ЦНС – центральная нервная система.

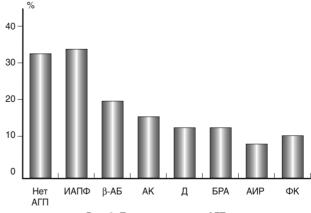


Рис. 3. Предшествующая АГТ

Примечания:  $\beta$ -AБ –  $\beta$ -адреноблокаторы; AK – антагонисты кальция; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; AИР – агонисты имидазолиновых рецепторов;  $\Phi$ K –  $\Phi$ иксированная комбинация.



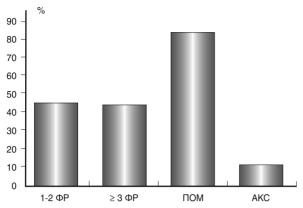


Рис. 4. Факторы риска, ПОМ, АКС

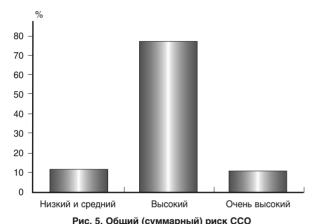


Таблица 2. Исходная характеристика пациентов

	I гр. (n = 18)	II гр. (n = 19)	III гр. (n = 22)
Возраст, годы	41,9 ± 12,2	49,2 ± 14,6	52,1 ± 12,2
ИМТ, кг/м²	$31,3 \pm 5,6$	29,4 ± 4,6	29,7 ± 4,6
Длит. АГ, годы	5,6 ± 4,2	7,1 ± 5,6	9,1 ± 8,6*
САД, мм рт. ст.	142,3 ± 5,1	148,1 ± 10,2	154,6 ± 9,7*
ДАД, мм рт. ст.	$91,9 \pm 5,7$	$91,4 \pm 5,7$	93,9 ± 10,9*
ЧСС, уд./мин	76,7 ± 10,7	71,9 ± 10,4	$77.7 \pm 9.6$

Примечание: \* - p < 0,05 между гр. I, II и III

Таблица 3. Динамика снижения АД<sub>кл</sub> по группам

	I гр. (n = 18)	II гр. (n = 19)	III гр. (n = 22)	р между гр.
Визит 1				
АД, мм рт. ст.	142,3 ± 5,1/ 91,9 ± 5,7	148,1 ± 10,2/ 91,4 ± 5,7	154,6 ± 9,7/ 93,9 ± 10,9*	< 0,05
ЧСС, уд./мин	76,7 ± 10,7	71,9 ± 10,4	$77,7 \pm 9,6$	нд
Визит 2				
АД, мм рт. ст.	134,3 ± 10,5/ 87,6 ± 6,0	139,8 ± 7,1/ 87,7 ± 7,7	146,7 ± 7,0/ 91,3 ± 6,7	< 0,05
ЧСС, уд./мин	76,9 ± 11,3	70,6 ± 10,9	75,2 ± 8,9	нд
Визит 3				
АД, мм рт. ст.	126,3 ± 5,5/ 83,1 ± 5,2	128,7 ± 6,3/ 82,0 ± 5,3	136,1 ± 5,7/ 87,1 ± 8,0	нд
ЧСС, уд./мин	$75,2 \pm 9,4$	70,5 ± 10,0	$75,5 \pm 7,7$	нд
Визит 4				
АД, мм рт. ст.	123,4 ± 7,4/ 81,1 ± 7,4	127,8 ± 6,4/ 79,8 ± 4,9	131,2 ± 9,9/ 83,3 ± 5,5	нд
ЧСС, уд./мин	74,1 ± 9,9	71,4 ± 9,3	75,2 ± 7,6	нд

 $48 \pm 14$  лет), длительность АГ — 0-40 лет, в среднем —  $7.4 \pm 6.6$  года, АД<sub>кл</sub>  $- 148.8 \pm 10.0/92.5 \pm 8.0$  мм рт. ст., у 31% пациентов была обнаружена МАУ (среднее значение  $-23.7 \pm 20.8$ ), дислипидемия (ДЛП) была у 86%, гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) – у 56%; 37% пациентов составили курильщики. АКС были выявлены у 54% пациентов (рис. 2). Опыт приема АГП был у 67% пациентов (рис. 3). Исходно 45% пациентов имели 1 или 2 ФР,  $44\% \ge 3$ , у  $83\% - \PiOM$ , у 11% - АКС (рис. 4). Таким образом, 13% больных были с низким и средним суммарным риском ССО, 78% — с высоким риском ССО (рис. 5).

# Результаты исследования и их обсуждение

Результаты лечения оценивались в трех группах: І гр. (n = 18) — лечение рамиприлом 5 мг и Гхт 25 мг, II гр. (n = 19) — рамиприлом 10 мг + Гхт 12,5 мг, III гр. (n = 22) — рамиприлом 5 мг и Гхт 25 мг. I и II гр. исходно достоверно не отличались по возрасту, весу, индексу массы тела (ИМТ), систолическому и диастолическому АД (САД и ДАД) и частоте сердечных сокращений (ЧСС). III гр. достоверно отличалась по уровню АД и длительности АГ (табл. 2).

Через 4 недели лечения наблюдалось значимое снижение АД в I гр. больных на  $-8.0 \pm 12.1/-4.3 \pm 6.1$  мм рт. ст. (p < 0.01). От 4-й к 12-й неделе терапии АД в этой гуппе дополнительно снизилось на  $-8.0 \pm 9.8/-4.5 \pm$ 3,7 мм рт. ст. (p < 0,01). За последующие 8 недель АД продолжило снижаться на  $-2.9 \pm 6.4/-2.0 \pm 6.3$  мм рт. ст., однако это снижение не было статистически значимым (табл. 3). Таким образом, в І гр. произошло снижение АД на  $-18.9 \pm 8.2/-10.8 \pm 7.5$  мм рт. ст. (р < 0.001) при отсутствии динамики ЧСС  $-2.6 \pm 5.3$  уд./мин (p = 0.07).

