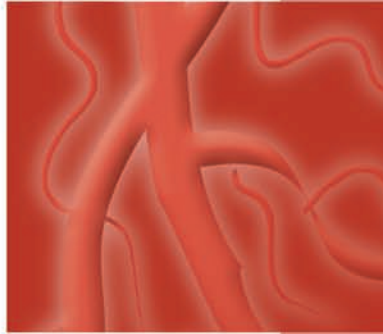


# Практична ангіологія



## ЗМІСТ

### Епідеміологічні дослідження

Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне монітування  
І.М. Горбась . . . . . 6

### Рекомендації

Рекомендации Американской ассоциации сердца (AHA) и Американской ассоциации инсульта (ASA) по ведению пациентов со спонтанными внутримозговыми кровоизлияниями (2010). . . . . 10

Профілактика уражень мозку при артеріальній гіпертензії (Методичні рекомендації)  
Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.М. Граніч та ін. . . . . 23

### Огляд

Роль антитромботической терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с сочетанным поражением сосудистых бассейнов  
А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина . . . . . 19

Сосудистая деменция: патогенез, диагностика и лечение  
И.В. Дамулин . . . . . 53

Периферические вазодилататоры при сердечной недостаточности  
А.Н. Беловол, И.И. Князькова . . . . . 58

### Клінічні дослідження

Гемодинамические характеристики, провоспалительная активация и гипердислипидемия у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной со стенотическими поражениями брахиоцефальных артерий  
В.А. Визир, А.Е. Березин, И.В. Визир . . . . . 38

Церебральна дисфункція при хронічній серцевій недостатності  
С.М. Стаднік. . . . . 49

### Актуально

Диабет и сердце: результаты передовых клинических исследований . . . . . 43

### Новини

Преимущества терапии статинами у пациентов с ХСН: данные метаанализа . . . . . 9

Анемия – независимый долгосрочный предиктор смертности пациентов с сердечной недостаточностью. . . . . 18

**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: Tereshchenko@id-zu.com**

**Учредитель**  
Игорь Иванченко

**Руководитель проекта**  
Татьяна Артюнина

**Издатель**  
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

**Генеральный директор**  
Татьяна Артюнина

**Медицинский консультант**  
Валерий Кидонь

**Шеф-редактор**  
Елена Терешенко  
Tereshchenko@id-zu.com

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

**Медицинский редактор**  
Константин Кремень

**Литературный редактор/корректор**  
Наталья Сахно

**Дизайн/верстка**  
Вера Длужевская

**Директор по маркетингу и рекламе**  
Галина Соломаная  
Solomyanaya@id-zu.com

**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 24.12.2010  
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, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой \*\*\* публикуются на правах рекламы.  
Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.  
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.  
Защищено авторским правом.

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

# Редакційна колегія

## Денисюк Віталій Іванович

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

## Дзяк Георгій Вікторович

Академик НАМН 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 Дмитрій Деонисович

Д.м.н., академик НАМН 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 НАМН 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 НАМН Украины (г. Киев)

## Паньків Володимир Іванович

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 Юрій Николаєвич

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 НАМН 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)



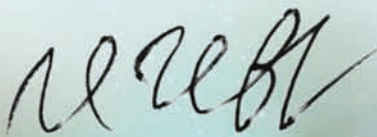
## **Дорогие читатели!**

Завершение каждого года – это время подведения итогов, но вместе с тем это и время самых светлых надежд, новых стремлений и больших планов, которые все мы мечтаем воплотить в реальность в новом году.

Журнал «Практическая ангиология», декабрьский номер которого вы сейчас держите в руках, издается уже более 5 лет. Пять лет – это много или мало? Уверен, что это вполне достаточный срок для того, чтобы врачам успел понравиться журнал и они стали его постоянными читателями.

Но в то же время 5 лет – это не столь большой срок для того, чтобы издание «застыло» в однажды определенных рамках, а его редакционная политика стала излишне консервативной. С каждым годом и медицинская наука, и практическая медицина развиваются все более быстрыми темпами, и те инновационные диагностические и лечебные технологии, которые еще вчера казались нам если не фантастикой, то во всяком случае делом весьма отдаленного будущего, уже сегодня стремительно входят в нашу реальную жизнь и вашу практическую деятельность. Мы решили, что время перемен настало и для одного из наших самых успешных проектов – журнала «Практическая ангиология». С нового года вы увидите его обновленную версию. Издание весьма существенно изменится и внешне, и по своему внутреннему содержанию. Не раскрывая всех наших задумок (пусть они будут для вас приятным сюрпризом в новом году), скажу главное – мы делаем это для того, чтобы журнал стал еще более ярким, современным, интересным и полезным в вашей клинической работе. Изменится многое, но неизменной останется та блестящая оригинальная идея, которая была положена в основу концепции журнала «Практическая ангиология» еще на этапе его создания: рассмотрение проблем сосудистой патологии с позиций комплексного, междисциплинарного подхода и выраженной практической направленности публикуемых материалов.

Я искренне поздравляю наших читателей с наступающим Новым годом и Рождеством Христовым! От имени всего коллектива Издательского дома «Здоровье Украины» желаю здоровья, творческих и профессиональных достижений, вдохновения и оптимизма, благополучия и процветания!



**Игорь Дмитриевич Иванченко,  
генеральный директор  
Издательского дома «Здоровье Украины»**



## Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне моніторування

**Н**есприятлива демографічна ситуація в Україні, що зумовлена значною мірою серцево-судинними захворюваннями, які істотно впливають на основні показники здоров'я населення, продовжує погіршуватись (рис. 1). Постійне зростання загальної смертності населення, зниження очікуваної тривалості життя викликає серйозну тривогу і свідчить про недостатню ефективність профілактичних заходів, що проводяться.

Незважаючи на те що хвороби системи кровообігу є провідною причиною смерті населення економічно розвинених країн, у більшості з них протягом останніх десятиліть реєструється стійка позитивна динаміка показників здоров'я, пов'язаних з цією патологією. Водночас в Україні спостерігається прямо протилежна тенденція: за останні 30 років поширеність серцево-судинних захворювань серед населення зросла в 3,5 раза, а рівень смертності від них – на 46%.

У наш час відомо, що епідемія хронічних неінфекційних захворювань, у тому числі серцево-судинних, значною мірою пов'язана зі способом життя і виникненням внаслідок цього фізіологічних чинників ризику. Зниження підвищених рівнів ризик-факторів супроводжується зменшенням захворюваності і смертності населення. На підставі цих взаємозв'язків була створена концепція факторів ризику, суть якої полягає в тому, що хоча ми досконало і не знаємо причин розвитку хронічних неінфекційних

захворювань, завдяки експериментальним, клінічним і, особливо, епідеміологічним дослідженням визначені чинники, пов'язані зі способом життя, оточуючим середовищем, генетичними особливостями людини, які сприяють розвитку і прогресуванню цих хвороб. Ця концепція є науковою підставою їх профілактики.

Країни, яким протягом останніх 30 років вдалося досягти суттєвого зниження смертності від серцево-судинних захворювань (США, Австралія, Фінляндія), використовували зазначену концепцію при розробці та реалізації профілактичних програм. У Фінляндії зниження на 82% смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) серед чоловічого населення працездатного віку протягом 30 років значною мірою зумовлено зменшенням рівня високого артеріального тиску (АТ), високого вмісту холестерину (ХС) і куріння. За цей же період на 60% зменшилася і смертність від раку легень [4]. Аналогічно, за рахунок зниження рівня АТ, ХС, індексу маси тіла і куріння зменшилася смертність загальна і від ІХС протягом 10 років у Литві [4]. Американські вчені, проаналізувавши причини зниження смертності від коронарної хвороби серця, дійшли висновку, що на 44% це зумовлено впливом на чинники ризику [7].

Серед факторів, пов'язаних зі способом життя, виділяють куріння, нездорове харчування, недостатню фізичну активність і зловживання алкоголем. Їх корекція сприяє зниженню індивідуального ризику за рахунок впливу на такі біологічні чинники, як надлишкова маса тіла та ожиріння, артеріальна гіпертензія (АГ), порушення ліпідного і вуглеводного обміну.

Для проведення конкретних і ефективних превентивних заходів серед населення необхідно мати повну і достовірну інформацію щодо поширеності факторів ризику в популяції. Епідеміологічні дослідження, надаючи цю інформацію, дозволяють оцінити масштаби проблеми і визначити пріоритети дій медичної науки і практики.

Одним з найважливіших чинників ризику розвитку хвороб системи кровообігу є АГ, яка є провідним фактором ризику ІХС та цереброваскулярних захворювань, які на 89% визначають рівень серцево-судинної смертності дорослого і на 74% – працездатного населення України (рис. 2).

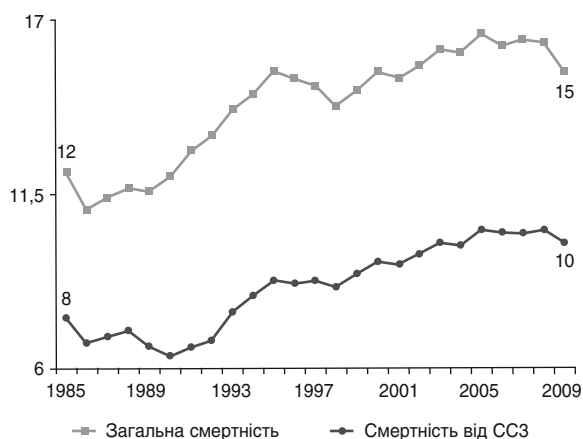


Рис. 1. Динаміка смертності в Україні (на 1 тис. населення)

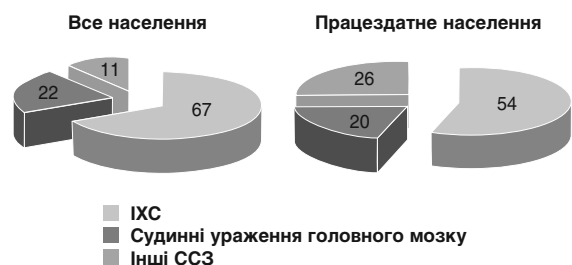


Рис. 2. Структура смертності від серцево-судинних захворювань (%)

За результатами проведених досліджень АГ визначається майже у третини населення (30%) незалежно від статі. З віком її поширеність зростає серед чоловіків від 1% у 18-24 роки до 66% у 55-64 роки, а у жінок – від 5% у 25-34 роки до 76% у 55-64 роки.

В структурі домінує АГ 1-го ступеня, питома вага якої становить 50%. АГ 2-го ступеня визначається у кожного третього (31%) хворого, а АГ 3-го ступеня – у 19% осіб з підвищеним АГ.

Аналіз розподілу АГ за формами свідчить, що незалежно від статі найбільш поширеною є змішана форма (68%), причому частота її зростає з віком. Поширеність ізольованої систолічної форми складає 20%, а діастолічної – 12%.

Моніторингування епідеміологічної ситуації протягом 30 років свідчить, що поширеність АГ в чоловічій популяції зросла від 27 до 30% ( $p > 0,05$ ) за рахунок збільшення середнього рівня систолічного АТ (САТ) на 2,4 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ); значення діастолічного тиску (ДАТ) зменшилось на 0,6 мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ). Серед жінок поширеність цього фактора ризику також зросла від 27 до 29% ( $p > 0,05$ ) за рахунок збільшення САТ на 2,3 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), а ДАТ – на 1,9 мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ).

Майже не змінилася структура АГ залежно від рівня АТ: дещо зменшилася від 54 до 50% ( $p > 0,05$ ) питома вага АГ 1-го ступеня і збільшився відсоток хворих з підвищеним тиском 2-го та 3-го ступенів відповідно від 28 до 31% та від 18 до 19%. У питомій вазі окремих форм АГ виявлені суттєві зміни: за рахунок зменшення в популяції частоти ізольованої діастолічної форми на 14% (від 26 до 12%,  $p < 0,05$ ) визначається вірогідне зростання змішаної на 7% (від 61 до 68%,  $p < 0,05$ ) та ізольованої систолічної на 7% (від 13 до 20%) форм.

Проведений аналіз рівня накопиченої смертності свідчить, що найбільш несприятливий віддалений прогноз незалежно від статі визначається для хворих зі змішаною формою АГ. Серед чоловіків смертність від усіх причин в 2,4 раза, а від серцево-судинних захворювань майже у 2 раза вище, ніж серед осіб з ізольованою діастолічною формою. У жінок загальний ризик смерті від хвороб системи кровообігу за наявності змішаної форми АГ в 1,6 раза вище відповідного показника у осіб з ізольованою систолічною формою.

Наявність змішаної форми АГ не тільки збільшує ризик загальної смертності, але й істотно впливає на середню тривалість життя. Згідно з нашими даними серед хворих зі змішаною формою середня тривалість періоду від дати обстеження до смерті менша в середньому на 2 роки, ніж серед хворих з ізольованою діастолічною,

і на 3 роки, ніж серед осіб з ізольованою систолічною формою [2].

Контроль АГ в популяції вважається одним із провідних напрямків у системі лікувально-профілактичних заходів щодо серцево-судинних захворювань. До цього часу в нашій країні і за кордоном накопичено значний обсяг наукових даних про підвищений АГ і шляхи його контролю. У США після впровадження державних програм, спрямованих на поліпшення якості контролю АГ вдалося втричі (від 10 до 34%) збільшити кількість хворих з цільовими значеннями АГ [6].

Серед міського населення нашої країни 63% хворих (60% чоловіків і 68% жінок) знають про підвищення у них АГ, приймають будь-які антигіпертензивні засоби 38% осіб (27% чоловіків і 54% жінок), а ефективність лікування складає лише 14% (10% серед чоловіків і 25% серед жінок). З віком поступово зростає обізнаність хворих про наявність АГ та охоплення медикаментозним лікуванням, тоді як ефективність лікування залишається майже незмінною. Ситуація щодо контролю АГ більш несприятлива у чоловіків: серед них менше обізнаних про наявність підвищеного АГ, нижчий відсоток охоплених медикаментозним лікуванням і більш низька його ефективність. Більш високі показники контролю АГ в жіночій популяції порівняно з чоловічою зумовлені тим, що, як відомо, жінки більше уваги приділяють своєму здоров'ю і ретельніше виконують призначення лікаря.

Протягом 30 років ситуація щодо контролю АГ в популяції істотно поліпшилась, хоча оптимальних результатів ще недосягнуто (рис. 3). Значно зменшилася кількість хворих, які намагаються нормалізувати АТ монотерапією, відповідно зросла до 52% чисельність тих, хто застосовує комбіноване лікування. В структурі призначень антигіпертензивних препаратів найчастіше (63%) використовуються інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, причому за останні 10 років частота їх призначень збільшилася у 2 раза. Кожний третій хворий приймає  $\beta$ -адреноблокатори, а кожний десятий – антагоністи кальцію. Відсоток препаратів другого ряду серед призначень зменшився від 65 до 8%. В інших країнах невисока ефективність антигіпертензивного лікування також залишається основною з невирішених проблем контролю АГ серед населення: у Великобританії ефективно лікуються лише 8-11% хворих, у Росії –

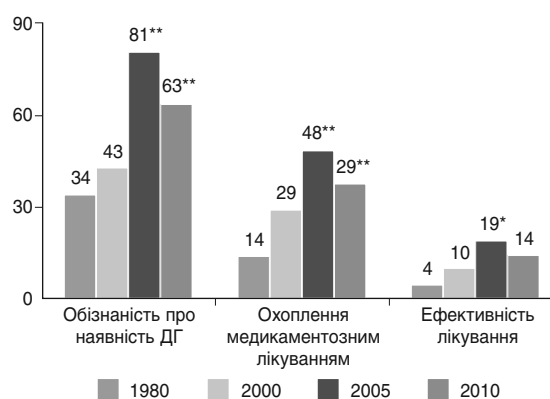


Рис. 3. Динаміка показників контролю АГ в популяції (%)

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

6% серед чоловіків і 18% – серед жінок, у Китаї – 8,1% [3, 9, 10].

Одним із факторів, що найбільше впливає на рівень смертності населення України, є куріння. З віком серед чоловіків поширеність цієї шкідливої звички істотно зменшується від 59% у 18-24 роки до 29% в 55-64 роки переважно внаслідок погіршення стану здоров'я та виникнення захворювань. Серед жінок найбільша розповсюдженість куріння (38%) також визначається у віковій групі 18-24 роки, а в подальшому частота його зменшується до 6%.

За даними 30-річного моніторингу епідеміологічної ситуації серед чоловіків поширеність куріння зменшилася від 50 до 45% ( $p > 0,05$ ). При цьому середня кількість сигарет, які викурюються щодня, залишається незмінною і досить високою ( $16,5 \pm 0,4$  сиг./день). Серед жінок протягом періоду спостереження розповсюдженість паління зросла від 7 до 20% ( $p < 0,01$ ), причому поширення цієї шкідливої звички реєструється в усіх вікових групах. Жінки в середньому щодня викурюють вдвічі менше, ніж чоловіки ( $8,1 \pm 0,4$  сиг./день).

Незважаючи на невеликий, порівняно з іншими, показник поширеності куріння в жіночій популяції, проблема куріння жінок в Україні набуває своєї актуальності, по-перше, внаслідок швидкого зростання розповсюдженості цієї шкідливої звички, по-друге, внаслідок її значення у виникненні серцево-судинних захворювань. Встановлено, що на розвиток ІХС у жінок віком до 55 років істотно впливають такі фактори, як куріння у поєднанні з глікемією, ліпідні порушення, гінекологічні захворювання та хвороби щитовидної залози [1].

Проведені епідеміологічні дослідження переконливо довели наявність зв'язку між порушеннями ліпідного обміну та розвитком серцево-судинних захворювань [11].

Згідно з нашими даними, у 69% хворих з діагностованою ІХС визначається гіперхолестеринемія (ГХС), а у кожного п'ятого – гіпертригліцеридемія (ГТГ). Серед осіб з нормальними значеннями загального ХС ( $< 5,2$  ммоль/л) АГ виявляють у кожного четвертого (26%), серед осіб з рівнем цього показника  $5,2-6,2$  ммоль/л – у кожного третього (34%), а серед обстежених з вираженою ГХС ( $\geq 6,2$  ммоль/л) – майже у кожного другого (46%). Аналогічна залежність визначається і між рівнем тригліцеридів (ТГ) та частотою АГ. Остання реєструється у 2,3 рази частіше серед осіб з вираженою ГТГ ( $\geq 2,3$  ммоль/л), ніж серед обстежених з нормальними значеннями цього показника ( $< 1,7$  ммоль/л).