Во II гр. больных наблюдалась похожая динамика АД, которое снизилось на  $-8,3 \pm 9,3/-3,7 \pm 5,8$  мм рт. ст. (p < 0.01/0.01) на 1-м визите. При терапии от 1-го ко 2-му визиту АД снизилось на -11,1  $\pm$  6,6/-5,7  $\pm$ 4,3 мм рт. ст. (p < 0,01); к 4-му визиту АД уменьшилось на  $-0.9 \pm 5.2/-2.2 \pm 2.9$  мм рт. ст. (p = 0.08/< 0.01). Однако в этой группе от 12-й к 20-й неделе лечения снижение ДАД продолжало оставаться статистически значимым, а САД нет (табл. 3). Таким образом, во II гр. зарегистрировано снижение АД на -20,3  $\pm$  9,7/-11,6  $\pm$  6,0 мм рт. ст. (p < 0.001) при отсутствии динамики ЧСС -0,5  $\pm$ 5,3 уд./мин (p = 0,3).

В III гр. наблюдалось статистически значимое изменение величины АД на всех визитах. Исходно АД в этой группе составило 154,6  $\pm$  9,7/93,9  $\pm$  10,9 мм рт. ст., что было выше, чем в предыдущих группах. Через 4 недели лечения у этих больных также наблюдалось значимое снижение АД на -7,9  $\pm$  7,6/-2,6  $\pm$  5,9 мм рт. ст. (р < 0,01), однако этого оказалось недостаточно для достижения его целевого уровня. Поэтому пациенты были переведены на лечение рамиприлом 10 мг + Гхт 25 мг. За счет увеличения доз принимаемых препаратов от 4-й к 12-й неделе терапии у этих больных произошло большее снижение АД, чем в I и II гр., которое составило -10,6  $\pm$  $7,7/-4,2 \pm 5,2$  мм рт. ст. (р < 0,001). В последующие 8 недель АД продолжило достоверно снижаться на -4,9 ±  $3,6/-3,8 \pm 4,5$  мм рт. ст. (p < 0,001). Таким образом, снижение АД составило -23,4  $\pm$  9,8/-10,6  $\pm$  7,8 мм рт. ст.



Таблица 4. Динамика изменений основных параметров суточного профиля АД

	I гр. (n = 18)		II гр. (n = 19)		III гр. (n = 22)		р между гр.
	2-й визит	4-й визит	2-й визит	4-й визит	2-й визит	4-й визит	(4-й визит)
САД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	131,3 ± 7,6	121,4 ± 7,8*	140,4 ± 11,0	124,6 ± 7,4**	145,9 ± 15,7	125,3 ± 7,3**	нд
ДАД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	85,7 ± 5,4	79,8 ± 4,8*	86,0 ± 6,3	78,4 ± 9,3**	90,5 ± 10,9	79,7 ± 7,6**	нд
ЧСС <sub>24</sub> , уд./мин	78,0 ± 14,2	73,9 ± 12,4	72,2 ± 10,0 '	75,6 ± 13,3	76,8 ± 10,6	78 ± 10	нд
САД <sub>д</sub> , мм рт. ст.	136,0 ± 8,7	126,4 ± 10,3*	145,6 ± 11,8	129,2 ± 8,4**	151,1 ± 16,5	129,9 ± 7,4**	нд
ДАД <sub>д</sub> , мм рт. ст	89,1 ± 6,4	84,0 ± 6,2*	90,0 ± 6,1	81,2 ± 7,0**	94,3 ± 11,2	83,6 ± 6,1**	нд
ЧСС <sub>д</sub> , уд./мин	81,4 ± 12,6	80,3 ± 11,4	77,8 ± 9,5	80,8 ± 15,0	80,3 ± 10,2	84,8 ± 10,1	нд
САД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	119,4 ± 14,5	108,1 ± 7,3*	125,0 ± 9,7	112,5 ± 7,2**	131,4 ± 16,4	113,1 ± 9,2**	нд
ДАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	77,9 ± 8,8	68,3 ± 5,1*	75,0 ± 6,2	65,6 ± 9,1**	79,4 ± 11,4	69,4 ± 8,2**	нд
ЧСС <sub>н</sub> , уд./мин	69 ± 16,3	63,1 ± 11,6	67,2 ± 8,2	63,1 ± 8,9	66,5 ± 12,7	64 ± 7,8	нд

Примечания: \* - p < 0.01; \*\* - p < 0.0001.

Таблица 5. Динамика биохимических показателей крови, МАУ и СКФ

	I rp. (n = 18)		II гр. (n = 19)		III гр. (n = 22)		р между гр.
	2-й визит	4-й визит	2-й визит	4-й визит	2-й визит	4-й визит	(4-й визит)
МАУ, мг/сут	16,4 ± 15,2	11,8 ± 13,3	21,4 ± 17,2	13,2 ± 11,7**	30,8 ± 25,1	23,1 ± 23**	< 0,05
СКФ, мл/мин	83,1 ± 22,9	85,1 ± 25,8	77,9 ± 21,0	83,7 ± 14,2	73,2 ± 24,4	75,7 ± 25,8	< 0,05
К, ммоль/л	4,7 ± 0,4	4,8 ± 0,4	4,7 ± 0,4	4,7 ± 0,4	4,7 ± 0,5	4,6 ± 0,3	нд
МК, мкмоль/л	408,0 ± 133,7	417,0 ± 117,5	406,2 ± 119,4	413,0 ± 128,6	463,9 ± 146,1	464,1 ± 141,1	нд
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 0,7	5,1 ± 0,8	5,2 ± 0,7	5,2 ± 0,6	5,5 ± 0,5	5,2 ± 0,6**	нд
Креатинин, мкмоль/л	83,5 ± 14,0	82,6 ± 15,5	89,5 ± 18,6	82,5 ± 16,3	93,8 ± 24,1	90,3 ± 20,4	нд
ОХС, ммоль/л	5,6 ± 1,1	5,6 ± 0,8	6,1 ± 1,0	5,9 ± 0,9	6,9 ± 1,0	6,5 ± 0,8	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 ± 0,7	0,63	3,6 ± 0,7	3,5 ± 0,6	$3.8 \pm 0.9$	$3,5 \pm 0,8$	нд
ТГ, ммоль/л	1,7 ± 0,9	1,21	1,7 ± 0,8	1,5 ± 0,7*	2,3 ± 0,8	2,1 ± 0,9	нд
АСТ, Ед/л	26,2 ± 10,8	27,8 ± 13,5	25,9 ± 8,9	28,6 ± 17,6	27,1 ± 7,9	27 ± 6,6	< 0,05
АЛТ, Ед/л	32,2 ± 13,3	31,4 ± 21,1	27,9 ± 10,2	27,7 ± 9,9	31,4 ± 9,6	31,7 ± 8,8	нд
КФК, Ед/л	116,7 ± 35,2	119,3 ± 37,5	106,8 ± 35,9	112,9 ± 29,5	94,5 ± 38,3	98,5 ± 43,1	нд

Примечания: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; ОХС – общий холестерин.

(p < 0.001) при отсутствии динамики ЧСС -2,5  $\pm$  5,4 уд./мин (p = 0.06) (табл. 3) и не отличалось от пациентов I и II гр. Целевого уровня АД достигли и сохранили 86% пациентов.

Исходно САД и ДАД у пациентов I и II гр. было сопоставимым, однако у больных, которым потребовалось увеличение доз рамиприла или Гхт, АД было достоверно выше (табл. 4).

Оценка динамики основных показателей СМАД показала клинически значимое достоверное снижение как САД, так и ДАД за сутки (24 часа), в дневные (д) и ночные (н) часы у пациентов всех трех групп. При сравнении величины показателей АД за 24 часа (АД $_{24}$ ) между I и II гр. через 20 недель лечения статистически значимые различия отсутствовали. Но в III гр. произошло достоверно большее снижение АД $_{24}$ , что связано с исходно большей его величиной у этих пациентов (р < 0,01). В I гр. АД $_{24}$  исходно было 131,3  $\pm$  7,6/85,7  $\pm$  5,4 мм рт. ст., ЧСС $_{24}$  — 78  $\pm$  14,2 уд./мин. Во II гр. АД $_{24}$  — 140,4  $\pm$  11,0/86,0  $\pm$  6,3 мм рт. ст. и ЧСС $_{24}$  — 72,2  $\pm$  10,0 уд./мин. В III гр. АД $_{24}$  было 145,9  $\pm$  15,7/90,5  $\pm$  10,9 мм рт. ст. и ЧСС $_{24}$  — 76,8  $\pm$  10,6 уд./мин.

На фоне лечения в I гр. снижение  $AД_{24}$  составило  $-9.9\pm7.9/-5.9\pm7.0$  мм рт. ст. (р < 0,01), во II гр. за это же время произошло достоверно большее снижение  $AД_{24}$  — на -15.8  $\pm$  13.2/-9.5  $\pm$  6.8 мм рт. ст. (р < 0,001). В III гр. снижение  $AД_{24}$  составило -20.6  $\pm$  14.7/-10.8  $\pm$  10.8 мм рт. ст. (р < 0,001).  $AД_{\pi}$  в I гр. снизилось на -9.6  $\pm$  10.1/-5.1  $\pm$  8.2 мм рт. ст. (р < 0,01), во II гр. — на

 $-16.4 \pm 14.8/-8.8 \pm 7.0$  мм рт. ст. (p < 0.001) и в III гр. на -21,2  $\pm$  15,7/-10,7  $\pm$  11,2 мм рт. ст. (р < 0,001). Показатели АД, изменялись следующим образом: в І гр. наблюдалось снижение АД на -11,3  $\pm$  17,4/-9,6  $\pm$ 11,3 мм рт. ст. (р < 0,01), во II гр. — на -12,5  $\pm$  11,6/-9,4  $\pm$ 8,8 мм рт. ст. (р < 0,001) и на -18,3  $\pm$  18,4/-10,0  $\pm$ 12,6 мм рт. ст. (р < 0,001) в III гр. ЧСС<sub>24</sub> в дневные и ночные часы во всех трех группах статистически значимо не изменилась. Таким образом, лечение рамиприлом 10 мг + Гхт 12,5 мг более эффективно снижало АД в среднем за сутки (р < 0,05) и в дневные часы (р < 0,05) по сравнению с терапией рамиприлом 5 мг и Гхт 25 мг при сопоставимом снижении  $AД_{H}$  (p = нд). Достижение целевого уровня АД24 по данным СМАД отмечено у всех пациентов I и II гр. и у 91% больных III гр.

Снижение МАУ как раннего маркера поражения почек у больных АГ на -7  $\pm$  15,3 (р < 0,01) наблюдалось у всех больных. При сравнении исходных значений МАУ достоверного различия между группами выявлено не было. В последующем лечение рамиприлом 5 мг и Гхт 25 мг (I гр.) не привело к достоверному изменению величины МАУ. Однако во II гр. больных (лечение рамиприлом 10 мг и Гхт 12,5) наблюдалось его снижение на -8,2  $\pm$  17,2 (р < 0,01).