За результатами проведеного дослідження серед населення визначається висока поширеність ГХС: відповідних профілактичних втручань потребують 46% чоловіків і 61% жінок, причому у 30% чоловіків і 43% жінок рівень загального ХС в крові коливається в межах  $5,2-6,2$  ммоль/л, а у кожного шостого обстеженого незалежно від статі (16% чоловіків і 18% жінок) його вміст становить  $\geq 6,2$  ммоль/л. З віком у осіб обох статей частота ГХС поступово зростає; у віковій групі 55-64 роки цей чинник ризику виявляється майже в 3 рази частіше, ніж серед осіб віком 18-24 років.

Середні рівні загального ХС в крові є досить високими в українській популяції –  $5,2 \pm 0,03$  ммоль/л у чоловіків і  $5,7 \pm 0,04$  ммоль/л у жінок.

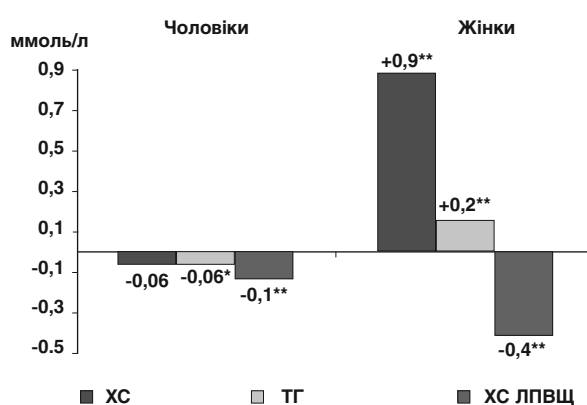


Рис. 4. Зміни середніх рівнів ліпідів крові в міській популяції за 30-річний період

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Розповсюдженість ГТГ значно менша порівняно з ГХС: лише 11% чоловіків і 8% жінок потребують превентивних заходів, спрямованих на зниження рівня ТГ у крові. Частота ГТГ з віком поступово зростає у чоловіків від 2% у 18-24 роки до 14% у 55-64 роки, а у жінок – від 5% у 25-34 роки до 21% у 55-64 роки.

Протягом 30 років, на жаль, реєструються негативні зміни середньопопуляційних рівнів ліпідних показників як серед чоловіків, так і серед жінок, причому серед останніх – більш виражені (рис. 4). Зростання вмісту загального ХС серед жінок і стабільність цього показника серед чоловіків супроводжується істотним зменшенням середніх значень ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Таким чином, ліпідний профіль загальної популяції набув більшої атерогенності.

Серед факторів ризику, що потенційно модифікуються, одне з провідних місць займають надлишкова маса тіла та ожиріння. В багатьох проспективних дослідженнях встановлено незалежний внесок надмірної ваги в рівні АТ, захворюваність і смертність від серцево-судинних та інших хронічних неінфекційних захворювань, також доведено, що ожиріння є вагомим фактором ризику хвороб системи кровообігу як у чоловіків, так і у жінок [5].

Згідно з нашими даними, АГ визначається у осіб із надмірною вагою майже в 4 рази, а за наявності ожиріння – в 6 разів частіше, ніж серед осіб з нормальною масою тіла. Стандартизований за віком показник поширеності надлишкової маси тіла становить 35% серед чоловіків і 24% – серед жінок. З віком незалежно від статі частота цього показника зростає. Крім того, 15% чоловіків і 28% жінок, що проживають у місті, страждають на ожиріння. Отже, проблеми з вагою наявні у більшій половині дорослого населення України незалежно від статі, причому поширеність ожиріння серед жінок майже в 2 рази вища, ніж у чоловіків.

Слід зазначити, що надлишкова маса тіла і особливо ожиріння надзвичайно тяжко піддаються контролю на популяційному рівні. Водночас протягом 30-річного періоду спостереження розповсюдженість надмірної ваги в чоловічій популяції істотно зменшилась від 47 до 35% ( $p < 0,05$ ), а частота ожиріння майже не змінилась, коливаючись від 12 до 15% ( $p > 0,05$ ). В жіночій популяції реєструються позитивні зміни обох показників: поширеність надлишкової маси тіла зменшилась від 39 до 23% ( $p < 0,05$ ), а ожиріння – від 31 до 28% ( $p > 0,05$ ).

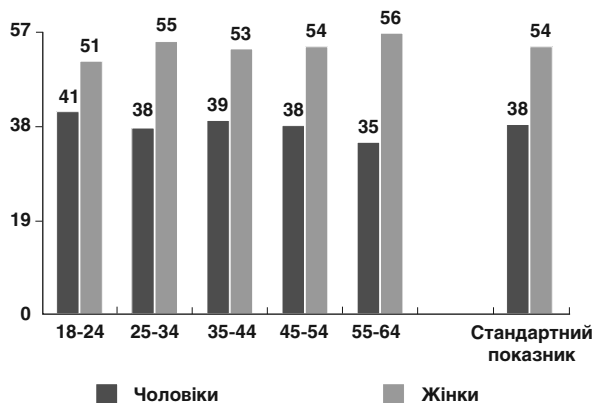


Рис. 5. Поширеність гіподинамії в міській популяції (%)

Одним з найпоширеніших факторів ризику в популяції є недостатня фізична активність. Більше третини (38%) чоловіків і більше половини (54%) жінок ведуть малорухомий спосіб життя. З віком поширеність гіподинамії практично не змінюється. Навіть у молодому віці (18-24 роки) рівень фізичної активності майже у половини населення визначається як недостатній (рис. 5). Дослідженнями доведено, що найнижчий ризик загальної і коронарної смертності визначається серед осіб з невеликою і помірною фізичною активністю. Активний відпочинок понад 4 години у вихідні дні, помірні заняття садівництвом та регулярні прогулянки протягом 40 хв/день і більше суттєво зменшують загальну смертність [8].

На жаль, протягом 30-річного періоду спостереження частота гіподинамії в популяції збільшилася у 2 рази (від 19 до 38%,  $p < 0,01$ ) серед чоловіків і майже в 1,5 рази (від 40 до 54%,  $p < 0,05$ ) серед жінок.

Таким чином, висока поширеність факторів ризику в популяції свідчить про несприятливу епідеміологічну ситуацію щодо серцево-судинних захворювань серед населення України. Наявність такого профілю ризику не дозволяє сподіватися найближчим часом на помітне зниження смертності населення і свідчить про необхідність більш активного застосування методів профілактики на індивідуальному і популяційному рівні.

З практичної точки зору важливого значення набуває визначення у пацієнта сумарного індивідуального ризику, оскільки у однієї людини часто виявляється декілька факторів ризику, які з часом можуть змінюватись в різних напрямках. У хворих на серцево-судинні захворювання корекція чинників ризику повинна обов'язково входити до програм лікування і бути більш агресивною.

### Література

1. Вардугина Н.Г., Волкова Э.Г. Вклад различных факторов риска в развитие ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 55 лет (клинико-ангиографическое и популяционное исследование) // Российский кардиологический журнал. — 2004. — 2. — С. 34-37.
2. Кваша О.О., Малацківська О.В. До проблеми вторинної профілактики артеріальної гіпертензії. Охорона здоров'я України. — 2005. — 3-4. — С. 36-40.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — 1. — С. 4-9.
4. A strategy to prevent chronic disease in Europe. A focus on public health action. The CINDI vision // WHO. — 2004. — 41 p.
5. Banegas J.R., Lopes-Garcia E., Gutierrez-Fisac J.L. et al: A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. J Clin Nutr 2003; 57: 201-208.
6. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The OHK 7 Report. — JAMA. — 2003. — 289. — P. 2560-2572.
7. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al. Explaining the disease in US deaths from coronary heart disease, 1980-2000 // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 2388-2398.
8. Goya Wannamethee S., Shaper G., Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease // Int. Med. J. — 2002. — Vol. 3. — P.201-207.
9. Gu D., Reynolds K., Wu X. et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in China // Hypertension. — 2002. — Vol. 40. — P. 920-927.
10. Primatesta P., Falaschetti E., Gupta S. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England // Hypertension. — 2001. — Vol. 3. — P. 187-193.
11. Schaefer E.J. Lipoproteins, nutrition and heart disease // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 75. — P. 191-212.

• НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ •

## Преимущества терапии статинами у пациентов с ХСН: данные метаанализа

Ученые из Китая недавно завершили метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в ходе которого выполнялась проверка гипотезы о том, что терапия статинами может оказывать положительное воздействие на процессы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Проведенный поиск в базах PubMed, MEDLINE, EMBASE и EBМ позволил обнаружить 11 РКИ, соответствующих критериям включения в данный метаанализ (прямое сравнение эффективности лечения пациентов с ХСН с применением статинов и без такового). В целом, участие в этих РКИ приняли 590 пациентов с ХСН. Сводный анализ их результатов продемонстрировал, что проводимая пациентам с ХСН терапия статинами ассоциирована с достоверным увеличением фракции выброса ЛЖ (взвешенная разность средних (WMD) — 3,35%, 95% ДИ 0,80-5,91%,  $p = 0,01$ ). Кроме того, в ходе метаанализа были выявлены и другие положитель-

ные эффекты терапии статинами: уменьшение конечно-диастолического диаметра ЛЖ (WMD: -3,77 мм, 95% ДИ от -6,24 до -1,31 мм,  $p = 0,003$ ), конечно-систолического диаметра ЛЖ (WMD: -3,57 мм, 95% ДИ от -6,37 до -0,76 мм,  $p = 0,01$ ), снижение концентрации мозгового натрийуретического пептида (WMD: -83, 17 пкг/мл, 95% ДИ: от -121,29 до -45,05 пкг/мл,  $p < 0,0001$ ) и уменьшение ФК СН по NYHA (WMD: -0,30, 95% ДИ: от -0,37 до -0,23,  $p < 0,00001$ ). Полученные данные позволили авторам метаанализа сделать вывод о том, что доступные в настоящее время доказательные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ХСН терапия статинами действительно может оказывать положительное влияние на сократительную функцию сердца и клиническое течение заболевания, а также на процессы ремоделирования ЛЖ.

Zhang L. et al., Clin. Cardiol., 10 Dec, 2010 (online publication).

# Рекомендации Американской ассоциации сердца (AHA) и Американской ассоциации инсульта (ASA) по ведению пациентов со спонтанными внутричерепными кровоизлияниями (2010)

**С**понтанные нетравматические внутричерепные кровоизлияния (ВМК) – важная причина инвалидности и смертности во всем мире. Несмотря на то что было написано много статей о попытках найти новые специфические методы лечения, существует не так много литературы, в которой описывались бы успехи и цели агрессивного консервативного и хирургического лечения этого заболевания. По данным недавно проведенного исследования, большинство пациентов с небольшими ВМК выживают при условии хорошего медицинского ухода. На сегодня это означает, что качество ухода за пациентом с ВМК имеет прямое и сильное влияние на исход, даже несмотря на отсутствие специфической терапии. Агрессивность лечения пациентов с ВМК прямо связана с летальностью при этом заболевании. Одна из целей данных рекомендаций – напомнить клиницистам о важности ухода и лечения пациентов с ВМК и обеспечить основанную на доказательствах базу для его проведения.

С тем, чтобы сделать эти рекомендации менее объемными и полезными для практикующих клиницистов, детали эпидемиологии здесь не приводятся, они доступны в многочисленных публикациях. Также здесь не обсуждаются еще не завершенные клинические исследования, но делается акцент на уже существующих методах лечения. Наконец, были опубликованы новые рекомендации в отношении проблемы детского ВМК, и в этой связи будут представлены ниже.

## Неотложная диагностика, оценка ВМК и его этиология

ВМК является неотложным состоянием. Быстрая диагностика и лечение имеют огромное значение, так как состояние пациентов часто резко ухудшается в первые часы после события. Так, более чем у 20% пациентов с ВМК отмечается угнетение уровня сознания на  $\geq 2$  балла по шкале комы Глазго (GCS) с догоспитального этапа до момента осмотра в отделении неотложной помощи

(ОНП). Среди тех пациентов, состояние которых продолжает ухудшаться на догоспитальном этапе, балл по GCS снижается в среднем на 6, а летальность составляет  $> 75\%$ . Быстрое ухудшение состояния и плохие долгосрочные исходы подчеркивают необходимость раннего агрессивного лечения.

## Лечение на догоспитальном этапе

Первичные цели на этом этапе – обеспечить поддержку дыхания и кровообращения, транспортировать пациента в ближайший стационар, в котором есть условия для лечения пациентов с острым инсультом. Вторичными целями являются уточнение анамнеза, в особенности времени, когда произошло событие, других данных о состоянии здоровья пациента и о принимаемых препаратах или наркотиках. Кроме того, служба неотложной помощи должна уведомить принимающий стационар о том, что прибывает пациент с инсультом с тем, чтобы подготовить необходимые службы. Как было показано, подобные уведомления существенно сокращают время до проведения компьютерной томографии (КТ) в ОНП.

## Лечение в ОНП

Крайне важно, чтобы каждое ОНП было подготовлено к лечению пациентов с ВМК или имело план быстрой транспортировки пациентов в соответствующие стационары. Критически необходимые для лечения пациентов с ВМК силы – это отделения неврологии, нейрорадиологии, нейрохирургии и интенсивной терапии, адекватным образом укомплектованные подготовленными врачами и средним медицинским персоналом. В ОНП следует максимально быстро наладить контакт с консультирующими службами, оценка пациента должна проводиться быстро и эффективно, при этом работа врачей и медсестер происходит параллельно.

Неотложные меры, проводимые пациентам с ВМК, могут включать нейрохирургическое вмешательство (удаление гематомы, наружное дренирование желудочков,



инвазивный мониторинг внутричерепного давления и др.), кардиоваскулярную поддержку, интубацию и терапию коагулопатии. Во многих центрах разработаны клинические протоколы по интенсивному лечению пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), но только немногие имеют подобные протоколы для лечения ВМК. Подобные протоколы позволяют более эффективно, стандартизированным образом всесторонне лечить тяжелых пациентов с ВМК.

### Нейровизуализация

До тех пор, пока не доказано обратное, считают, что внезапное развитие фокальных неврологических симптомов является следствием сосудистого события. Однако, основываясь лишь на клинических данных, нельзя достоверно дифференцировать кровоизлияние от ишемии. Рвота, систолическое артериальное давление (САД) > 220 мм рт. ст., сильная головная боль, кома или нарушение сознания, прогрессирующее за минуты или часы течение заболевания – все это факторы, предполагающие ВМК, но ни один из них не является специфичным, и поэтому требуется визуализация. Для первичной визуализации подходят как КТ, так и магнитно-резонансная томография (МРТ). КТ исключительно чувствительный метод диагностики острых кровоизлияний и является золотым стандартом; последовательности градиентного эхо и T<sub>2</sub>-взвешенных изображений МРТ так же чувствительны в диагностике острых кровоизлияний, как и КТ, и более чувствительны в диагностике более старых кровоизлияний. Однако ряд факторов, такие как цена, длительность обследования, доступность, удаленность от ОНП, состояние пациента и др., ограничивают его применение лишь небольшим числом случаев.

Частое раннее ухудшение состояния после ВМК частично обусловлено продолжающимся кровотечением, которое может прогрессировать несколько часов после появления симптомов. Чем раньше проведена визуализация, тем вероятнее, что на повторных сканах будет иметь место увеличение размеров гематомы. Среди пациентов, которым проводили КТ в течение первых 3-х часов, у 28-38% при повторных сканах отмечалось увеличение гематомы более чем на одну треть. Увеличение гематомы – предиктор ухудшения состояния, повышенной инвалидности и летальности. Поэтому выявление пациентов с высоким риском увеличения гематомы является предметом активных исследований. КТ-ангиография и КТ с контрастированием – методы, позволяющие идентифицировать таких пациентов на основании экстравазации контраста в гематому. МР и КТ в сосудистых режимах (ангио- и венография) – достаточно чувствительными методами диагностики вторичных причин геморрагии, таких как артериовенозные мальформации, опухоли, болезнь моя-моя и тромбоз церебральных вен. При наличии клинических подозрений на предмет сосудистых причин и позитивных результатах неинвазивной визуализации следует подумать о проведении КТ-ангиографии. Клинические подозрения на вторичные причины ВМК могут включать продромальную головную боль, неврологические и конституциональные особенности. Радиологические признаки вторичных причин ВМК включают наличие субарахноидального кровоизлияния,

нетипичной (нециркулярной) формы гематомы, наличие непропорционального гематоме отека к моменту первичной визуализации, нетипичное расположение кровоизлияния, наличие патологических объемных структур. Если данные рутинной визуализации (локализация, размер зоны отека, патологический сигнал от церебральных синусах) предполагают тромбоз церебральных вен, то следует провести МР- или КТ-венографию.

Таким образом, ВМК является неотложным состоянием, которое характеризуется высокой инвалидизацией и летальностью, требует срочной диагностики и агрессивного лечения. Часто в первые часы после появления симптомов отмечается увеличение размеров гематомы и раннее ухудшение состояния.

### Рекомендации

1. Для дифференциальной диагностики ИИ и геморрагического инсульта рекомендуется проведение КТ или МРТ в неотложном порядке (1, А).
2. Полезными методами выявления у пациентов высокого риска увеличения гематомы являются КТ-ангиография и КТ с контрастом (2b, В); КТ-ангиография, КТ-венография, КТ и МРТ с контрастом, МР-ангиография, МР-венография – методы, полезные в диагностике структурной патологии, такой как сосудистые мальформации и опухоли (2a, В).

### Терапия ВМК

*Гемостаз, антиагреганты и профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ).* Патология системы гемостаза может играть определенную роль при ВМК. Повышенный риск отмечается у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (ПАК), страдающих дефицитом факторов свертывания, при тромбоцитопении и качественных изменениях тромбоцитов. Пациенты, получающие терапию ПАК, составляют 12-14% больных с ВМК, и по мере повышения частоты применения варфарина этот процент будет расти. Важно распознать имеющуюся коагулопатию, так как это позволяет целенаправленно ее корригировать.