В III гр. больных МАУ также уменьшилась на  $-7.7 \pm 16.4$  (р < 0.01). Проведенный анализ этого показателя позволяет говорить о наличии нефропротективного эффекта сочетаний рамиприла в дозе 10 мг с Гхт 12.5 мг и 25 мг



Таблица 6. Изменение КЖ (баллы)

	2-й визит	5-й визит	5-й визит – 2-й визит
I гр. (n = 18)	68,0 ± 15,7	80,5 ± 9,6	12,5 ± 12,6*
II гр. (n = I9)	64,5 ± 9,0	75,5 ± 10,4	11,0 ± 10,7*
III гр. (n = 22)	65,1 ± 9,0	76,4 ± 12,5	11,3 ± 11,5*
р между гр.	нд	нд	нд

Примечание: \* - р < 0,01.

у данной категории больных. СКФ, рассчитываемая по формуле Кокрофта-Гаулта, достоверно не изменялась на фоне всех лечебных режимов (табл. 5). Клинически незначимые, но статистически достоверные снижения уровней некоторых биохимических показателей крови наблюдались во II и III гр. лечения. Отмечалось снижение содержания триглицеридов (ТГ) во II гр., глюкозы, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных III гр. Величина калия (К), мочевой кислоты (МК), креатинина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатининфосфокиназы (КФК) достоверно не изменялись (табл. 5).

КЖ оценивали, используя шкалы ЕО5D исходно и через 20 недель лечения. Данный опросник, заполняемый больными самостоятельно при включении в исследование и во время последнего визита, позволил оценить состояние здоровья пациентов в режиме реального времени. За время участия в исследовании больные всех групп отметили улучшение КЖ (табл. 6), которое носило достоверный характер.

Переносимость лечения практически все пациенты отметили как «отличную» и «очень хорошую». Прекратили участие в исследовании досрочно 11 больных: 3 – по семейным обстоятельствам, 3 – без объяснения причин, 2 – самостоятельно прекратили прием препарата в связи с достижением целевого уровня АД. Побочный эффект (кашель) отметил один пациент (1,4%), который был исключен из испытания. Также 2 больных (2,8%) выбыли из исследования из-за недостаточной антигипертензивной эффективности.

# Заключение

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о сопоставимой по скорости нарастания и степени выраженности антигипертензивной эффективности лечения в І гр. (рамиприл 5 мг и Гхт 25 мг) и II гр. (рамиприл 10 мг и Гхт 12,5 мг). Целевой уровень АД (< 140/90 мм рт. ст.) достигнут через 20 недель лечения у всех больных I и II гр. и у 86% больных III гр. Целевой уровень АД в целом был достигнут у 92% больных. Оценка нефропротективного эффекта по изменению экскреции МАУ с мочой показала большую эффективность применения рамиприла 10 мг в сочетании с Гхт 12,5 мг и 25 мг по сравнению с меньшей дозой рамиприла 5 мг с Гхт 25 мг (р < 0,01). Нормализация величины МАУ наблюдалась у 41% больных с исходным ее повышением. Все три комбинации препаратов характеризовались хорошей и отличной переносимостью.

# Литература

- 1. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. —№ 6. — (Приложение 2).
- 2. Чазова И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии // Cons Med (Приложение «Артериальная Гипертензия»). -2001. – C. 22-6.
- 3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. - М., 2007.
- 4. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensinconverting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation. Study Investigators // N Engl J Med. - 2000. - Vol. 342. - P. 145-53.
- 5. Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. et al. Emerging role of angiotensinconverting-enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection // Circulation. - 1994. - Vol. 90. - P. 2056-69.
- 6. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with nonnephrotic proteinurie // Lancet. -1999. - Vol. 354. - P. 359-64.
- 7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: rezults of prospectively designed overviews of randomized trials // Lancet. - 2003. - Vol. 362. - P. 1527-45.

Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», № 9 (4), 2010, с. 25-31.



В.В. Крылов<sup>1, 2</sup>, С.А. Буров<sup>1</sup>, В.Г. Дашьян<sup>1, 2</sup>, И.Е. Галанкина<sup>2</sup>

# Минимально инвазивная методика локального фибринолиза и пункционной аспирации в хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний

етравматические внутричерепные кровоизлияния различной этиологии занимают ведущее место в структуре неотложной нейрохирургии. В частности, геморрагический инсульт занимает второе место среди различных форм острых нарушений мозгового кровообращения. На его долю, по данным регистра инсульта за 2001-2003 гг., приходится 14% от всех форм острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), причем частота внутримозговых кровоизлияний при гипертоническом кризе постоянно растет [1-3]. Такие осложнения нетравматических субарахноидальных кровоизлияний, как гемотампонада желудочков и базальных цистерн, встречаются у 30% больных [4, 7].

Проблема лечения перечисленных форм внутричерепных кровоизлияний до сих пор остается актуальной, так как, несмотря на успехи современной нейрохирургии, данная патология сопровождается высокими показателями смертности и инвалидизации преимущественно среди лиц трудоспособного возраста.

Появление и развитие в нейрохирургии современных методов нейровизуализации, а также новых хирургических технологий (микрохирургия, нейроэндоскопия, безрамная нейронавигация) способствовали пересмотру идеологии хирургических вмешательств при нетравматических внутричерепных кровоизлияниях различной этиологии. Основной тенденцией в их хирургии в последние годы стало уменьшение травматичности и инвазивности оперативного вмешательства при сохранении его радикальности.

Одним из перспективных направлений малоинвазивной хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний различной этиологии является метод их локального фибринолиза [3, 5, 9, 10].

В неврологии и нейрохирургии фибринолитические средства впервые стали применяться с конца 60-х — начала 70-х гг. для лечения ишемических поражений головного мозга.