В отношении пациентов, получающих ПАК, у которых развилось угрожающее жизни кровотечение, такое как внутричерепное кровоизлияние, рекомендуется корригировать международное нормализованное отношение (МНО) как можно быстрее. Применялось введение витамина К и свежзамороженной плазмы (СЗП), однако это имеет историческое значение – сейчас появились концентраты протромбинового комплекса (КПК) и рекомбинантный фактор 7a (РФ7a). Витамин К является вспомогательным средством для других более быстродействующих методов лечения, так как его действие развивается в течение часов. Эффективность СЗП также ограничена, что обусловлено возможностью развития аллергических и инфекционных трансфузионных реакций, затратами времени и объемом препарата, необходимым для коррекции. В одном исследовании было показано, что через 24 ч после введения СЗП 17% не достигали показателя МНО ≤ 1,4, то есть этого недостаточно для коррекции коагулопатии.

КПК являются концентратами факторов плазмы, которые изначально применялись для лечения дефицита

фактора 9. Так как КПК кроме фактора 9 содержит факторы 2, 7 и 10, его все чаще рекомендуют к применению для обращения вспять эффектов варфарина. КПК действует быстро, содержит высокие концентрации коагуляционных факторов в небольших объемах и не содержит инфекционных частиц. Различные препараты КПК отличаются содержанием тех или иных факторов (хотя обычно меньше всего фактора 7). При их введении нормализация МНО у пациентов, применявших ПАК, происходит в течение нескольких минут. В нескольких ретроспективных обзорах было показано, что витамин К + КПК быстрее, чем витамин К + СЗП, позволяет добиться нормализации МНО, но различия в исходах при этом не наблюдалось. В других исследованиях также было показано более быстрое действие КПК по сравнению с СЗП, а также меньшая частота побочных эффектов. Хотя теоретически эти препараты повышают риск тромбоза.

РФ7А, лицензированный для лечения гемофилии, привлек к себе внимание как средство лечения спонтанных и ПАК-ассоциированных кровоизлияний. Хотя препарат быстро нормализует МНО, он не восполняет все витамин-К-зависимые протеины и по этой причине не так эффективно как КПК восстанавливает формирование тромбина. В свете ограниченных данных Американское общество гематологии не рекомендует рутинно применять РФ7А для обратного развития эффектов варфарина.

РФ7А изучали как средство лечения ВМК, не связанных с ПАК. Было показано, что терапия РФ7А в течение первых 4 ч после появления симптомов ВМК ограничивает рост гематомы и улучшает исходы по сравнению с плацебо, но несет несколько больший риск тромбоэмболических событий (7 и 2% соответственно). В дальнейшем (фаза 3) не выявлено отличий в клинических исходах, хотя на фоне терапии РФ7А достоверно уменьшаются прогрессирование гематомы. Частота тромбоэмболических событий на фоне терапии РФ7А была выше, чем в группе плацебо, в особенности при использовании в высоких дозах (80 мг/кг). Однако авторы отмечают дисбаланс в группах, в частности более высокий процент пациентов с внутрижелудочковым кровоизлиянием в группы высоких доз РФ7А. Еще предстоит определить, полезен ли РФ7А в терапии пациентов с ВМК, а в настоящее время благоприятные эффекты РФ7А остаются недоказанными.

В исследованиях влияния антиагрегантной терапии и значения тромбоцитарной дисфункции на рост гематомы и исходы заболевания были получены противоречивые результаты. По данным одного исследования применение антиагрегантов не имело связи с ростом гематомы или клиническими исходами. Однако по другим данным дисфункция тромбоцитов может быть связана с ростом гематомы и исходами. Польза и безопасность трансфузии тромбоцитов и других препаратов у пациентов с нормальным количеством тромбоцитов, принимающих антиагреганты, неизвестна.

Пациенты с ВМК имеют высокий риск развития тромбоэмболических событий. Более высокий риск отмечается у женщин и афроамериканцев. Было показано, что периодическая пневматическая компрессия

в сочетании с эластическими чулками более эффективна в профилактике ТГВ, чем только лишь чулки (4,7 и 15,9% соответственно). Менее понятна роль комбинации антикоагулянтов и пневматической компрессии. По данным 2-х небольших рандомизированных исследований, не отмечено различия в частоте ТГВ и кровотечения среди пациентов, получавших небольшие дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на 4-й и 10-й день после ВМК. В неконтролируемом исследовании сообщается, что терапия НМГ, начатая на 2-й день после ВМК, снижает частоту тромбоэмболических событий без повышения частоты геморрагий.

#### Рекомендации

1. Пациенты с тяжелыми дефицитами коагуляционных факторов или тяжелой тромбоцитопенией должны получать соответствующую заместительную терапию (1, С).
2. Пациентам с ВМК, МНО у которых повышен вследствие терапии ПАК, следует отменить варфарин и назначить лечение, в частности витамин К, с тем, чтобы заместить витамин-К-зависимые факторы и нормализовать МНО (1, С). КПК по сравнению с СЗП не позволяет добиться лучших исходов, однако ассоциирована с меньшим числом осложнений, поэтому целесообразно рассматривать КПК как альтернативу СЗП (2а, В). РФ7А не заменяет все факторы свертывания, и хотя он и снижает МНО, процесс тромбообразования может быть не восстановлен *in vivo*; поэтому РФ7А рутинно не рекомендуется как единственный препарат для обратного развития эффектов ПАК при ВМК (3, С).
3. Хотя РФ7А ограничивает рост гематомы у пациентов с ВМК, не имеющих коагулопатии, он повышает риск тромбоэмболии и не оказывает четкого позитивного влияния при использовании среди неотобранных пациентов. По этим причинам препарат не рекомендуется к рутинному применению среди неотобранных пациентов (3, А). Для того чтобы дать рекомендации по применению этого препарата, требуются дальнейшие исследования, направленные на уточнение вопроса о том, каким пациентам он может быть полезен.
4. Польза переливания тромбоцитарной массы пациентам с ВМК, которые принимали антиагреганты, непонятна и требует дальнейшего изучения (2b, В).
5. Пациентам с ВМК следует проводить периодическую пневматическую компрессию с тем, чтобы предотвратить венозную тромбоэмболию и сочетать ее с эластическими чулками (1, В).
6. После того, как задокументировано прекращение кровотечения, на 1-4-й день после развития ВМК, можно думать о назначении низких доз НМГ или нефракционированного гепарина (НФГ) с целью профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов, которые мало двигаются (2b, В).

*АД и исходы ВМК.* Часто у пациентов с ВМК отмечается значительное повышение АД, более выраженное, чем при ИИ. Несмотря на то что в целом АД спонтанно снижается в течение нескольких дней у большинства пациентов с ВМК, персистенция повышенного давления

отмечается у значительного числа пациентов. Возможные патофизиологические механизмы включают стрессовую активацию нейроэндокринной системы (симпатической нервной системы, ренин-ангиотензиновой оси или глюкокортикоидной системы) и повышение внутричерепного давления. Теоретически гипертензия может приводить к гидростатическому увеличению гематомы, окружающего отека и повторному кровотечению; все эти факторы обуславливают неблагоприятные исходы ВМК. Несмотря на эти соображения, не была показана четкая взаимосвязь гипертензии и увеличения гематомы в течение первых нескольких часов после ВМК.

По данным крупного систематического обзора, проведенного в Китае, показатель САД > 140-150 мм рт. ст. в течение 12 ч связан с более чем двукратным риском летального исхода и инвалидизации. По сравнению с ИИ, при котором были показаны U- и J-образная связь уровня АД и неблагоприятного исхода, лишь в одном исследовании был выявлен неблагоприятный исход ВМК при низком САД (< 140 мм рт. ст.). Объяснением этому может служить то, что очень низкое АД отмечается в очень тяжелых случаях, и хотя оно ассоциировано с высокой летальностью, оно само по себе может не быть ее причиной.

**Эффекты гипотензивной терапии.** Данные проведенных исследований и безуспешные попытки выявить ишемическую полутень при ВМК стали базой для трайла INTERACT – открытого рандомизированного контролируемого пилотного исследования, в котором изучались преимущественно китайские жители (n = 404). Они получали лечение в течение 6 ч после ВМК; 203 вводили доступные препараты с тем, чтобы достичь в течение часа целевого САД 140 мм рт. ст. и поддерживать его в течение 24 ч, а 201 – САД в 180 мм рт. ст. (в соответствии с более ранними рекомендациями АНА). По данным исследования в группе интенсивного лечения отмечался меньший относительный и абсолютный «рост» гематомы в течение 24 ч. Кроме того, в группах не было отмечено более выраженного неврологического ухудшения или нежелательных реакций, обусловленных большим снижением АД, ровно как и инвалидизации и качества жизни, хотя в трайле не предусматривался учет этих показателей. Данные этого исследования верифицируют концепцию раннего снижения АД у пациентов с ВМК, но они недостаточны для того, чтобы дать четкие рекомендации. В исследовании ATACH также были получены данные, свидетельствующие о пользе раннего снижения АД при ВМК. В этом исследовании (n = 80) использовали 4-ступенчатую модель снижения АД, основанную на нитроглицерине.