Локальный фибринолиз для растворения и эвакуации нетравматических внутримозговых гематом (ВМГ)

с введением препаратов непосредственно в участок кровоизлияния впервые в мире стал использоваться с 1984 г. японскими нейрохирургами. Так, К. Matsumoto et al. (1984) для удаления ВМГ при геморрагическом инсульте у 51 больного, помимо стереотаксической аспирации жидкой крови для растворения и удаления оставшихся свертков, использовали урокиназу в дозировке 6000 IU на 5 мл физиологического раствора с интервалом введения 6-12 часов [8].

Помимо системного и локального фибринолиза при ишемическом и геморрагическом инсультах, начиная с 90-х гг. и до настоящего времени, стало развиваться принципиально новое направление использования фибринолитиков — интратекальный фибринолиз при субарахноидальных и внутрижелудочковых кровоизлияниях (ВЖК) нетравматического генеза [11].

Данная работа посвящена анализу результатов хирургического лечения гипертензивных ВМГ и массивных ВЖК методом пункционной аспирации и локального фибринолиза.

# Материалы и методы исследования

Изучена возможность использования метода пункционной аспирации и локального фибринолиза для удаления гипертензивных ВМГ и санации массивных ВЖК у 94 пациентов. Больные были разделены на две группы.

Первую группу составили 73 пациента с первичными нетравматическими (гипертензивными) ВМГ в возрасте 35-69 лет. Средний возраст  $-53\pm2$  года. Мужчин было 57, женщин -16. Гипертоническая болезнь в анамнезе выявлена у 67 пациентов.

Наибольшую долю в структуре инсульта составили гематомы путаменальной локализации (73%) (табл. 1).

Объем удаляемой гематомы с использованием метода локального фибринолиза колебался от 15 до 61 см<sup>3</sup>, средний объем внутримозгового кровоизлияния перед операцией составил  $32,4\pm2$  см<sup>3</sup>. Сопутствующее ВМГ кровоизлияние в желудочковую систему обнаружено

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, г. Москва.

у 17 пациентов. Поперечная дислокация головного мозга верифицирована по данным компьютерной томографии (КТ) у 63 пациентов. Величина поперечной дислокации колебалась от 2 до 16 мм и в среднем составила  $5.7 \pm$ 0.6 мм. Признаки аксиальной дислокации в виде деформации обходной цистерны были у 4 больных. У 2 пациентов с гипертензивными кровоизлияниями в мозжечок наблюдалось сдавление IV желудочка.

Все пациенты, вошедшие в исследование, находились на момент операции со степенью угнетения уровня бодрствования по шкале комы Глазго (ШКГ) не ниже 9 баллов. Двигательные нарушения в виде глубокого гемипареза (от 0 до 2 баллов) диагностированы у 71 пациента.

Оперативное вмешательство выполнялось в среднем на 2-е сутки после эпизода кровоизлияния. Троим больным операцию проводили под местной анестезией. Средняя продолжительность вмешательства составила  $22 \pm 5$  мин.

Во вторую группу вошел 21 больной с первичным нетравматическим ВЖК различной этиологии (табл. 2).

Мужчин было 12, женщин -9. Возраст больных колебался от 20 до 66 лет, средний возраст составил  $43 \pm 3$  года. Объем ВЖК колебался от 9 до 51 см<sup>3</sup> и в среднем составлял  $31.5 \pm 2$  см<sup>3</sup>. По шкале Graeb (1998) (табл. 3) степень заполнения желудочковой системы кровью на момент

Таблица 1. Локализация гипертензивных ВМГ (n = 73)

Локализация гематомы	Количество больных		
локализация гематомы	Абс.	%	
Субкортикальная	8	11	
Путаменальная	53	73	
Таламическая	7	10	
Мозжечковая	5	6	

Таблица 2. Причины нетравматических ВЖК

Причина ВЖК	Количест	во больных
Причина БЖК –	абс.	%
Аневризма передней соединительной артерии	6	28,5
Аневризма внутренней сонной артерии	2	9,5
Аневризма средней мозговой артерии	1	4,8
Аневризма базилярной артерии	1	4,8
Аневризма задней нижней мозжечковой артерии	1	4,8
Артериовенозная мальформация	1	4,8
Прорыв таламической гематомы	6	28,5
Кровоизлияние в опухоль	1	4,8
Причина не установлена	2	9,5
Всего	21	100

Таблица 3. Определение интенсивности ВЖК (no P.A. Graeb, 1998)

Локализация ВЖК	Наличие расширения желудочков	Баллы
1/2 бокового желудочка	-	1
2/3 бокового желудочка	-	2
Весь боковой желудочек	+	3
III желудочек	-	1
IV желудочек	-	1
III желудочек	+	2
IV желудочек	+	2

операции была 10 баллов у 19 больных, 7 баллов у 1 пациента и 2 балла у 1 больного. У всех пациентов, вошедших в исследуемую группу, определялась окклюзионная гидроцефалия со средними значениями ВКИ2  $-25.1 \pm 3\%$ .

В отличие от предыдущей группы больных, показанием для проведения интравентрикулярного фибринолиза являлось глубокое расстройство уровня бодрствования (средний балл по ШКГ на момент операции составил 8,26 ± 0,6 балла) с превалированием в клинической картине симптомов поражения ствола головного мозга (глазодвигательные и позно-тонические нарушения). Таким образом, операцию интравентрикулярного фибринолиза пациентам второй группы проводили в рамках этапа реанимационного пособия, для быстрой санации желудочковой системы и разрешения окклюзионной гидроцефалии.

Методы обследования включали клинико-неврологический осмотр с динамической оценкой уровня бодрствования но ШКГ; КТ головного мозга с определением динамики объема гематомы, поперечной дислокации и перифокального отека; мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) (3 больных) и однофотонную эмиссионную КТ (ОФЭКТ) (15 пациентов) для оценки изменений ВЧД и перфузии в процессе фибринолиза. С целью установления эффективности метода пункционной аспирации и локального фибринолиза 12 больным (3 биопсии, 9 аутопсий) проведено морфологическое исследование головного мозга, оболочек и структуры гематом после воздействия фибринолитиков.