Таким образом, с момента публикации рекомендаций АНА 2007 г. стало больше известно о механизмах ВМК и безопасности ранней гипотензивной терапии. Данные исследований INTERACT и ATACH на сегодня представляют собой лучшие доказательные данные в отношении вопроса о гипотензивной терапии при ВМК. Хотя в этих исследованиях было показано, что интенсивное снижение АД клинически приемлемо и потенциально безопасно, целевые показатели АД, длительность терапии и влияние ее на исходы остаются неясными.

#### Рекомендации

1. До завершения продолжающихся клинических исследований в отношении вопроса регуляции АД при ВМК врачам следует руководствоваться существующими неполными доказательными данными (2b, C).
2. Снижение АД до 140 мм рт. ст. пациентам, инициальное АД которых составляет 150-220 мм рт. ст., видимо, является безопасным (2a, B).

#### Лечение в стационаре и предотвращение вторичных повреждений мозга

**Мониторинг.** Общее и неврологическое состояние пациентов с ВМК часто нестабильно, особенно в первые дни после ВМК. Лечение этих пациентов в специальных отделениях нейрореанимации ассоциировано с меньшей летальностью. Частый мониторинг витальных показателей, неврологические осмотры, постоянный кардиопульмональный мониторинг, телеметрическая электрокардиография и определение сатурации кислорода – меры, которые должны быть стандартом. Если пациент получает вазоактивные препараты внутривенно, то стандартом должен быть постоянный интраартериальный мониторинг АД.

**Сестринский уход.** Специфический сестринский уход за пациентами с ВМК в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) может включать:

- постоянное наблюдение и мониторинг внутричерепного давления (ВЧД), церебрального перфузионного давления и гемодинамической функции;
- реализация протоколов по лечению повышенного ВЧД, АД, проведению искусственной вентиляции, лечению лихорадки и контролю гликемии;
- профилактика осложнений, обусловленных малоподвижностью посредством позиционирования, правильной дыхательной поддержки и мобилизации в пределах физиологических возможностей.

#### Рекомендации

Первичный мониторинг и лечение пациентов с ВМК должен происходить в ОИТ и проводиться персоналом, который имеет опыт в области нейроинтенсивной терапии (1, B).

**Контроль гликемии.** Высокая гликемия при поступлении у пациентов с ВМК ассоциирована с большей летальностью, причем как при наличии, так и при отсутствии сахарного диабета. По данным рандомизированного исследования, которое проводилось преимущественно среди хирургических пациентов, жесткий контроль гликемии (80-110 мг/дл) улучшает исходы. Тем не менее, в более поздних трайлах показано, что при таком лечении отмечается большая инцидентность системных и церебральных гипогликемических эпизодов и, возможно, больший риск летального исхода. Поэтому на сегодня вопросы контроля гликемии у пациентов с ВМК требуют уточнения. Гипогликемии следует избегать.

**Коррекция температуры тела.** На экспериментальных животных моделях травмы мозга было показано, что на фоне лихорадки исходы ухудшаются. Высокая частота лихорадки отмечается у пациентов с лобарными и базальными

кровоизлияниями, в особенности при наличии крови в желудочках мозга. Длительность лихорадки у пациентов, не умерших в течение первых 72 ч после госпитализации, имеет связь с исходом и, видимо, является его независимым прогностическим фактором. На основании этих данных представляется рациональным агрессивно лечить гипертермию при ВМК, однако, нет данных, связывающих такое лечение с исходами. Также у пациентов с ВМК не изучалось терапевтическое охлаждение.

*Эпилептические припадки и противосудорожные препараты.* Сообщается, что судорожные приступы в течение первых 2-х недель после ВМК встречаются с частотой 2,7-17%, причем большая их часть происходит непосредственно во время или вскоре после события. По данным исследований с применением электроэнцефалографического (ЭЭГ) мониторинга у 28-31% пациентов с ВМК отмечаются ЭЭГ-признаки судорожных приступов, несмотря на то что большинство из них профилактически получали антиконвульсанты профилактически. В крупном одноцентровом трайле применение противосудорожных препаратов существенно не влияло на частоту судорог у пациентов, перенесших лобарные ВМК. С другой стороны, по данным проспективных популяционных исследований, эпилептические приступы не были ассоциированы с худшим исходом или большей летальностью. Клиническое значение субклинических судорожных изменений на ЭЭГ также неясно. Было показано, что пациенты, получавшие антиконвульсанты (преимущественно фенитоин), у которых не было явных судорожных приступов, к 90-му дню после события имели более высокую вероятность стать инвалидами или умереть, чем те, которые не принимали. При этом учитывали поправку на другие предикторы. В другом одноцентровом наблюдательном исследовании были получены аналогичные результаты, в особенности в отношении фенитоина. Поэтому антиконвульсанты следует назначать только пациентам с явными (клиническими) судорожными припадками или ЭЭГ-приступами при условии угнетения сознания на их фоне. Проведение постоянного мониторинга ЭЭГ бывает полезно пациентам с ВМК, у которых отмечается несоответствие уровня сознания и степени повреждения мозга. Польза профилактического применения антиконвульсантов остается неясной.

#### Рекомендации

1. Следует мониторировать уровень глюкозы и поддерживать нормогликемию (1, С).
2. Явные судорожные припадки следует лечить антиконвульсантами (1, А). Проведение постоянного мониторинга ЭЭГ, по всей видимости, рекомендуется пациентам с ВМК, у которых отмечается несоответствие уровня сознания и степени повреждения мозга (2а, В). Пациентам, у которых отмечаются ЭЭГ-признаки судорожных приступов на фоне изменения сознания, следует назначать антиконвульсанты (1, С). Не стоит назначать антиконвульсанты с профилактической целью (3, В).

*Железо.* На животной модели ВМК (крысы) системная терапия хелатором железа дефероксамином приводит к улучшению ВМК-индуцированных показателей

маркеров повреждения ДНК, уменьшает церебральный отек и улучшает функциональное восстановление. Существует небольшое количество литературных данных о роли железа при ВМК, однако имеются сообщения о том, что высокий уровень ферритина ассоциирован с неблагоприятным исходом и коррелирует с объемом отека вокруг гематомы. Ограничение токсичных эффектов, связанных с железом, – многообещающий терапевтический подход при ВМК. Кроме того, дефероксамин имеет и другие нейропротекторные свойства, которые требуют дальнейшего изучения.

#### Хирургические процедуры

*Мониторинг ВЧД и его коррекция.* Несмотря на то что мониторинг ВЧД у пациентов с ВМК проводят довольно часто, существует лишь небольшое число публикаций о частоте его повышения и стратегиях лечения в этой группе пациентов. Существуют данные о градиентах давления – случается, что ВЧД повышено в области гематомы, но не на удалении от нее. Как правило, лечение повышенного ВЧД требуется пациентам с гидроцефалией, обусловленной вентрикулярным кровоизлиянием или вследствие объемного эффекта гематомы.

Измерение ВЧД обычно происходит посредством имплантации датчика в паренхиму мозга. Вентрикулярный катетер (ВК), введенный в полость бокового желудочка мозга, позволяет дренировать цереброспинальную жидкость, что ведет к снижению ВЧД у пациентов с гидроцефалией. Паренхиматозный катетер позволяет мониторировать ВЧД, но не дренировать ликвор. Отсутствие опубликованных исследований в отношении пользы измерения ВЧД и связи с исходами делает решение о проведении мониторинга и лечении не вполне ясным. Риски этой процедуры включают инфекционные осложнения и внутричерепное кровоизлияние. В целом, риск упомянутых осложнений выше при имплантации ВК, чем паренхиматозного датчика ВЧД (однако эти данные получены не в популяции пациентов с ВМК, а среди пациентов с черепно-мозговой травмой и аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием). По данным серии из 108 пациентов, которым имплантировали паренхиматозные датчики, частота инфекционных осложнений составила 2,9%, а геморрагий – 2,1% (среди них в 15,3% имела место коагулопатия). По другим данным (n = 536) общая частота инфекционных осложнений и кровоизлияний составила 4 и 3% соответственно, причем применялись различные устройства для мониторинга. До постановки системы следует оценить состояние системы коагуляции пациента и при необходимости принять меры (трансфузия тромбоцитов, обращение эффектов варфарина и т.п.). Решение о постановке вентрикулярного или паренхиматозного датчика должно основываться на таких факторах, как необходимость дренирования ликвора при гидроцефалии или внутрижелудочковом кровоизлиянии (ВЖК), а также учитывать взаимоотношение вероятных рисков и не вполне понятной пользы этой процедуры у пациентов с ВМК.

Лечение повышенного ВЧД должно быть направлено на причину, особенно если речь идет о гидроцефалии или гематоме, оказывающей объемный эффект. Ввиду ограниченных данных о принципах лечения повышенного

ВЧД при ВМК, екстраполируют данные рекомендаций по лечению черепно-мозговой травмы, согласно которым церебральное перфузионное давление должно составлять 50–70 мм рт. ст. в зависимости от состояния церебральной ауторегуляции. О проведении мониторинга ВЧД и его коррекции следует думать у пациентов с уровнем сознания  $\leq 8$  баллов по GCS, при наличии симптомов транстенториального вклинения, при наличии массивного вентрикулярного кровоизлияния или гидроцефалии.

Во многих исследованиях изучали размеры желудочков и связь их увеличения с исходом ВМК. По данным исследования STICH (n = 902) у 377 пациентов наблюдалось вентрикулярное кровоизлияние, а среди них у 208 отмечали гидроцефалию (23% от всех пациентов и 55% от тех, что имели ВЖК). Как и в других исследованиях, наличие гидроцефалии было ассоциировано с неблагоприятным исходом. Таким образом, гидроцефалия является важным фактором связанной с ВМК инвалидизации и летальности, это состояние требует лечения при наличии нарушения сознания.

#### Рекомендации

1. О проведении мониторинга ВЧД и его коррекции следует думать у пациентов с уровнем сознания  $\leq 8$  баллов по GCS, при наличии симптомов транстенториального вклинения, при наличии массивного вентрикулярного кровоизлияния или гидроцефалии. Резонным представляется поддержание церебрального перфузионного давления в пределах 50–70 мм рт. ст. в зависимости от состояния церебральной ауторегуляции (2b, C).
2. Лечение гидроцефалии посредством дренирования желудочков является резонным методом для пациентов со сниженным уровнем сознания (класс 2a, B).

**ВЖК.** ВЖК встречается у 45% пациентов с ВМК. Оно бывает первичным (ограниченным лишь желудочками) или вторичным (возникающим вследствие распространения ВМК). Большинство ВЖК являются вторичными и возникают вследствие гипертензивных геморагий в базальные ядра и таламус.

Хотя постановка ВК теоретически представляется эффективным методом дренирования крови и цереброспинальной жидкости из желудочков, применения только ВК может быть недостаточно ввиду трудностей, связанных с сохранением его проходимости и медленной эвакуацией крови. В этой связи недавно возник интерес в сочетании применении ВК и тромболитиков. В недавних экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что применение фибринолитиков при ВМК может снижать инвалидизацию и летальность посредством интенсификации очищения желудочков от крови и лизиса сгустков. По данным проспективного исследования CLEAR-IVH (n = 52), в котором пациентам с ВЖК вводили рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rtPA), симптомное кровотечение отмечалось у 4%, бактериальный венитрит – у 2%, а 30-дневная летальность составила 17%. Прежде чем рекомендовать такое лечение, его эффективность следует верифицировать. В некоторых публикациях сообщается о применении альтернативных процедур для лечения гидроцефалии при ВЖК – эндоскопического удаления

и вентрикулостомии, вентрикулоперитонеального шунтирования и люмбального дренирования. Для подкрепления этих соображений недостаточно данных.

#### Рекомендации

Несмотря на то что внутрижелудочковое введение rtPA при ВЖК сопровождается действительно низкой частотой осложнений, эффективность и безопасность этого метода остается недостаточно изученной (2b, B).

**Удаление сгустка. Хирургическое лечение ВМК.** Вопрос о том, нужно ли удалять очаги ВМК и если нужно, то когда, остается спорным. С патофизиологической точки зрения повреждение мозговой ткани при ВМК обусловлено механическим влиянием скапливающейся крови и возникающими впоследствии токсическими влияниями распадающейся крови. Раннее хирургическое лечение, направленное на уменьшение механической компрессии и токсических эффектов крови, может ограничить повреждение мозга, но хирургические риски в отношении пациента с продолжающимся кровотечением могут быть более высокими. Кроме того, оперативное удаление кровоизлияния с проведением краниотомии предполагает рассечение здоровой ткани мозга (за исключением случаев поверхностно расположенных кровоизлияний). Одним из ограничений исследований вопроса о хирургическом лечении ВМК является то, что пациенты молодого и среднего возраста, у которых имеется риск вклинения вследствие массивных кровоизлияний, не рандомизируются для лечения. Рекомендации в отношении таких пациентов неточны.

**Краниотомия в зависимости от локализации ВМК.** Почти во всех рандомизированных исследованиях проблемы хирургического лечения ВМК исключали пациентов с мозжечковыми ВМК, которые составляют 10–15% всех случаев. В предыдущей редакции данных рекомендаций говорилось, что согласно нерандомизированным исследованиям у пациентов с мозжечковыми ВМК диаметром  $> 3$  см и компрессией ствола мозга, гидроцефалией отмечали благоприятные исходы при условии проведения операции по удалению гематомы, в то время как те, у которых эта процедура не проводилась, наблюдали неблагоприятные исходы. Если кровоизлияние  $< 3$  см в диаметре и нет компрессии ствола или гидроцефалии, адекватные исходы лечения могут быть достигнуты и без операции. Применение только ВК вместо немедленного удаления мозжечковой гематомы в целом считается неадекватным и не рекомендуется, в особенности при наличии компрессии субарахноидальных цистерн.

По данным трайла STICH, пациенты с гематомами на глубине до 1 см от кортикальной поверхности имели тенденцию к более благоприятным исходам при проведении операции в течение 96 ч, хотя эта находка не является статистически достоверной. У пациентов с лобарными гематомами и оценкой по GCS в 9–12 баллов также отмечалась тенденция к более благоприятным исходам. По причине статистической недостоверности данных о пользе хирургии при поверхностных кровоизлияниях авторы рекомендуют верифицировать их в дальнейших исследованиях.

Напротив, у пациентов с гематомами, располагавшимися на глубине  $> 1$  см от поверхности коры, и оценкой

по GCS  $\leq 8$  баллов наблюдали тенденцию к худшему исходу при хирургическом лечении по сравнению с консервативным ведением. В другом исследовании 108 пациентов с путаминальными и супратенториальными субкортикальными гематомами объемом  $> 30$  мл случайным образом распределили на две группы с тем, чтобы лечить их консервативно или удалять гематому посредством транскраниальной операции (краниотомии) в течение 8 ч после появления симптомов. В хирургической группе частота благоприятных исходов (хорошее восстановление или умеренная инвалидизация по шкале исходов GCS) была выше, но не было отмечено разницы в общей выживаемости. Энтузиазм в отношении удаления таламических или понтинных ВМК ограничен.

**Минимально инвазивные методы удаления ВМК.** Показания к удалению внутримозговых гематом остаются предметом споров, а хирургические методы, которыми достигается удаление – тем более. В исследованиях, где применяли аспирацию субкортикальных ВМК (как с использованием тромболитиков, так и эндоскопической техники) с использованием стеротаксической техники или без нее, сообщалось об эффективном удалении гематом и меньшей летальности (операцию проводили в течение первых 12-72 ч), но улучшение исходов достоверно не показано.

#### Сроки проведения операции (тайминг хирургии)

Длительное время ключевым вопросом оставались сроки проведения операции. В клинических исследованиях сообщалось о различных временных диапазонах, колеблющихся от 4 до 96 ч от момента появления симптомов. По данным японской ретроспективной серии ( $n = 100$ ) по хирургическому удалению путаминальных гематом в течение первых 7 ч, результаты были лучше, чем ожидалось. Причем 60 пациентов были прооперированы в течение 3 ч после появления симптомов. Однако в соответствии с другими исследованиями, в которых применяли 12-часовое временное окно, были получены разные результаты. По данным изучения небольшой группы пациентов, рандомизированных в течение 4 ч после появления симптомов, был отмечен несколько повышенный риск повторного кровотечения. По данным других трайлов, где применяли 24, 48, 72 и 96-часовую рандомизацию, не продемонстрирована четкая польза хирургического лечения по сравнению с консервативным (за исключением ситуаций, обсуждавшихся выше, – пациентов подгруппы поверхностных кровоизлияний в трайле STICH и пациентов, которым проводили минимально инвазивные процедуры).

#### Рекомендации

1. Для большинства пациентов с ВМК польза хирургии не вполне ясна (2b, C). Специфические исключения приведены ниже.
2. Пациентам с мозжечковыми кровоизлияниями, неврологическое состояние которых ухудшается, у которых имеется компрессия ствола мозга и/или гидроцефалия вследствие обструкции желудочков, следует как можно быстрее проводить хирургическое удаление гематомы (1, B). Первичное лечение таких пациентов посредством исключительно дренирования

желудочков, а не хирургического удаления, не рекомендуется (3, C).

3. Пациентам, у которых имеются лобарные скопления крови объемом  $> 30$  мл на расстоянии не более 1 см от поверхности коры, может проводиться их удаление посредством стандартной краниотомии (2b, B).
4. Эффективность минимально инвазивных методов удаления гематом с применением стереотаксической или эндоскопической аспирации с/без применения тромболитика остается не вполне понятной и требует изучения (2b, B).
5. Несмотря на теоретическую привлекательность, идея о сверхраннем удалении супратенториальных ВМК и связанным с этим улучшением функционального исхода и показателя летальности, не имеет четких подтверждений. Очень ранняя операция может нанести вред ввиду повышенного риска повторного кровотечения (3, B).

#### Прогнозирование исходов и отказ от поддержки

Во многих исследованиях были выявлены многочисленные факторы, предиктивные в отношении исхода ВМК. На основании этих данных были разработаны предиктивные модели. В большинстве из них учитываются индивидуальные характеристики пациента, такие как возраст, балл по GCS и NIHSS, объем и локализация гематомы, наличие ВЖК. Тем не менее, ни одна из этих моделей не привела к появлению ограничительных директив вроде «не реанимировать» или «отключить от оборудования» (от англ. do not resuscitate и withdrawal of technological support).