Методика операции заключалась в дренировании ВМГ или желудочков мозга рентгеноконтрастными катетерами диаметром 1,4 мм с последующим лизисом свертков и аспирацией жидкой крови по дренажу. Для оптимизации расположения катетера соответственно максимальной диагонали кровоизлияния использовали систему безрамной нейронавигации Stryker. Для фибринолиза использовали препараты третьего поколения фибринолитиков: рекомбинантную проурокиназу и актилизе.

# Полученные результаты и их обсуждение

В группе больных с гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями из 73 пациентов у 61 (84%) методом пункционной аспирации и локального фибринолиза удалось эвакуировать практически весь объем кровоизлияния (95%) в течение 48 часов проведения фибринолиза (рис. 1). Следует отметить, что в течение первых 24 часов отмечалось статистически значимое уменьшение общего объема патологического очага (кровь + перифокальный отек) (Z = 3,95; p < 0,0001) и величины дислокации головного мозга (Z = 3,32; p < 0,001) до значений, не создающих угрозы декомпенсации внутричерепной гипертензии (рис. 2, 3).

Скорость фибринолиза кровяных свертков не зависела от локализации ВМГ (путаменальная, субкортикальная, таламическая, внутримозжечковая), поэтому принципиально изучаемая методика может быть использована при любом варианте геморрагического инсульта. Необходимо лишь указать, что пациентам с субкортикальными и внутримозжечковыми гематомами перед проведением пункционной аспирации и локального фибринолиза необходимо выполнять ангиографическое исследование для исключения вторичного характера кровоизлияния.

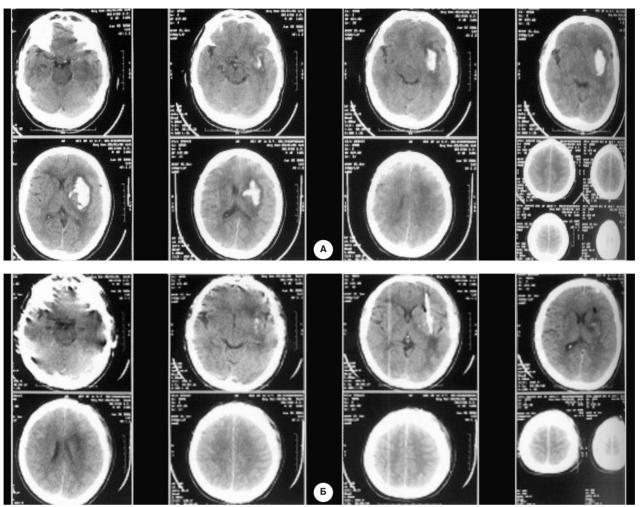


Рис. 1. Компьютерные томограммы больного П., 54 года

Примечания: **A** – 2-е сутки после начала заболевания. Определяется внутримозговая гематома путаменального типа объемом 28 см<sup>3</sup>, поперечная дислокация мозга вправо на 2 мм.

**Б** – через 48 часов локального фибринолиза проурокиназой. Определяется остаточная путаменальная гематома 1,5 см<sup>3</sup>, поперечной и аксиальной дислокации нет. В проекции гематомы визуализируется катетер для фибринолиза.

Объем патологического очага, см<sup>3</sup>

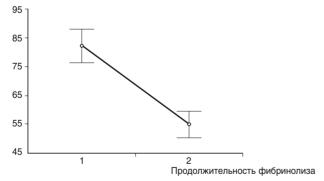


Рис. 2. Динамика уменьшения общего объема внутримозгового патологического очага (свертки крови + зона перифокального отека) при проведении локального фибринолиза

Примечания: 1 – операция; 2 – 24 часа.

Использование метода пункционной аспирации и локального фибринолиза в группе пациентов с гипертензивными кровоизлияниями сопровождалось достоверным уменьшением выраженности неврологических расстройств уже в ранние сроки после операции. Используя парный критерий Вилкоксона, нами было продемонстрировано достоверно значимое уменьшение двигательного дефицита в руке и ноге у оперированных больных (N = 32; Z = 2,74; p < 0,006 - для пареза в руке;

Поперечная дислокация, мм

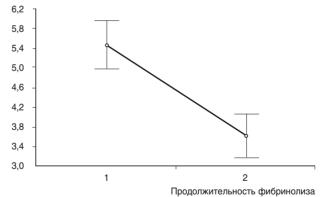


Рис. 3. Динамика регресса поперечной дислокации головного мозга в процессе локального фибринолиза

N = 32; Z = 2,99; p < 0,003 — для пареза в ноге). Полученные данные свидетельствуют о возможности ранней реабилитации пациентов и сокращении общих сроков лечения больных с геморрагическим инсультом.

Безопасность применения метода локального фибринолиза в отношении декомпенсации дислокационного и гипертензионного синдромов нами подтверждена данными мониторинга ВЧД, свидетельствующими о снижении ВЧД до нормальных величин уже после первого сеанса

аспирации жидкой части кровоизлияния, а также данными ОФЭКТ, подтверждающими снижение дефицита перфузии в перифокальной мозговой ткани (p < 0.003) в течение первых 72 часов локального фибринолиза (рис. 4).

Наряду с эффективностью удаления практически всего объема гипертензивной гематомы, сопровождающегося достоверным регрессом очаговой неврологической симптоматики, использование метода пункционной аспирации и локального фибринолиза в группе пациентов с гипертензивными ВМГ позволило сократить количество рецидивов кровоизлияний до 22% (количество рецидивов кровоизлияний при традиционных операциях — около 30%).

Из 73 больных умерло 17 (23%). Причинами смерти явились: отек, ишемия и дислокация головного мозга после рецидивных кровоизлияний — у 6 больных; дыхательная недостаточность на фоне двухсторонней пневмонии — у 1 больного; полиорганная недостаточность — у 1 пациента; ишемический инфаркт ствола головного мозга — у 1 больного; тромбоэмболия легочной артерии — у 3 пациентов; менингоэнцефалит — у 2 больных. Троим больным патологоанатомическое исследование не производили.

Таким образом, послеоперационная летальность при использовании метода пункционной аспирации и ло-кального фибринолиза для удаления гипертензивных гематом (23%) оказалась более низкой в сравнении с данными, полученными при использовании традиционных открытых операций (более 30%) (В.В. Лебедев, 2000; В.В. Крылов, 2005).

В группе больных с массивными ВЖК, независимо от их этиологии и выраженности, у всех пациентов удалось удалить до 97% от исходного объема кровоизлияния в течение 48 часов фибринолиза (рис. 5, 6).

Быстрая санация большего объема ВЖК сопровождалась нормализацией размеров желудочковой системы в течение 48 часов интравентрикулярного фибринолиза. Средний размер ВКИ1 к концу вторых суток фибринолиза составил  $23\pm3.09$  (Z=1.96; p<0.05), а ВКИ2, как наиболее значимого критерия динамики гидроцефалии,  $-13\pm1.81$  (Z=2.20; p<0.028).

Нормализация размеров желудочков мозга и восстановление ликвороциркуляции сопровождались регрессом клинических симптомов окклюзионной водянки.

В результате проведенного исследования было также установлено, что при использовании интравентрикулярного фибринолиза при сопутствующем ВЖК паренхиматозном кровоизлиянии происходит значимое уменьшение объема прилежащей ВМГ. Динамика эвакуации прорвавшейся в желудочки гематомы является достоверной согласно критериям Вилкоксона (Z=2,67; p<0,008) и Фишера (p<0,008).

Таким образом, применение интравентрикулярного фибринолиза позволяет не только санировать желудочки и разрешать окклюзионную гидроцефалию, но и эффективно эвакуировать прилежащие к желудочкам гематомы без их дополнительного дренирования и сопутствующей интраоперационной травмы мозга.

Сопутствующее ВЖК базальное и конвекситальное субарахноидальное кровоизлияние наблюдали у 13 пациентов. При проведении интравентрикулярного фибринолиза в течение первых 24 часов санацию базальных цистерн наблюдали у 7 из 13 больных, а по прохождении 48 часов только

ВЧД, мм рт. ст.

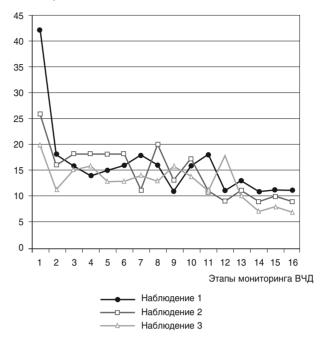


Рис. 4. Динамика ВЧД у больных с гипертензивными ВМГ в процессе пункционной аспирации и локального фибринолиза

Примечания: 1 – установка датчика ВЧД; 2 – аспирация жидкой части кровоизлияния; первое введение фибринолитика; 4-15 – 6-часовые интервалы между введениями фибринолитика; 16 – ВЧД на момент удаления датчика.





Рис. 5. Компьютерные томограммы больного В., 58 лет. Гемотампонада желудочков вследствие кровоизлияния в опухоль таламуса (стрелка) после стереотаксической биопсии

Примечания: **A** – перед операцией объем ВЖК – 48 см $^3$ ; ВКИ2 – 32%. **Б** – через 48 часов лизиса рекомбинантной проурокиназой 100 т. МЕ. Определяется регресс ВЖК с разрешением окклюзионной гидроцефалии, ВКИ2 – 16%

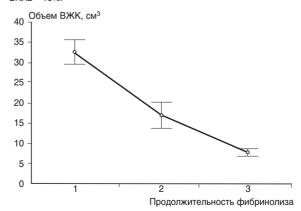


Рис. 6. Динамика общего объема ВЖК при использовании интравентрикулярного фибринолиза

Примечания: 1 – операция; 2 – 24 часа; 3 – 48 часов.

у 1 пациента в базальных и конвекситальных цистернах определялась кровь. Динамика лизиса свертков в базальных цистернах была достоверной согласно критерию  $\chi^2$  $(\gamma^2 = 13.1; df = 2, p < 0.001)$ . Проникновение активатора плазминогена в базальные арахноидальные цистерны может провоцировать повторные кровотечения из аневризм, не выключенных из кровотока. По нашим данным, повторное кровотечение из аневризмы во время фибринолиза произошло у 6 из 11 больных (54,5%), что значительно выше частоты повторных кровоизлияний при естественном течении заболевания — 32,4%. Полученные данные диктуют необходимость отказа от использования интратекального фибринолиза при ВЖК вследствие разрыва аневризм головного мозга до выключения их из кровотока.

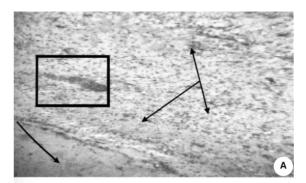
Принимая во внимание возможность негативного воздействия фибринолитика в отношении индукции и усугубления выраженности ангиоспазма, мы проводили сравнение скоростей кровотока по артериям Виллизиевого круга до и после интратекального фибринолиза у больных с ВЖК. Достоверных данных в отношении возможности усугубления ангиоспазма у больных с ВЖК при использовании метода интратекального фибринолиза нами получено не было ( $\chi^2 = 5.0$ ; df = 4; p < 0.3).

Уменьшение объема ВЖК с нормализацией размеров желудочков у выживших пациентов сопровождалось достоверным регрессом расстройств сознания и гипертензионного синдрома.

Несмотря на быструю санацию желудочков при применении интратекального фибринолиза, летальность в данной группе больных оставалась высокой и составила 66,5%. Такую высокую летальность мы объясняем исходно тяжелым состоянием пациентов перед операцией. Однако данный показатель летальности значительно ниже летальности при применении консервативной тактики или операции изолированного наружного дренирования при массивных ВЖК (свыше 90%).

В результате проведенного морфологического исследования свертков гематомы, оболочек мозга и перифокальной мозговой ткани на фоне воздействия фибринолитических препаратов нами определены характерные особенности морфогенеза кровоизлияния и прилежащих тканей, которые условно можно разделить на несколько этапов.

- 1. Введение препарата для фибринолиза в полость гематомы уже в первые сутки приводит к быстрому гемолизу эритроцитов и превращению их в бесструктурную массу. Под непосредственным воздействием фибринолитика происходит также ранняя дезорганизация нитей фибрина, которые из компактно расположенных тяжей трансформируются в рыхлые, разрозненные островки и фрагменты нитей. Такая трансформация кровоизлияния приводит к уменьшению оказываемого объемного воздействия в первые 24 часа после операции.
- 2. Вслед за гемолизом эритроцитов наступает ранняя и значительно более интенсивная по сравнению с естественным лизисом гематомы макрофагальная реакция, способствующая активной резорбции продуктов распада свертка и уменьшению зоны перифокального повреждения вещества мозга.
- 3. Раннее устранение объемного и токсического воздействия гематомы на окружающую ткань способствует развитию процессов полноценной репарации в ней в виде



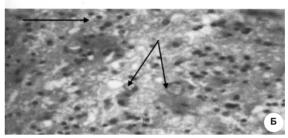


Рис. 7. Вещество мозга вокруг ВМГ (одна стрелка) после использования рекомбинантной проурокиназы (14-е сутки). Больной умер от двухсторонней пневмонии

Примечания: А – отсутствие выраженного геморрагического пропитывания и повреждения сосудов, многочисленные капилляры (три стрелки) и выраженная макрофагальная реакция (окраска МАГ, увел. × 100) **Б** – фрагмент рисунка 7A. Многочисленные капилляры (две стрелки) и макрофаги (одна стрелка) грануляционной ткани (увел. × 200). полного регресса периваскулярных кровоизлияний и пропитывания мозгового вещества эритроцитами (рис. 7). В перифокальной мозговой ткани определяются также полноценные капилляры без признаков фибриноидного некроза.

Таким образом, наблюдающаяся реакция репарации на фоне фибринолиза приводит к сокращению зоны повреждения, что подтверждается и клиническими данными о полном регрессе очаговой неврологической симптоматики, соответствовавшей очагу повреждения.

# Заключение

Пункционная аспирация и локальный фибринолиз нетравматических внутричерепных кровоизлияний являются перспективной методикой их хирургического лечения наряду с существующими традиционными способами.

Локальный фибринолиз может рассматриваться как метод выбора в хирургии гипертензивных ВМГ путаменального типа вследствие своей малой инвазивности и травматичности, позволяющей улучшить функциональные исходы заболевания.

Использование интратекального фибринолиза при массивных ВЖК способствует быстрой экспресс-санации ликвора с разрешением окклюзионной гидроцефалии, приводя к снижению летальности у тяжелой категории пациентов с гемотампонадой желудочков.

Полученные данные о низком числе рецидивных кровоизлияний на фоне локального фибринолиза, а также положительное влияние последнего в отношении репарации перифокальной мозговой ткани, позволяют говорить о безопасности применения рассматриваемого метода.

> Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в сборнике «Неотложные состояния в неврологии», Москва, 2009, с. 179-183.

Анонс Міністерство Охорони Здоров'я України Національна Академія Післядипломної Освіти ім. П.Л.Шупика Українська Асоціація Боротьби з інсультом

3-5 листопада 2010 року



# Київ вул. Саксаганського, буд. 6 Будинок Кіно



# ДРУГИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС

# ІНСУЛЬТ ТА СУДИННО-МОЗКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ

# НАУКОВА ПРОГРАМА:

- Епідеміологія та фактори ризику розвитку інсульту та судинно-мозкових захворювань
- Невідкладне лікування хворих з інсультом
- Сучасні нейрохірургічні методи лікування хворих з інсультом
- Первинна та вторинна профілактика інсульту
- Медико-соціальні проблеми хворих з інсультом
- Реабілітація хворих з інсультом

# ОСВІТНЯ ПРОГРАМА КОНГРЕСУ:

- Школа для практикуючих лікарів "Шкали в інсультології європейський стандарт в роботі невролога"
- Школа фізичної реабілітації після інсульту
- Засідання "Клубу Фахівців тромболізису"

# ПОЗАПРОГРАМНА НАВЧАЛЬНА СЕСІЯ

реєстрація за попередніми заявками

- 2 листопада Школа для практикуючих лікарів "Тромболізис при інсульті" (сертифікати по результатах заліку)
- 6 листопада Зальцбурзький семінар за участю проф. Вікер (Австрія) "Відновлення після інсульту. Актуальні Питання нейрореабілітації".

Семінар відбудеться на базі Інсультного центру клініки Оберіг (сертифікати)













Здоров'я України

THE LANCET Neurology

Додаткову інформацію про участь у конгресі можна отримати на сайті www.uabi.org.ua



# Конгрес

"Інсульт та судинно-мозкові захворювання" проводиться згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженим МОЗ і АМН України



Контакти:

Секретаріат Конгресу: e-mail: office@uabi.org.ua, тел. +380674655661, тел./факс +380445305489