Большинство пациентов с ВМК умирают при госпитализации или вскоре после нее, и эти летальные исходы часто случаются на фоне отказа от жизнеобеспечения ввиду соображений о неблагоприятном прогнозе. Существует мнение о том, что ограничение лечения некоторых пациентов базируется на необоснованно пессимистическом и неточном прогнозе, по причине чего не проводится значительная агрессивная терапия пациентам с ВМК, находящимся в тяжелом состоянии, у которых, несмотря на это, отмечали некоторые шансы на благоприятный прогноз.

Хотя директива «не реанимировать» практически реализуется в ситуации остановки сердечной и легочной деятельности, она по своей сути близка к недостаточно агрессивному лечению. Все это означает, что общая агрессивность лечения пациентов с ВМК может быть критически важной в отношении влияния на исход заболевания, вне зависимости от специфических индивидуальных характеристик.

Хотя врачам, пациентам и членам их семей хотелось бы иметь возможность раннего прогнозирования исходов ВМК, на сегодня такие предположения не имеют достаточных оснований. В свете такой неясности и склонности к пессимистическому необоснованному прогнозированию, попытки раннего точного прогнозирования следует предпринимать с исключительной осторожностью, особенно если это касается указаний «не реанимировать» или отключения от обеспечения. Посему, всем пациентам с ВМК рекомендуется агрессивная, основанная на текущих рекомендациях, терапия. В течение первых нескольких дней лечения врачи не должны принимать решения о мерах, ограничивающих уход за пациентом.

**Рекомендації**

Рекомендується раннє агресивне лічення всіх пацієнтів з ВМК і відмова від директив по обмеженню уходу, по крайній мері, до завершення другого повного дня госпіталізації (2а, В). Ісключенням являються пацієнти, у котрих директиви по обмеженню уходу були прийняті раніше. Сучасні методи прогнозування у конкретних пацієнтів в ранньому періоді ВМК, видимо, недостатньо об'єктивні ввиду того, що вони не улічують вплив директив по обмеженню уходу. Пацієнтам, в стосунку котрих застосовуються такі директиви, повинні, тем не менше, отримувати все необхідне консервативне і хірургічне лічення, крім випадків, коли існують недвосмысленні інші показання.

**Профілактика повторного ВМК**

В популяційних дослідженнях частота повторного інсульту серед пацієнтів, переживших першу геморагію, коливається від 2,1 до 3,7% на кожен пацієнто-рік. Це значно більше, ніж відповідний показник при ІІ.

Найбільш достовірно визначений фактор ризику повторного ВМК – лобарна локалізація першого кровоизливання. Видимо, це обумовлено зв'язком з церебральною амилоїдною ангиопатією. Геморагії в зоні, характерні для гіпертензивної васкулопатії, такі як базальні ядра, таламус і ствол мозку, повторюються, але з меншою частотою. Інші фактори, на котрі звертається увага в деяких дослідженнях, це старший вік, антикоагуляція після ВМК, геморагія, передшествуюча ВМК, носіцтво алелів аполіпопротеїна ε2 і ε4 і більше число мікрокровоизливань на T<sub>2</sub>-ВИ МРТ.

На сьогодні артеріальна гіпертензія є найбільш важливим модифікованим фактором ризику повторного ВМК. Значимість цих даних підтверджується багатьма дослідженнями, в частині даними трайла PROGRESS. Резонним цільовим показником є АД < 140/90 мм рт. ст. (або < 130/80 мм рт. ст. при діабеті і хроніччій патології нирок).

Терапія ПАК асоційована з худшими ісходами ВМК і підвищеним ризиком повторного кровотечення, що піднімає питання про те, переважають ли ризики антикоагуляції вірогідну користь профілактики тромбоемболій. Результати антикоагуляції після глибоких гемісферних ВМК менше зрозумілі і залежать від допущень про ризик тромбоемболії або геморагії. Вплив антиагрегантів на ризик повторного ВМК і його тяжкість значно менше, ніж антикоагулянтів, і тому терапія першими може бути більш безпечною альтернативою антикоагуляції після ВМК.

По даним недавнього дослідження SPARCL, підвищений ризик наступного ВМК відмічали у осіб, переживших інсульт і отримавших аторвастатин в високій дозі. Поки невідомо, переважає ли цей ефект користі аторвастатину в формі зниження ризику церебральних і кардіальних ішемічних подій, або ні. Зловживання алкоголем асоційовано

з підвищеним ризиком ВМК, і тому пацієнтам, перенесшим ВМК, слід уникати. Фізична і сексуальна активність, стрес не зв'язують з підвищеним ризиком ВМК, хоча системних даних недостатньо.

**Рекомендації**

1. В ситуаціях, коли стратифікація ризику повторного кровоизливання впливає на інші аспекти лічення, важливо улічувати наступні фактори: лобарна локалізація первічного ВМК, похилий вік, терапія ПАК, носіцтво алелів аполіпопротеїна ε2 і ε4 і більше число мікрокровоизливань на T<sub>2</sub>-ВИ МРТ (2а, В).
2. Після перенесеного ВМК, при відсутності протипоказань, слід добре контролювати АД, що в особливості стосується пацієнтів з кровоизливаннями, локалізованими в типових для гіпертензивної васкулопатії місцях (1, А).
3. Після гострого періоду ВМК резонним цільовим показником АД є < 140/90 мм рт. ст. (або < 130/80 мм рт. ст. при діабеті і хроніччій патології нирок) (2а, В).
4. Вірогідно, після перенесеного лобарного ВМК слід уникати довготривалої терапії антикоагулянтами для терапії неклапанної фібриляції передсердь ввиду відносно високого ризику повторного кровоизливання (2а, В). Можливо думати про проведення антикоагуляції при нелобарних кровоизливаннях, а також антиагрегантної терапії при будь-яких варіантах ВМК, в особливості, якщо існують чіткі показання до застосування цих засобів (2b, В).
5. Корисно уникати надмірного вживання алкоголю (2а, В). Недостатньо даних, що дозволяють обґрунтувати обмеження застосування статинів, фізичної або сексуальної активності (2b, С).

**Реабілітація і відновлення**

Вивчення відмінностей природного перебігу, відновлення і прогнозування ісходів ішемічного і геморагічного інсульту ускладнюється меншою інцидентністю останнього, а також тим, що в дослідженнях звичайно ВМК і субарахноїдальне кровоизливання не розділяють. Крім того, існують проблеми, зв'язані з недостатньою чутливістю методів оцінки ісходів. Незважаючи на це, є дані про те, що відновлення відбувається швидше у пацієнтів з геморагічним інсульту. В цілому, відновлення найбільш інтенсивно відбувається в перші тижні після події, однак воно продовжується місяцями. В стосунку щоденної активності приблизно половина виживших пацієнтів залишаються залежними від сторонньої допомоги. Тем не менше, швидкість і ступінь відновлення бувають різними і не існує чіткого правила, котрим можна було б визначити, коли процес відновлення завершений. В цьому процесі грають роль когнітивні функції, настроєння, мотивація і соціальна підтримка, і в цій зв'язці складно відізнати внутрішні процеси відновлення від адаптивних. Було показано, що шкала, улічуюча вік, об'єм кровоизливання і його локалізацію, рівень свідомості при надходженні і когнітивні порушення до ВМК

позволяет предсказать исходы через 90 дней после ВМК. Пациентам, перенесшим ВМК, часто требуется специфическая реабилитация.

Показано, что мультидисциплинарное, хорошо организованное лечение пациентов в условиях инсульта отделения высокоэффективно в отношении показателей выживаемости и восстановления. Эффективность любых программ реабилитации, как госпитальных, так и реализуемых в домашних условиях, в значительной мере зависит от подготовки человека, проводящего реабилитацию. Важное место занимает образование пациентов по вопросам вторичной профилактики.

#### Рекомендации

Принимая во внимание сложность и серьезность развивающегося процесса инвалидизации, важным считается проведение мультидисциплинарной реабилитации у всех пациентов, перенесших ВМК (2а, В). По возможности, реабилитационные меры следует начинать как можно раньше и продолжать их во внебольничных условиях в рамках хорошо организованной программы, предполагающей быструю выписку из стационара и продолжение реабилитации в домашних условиях с целью потенцирования восстановления (2а, В).

#### Дальнейшие соображения и развитие

Будущее терапии ВМК имеет ряд целей. Первая – это профилактика. В этом отношении считается, что по борьбе с гипертензией (посредством изменения образа жизни и медикаментозного лечения) могут способствовать значительному снижению заболеваемости. В экспериментальных исследованиях достигнуты определенные успехи в профилактике церебральной амилоидной ангиопатии.

Если ВМК все же развивается, то необходимо приложить все усилия в плане лечения, как и при ИИ. Современные техники визуализации позволяют выявить пациентов с продолжающимся кровоизлиянием и отобрать тех, у которых можно тестировать гемостатические препараты. Гемостатическую эффективность следует четко соотносить с потенциальной возможностью артериальной и венозной тромбоэмболией.

Теоретически контроль АД может уменьшить скорость роста гематомы и/или церебрального отека. Эффективность и безопасность еще предстоит проверить в рандомизированных контролируемых трайлах.

Активно проводятся исследования в отношении проблемы оксидативного повреждения после ВМК. Завершены ранние фазы трайлов по применению хелаторов железа, таких как дефероксамин. Факторы, индуцирующие гипоксию, – другие потенциальные цели дальнейших исследований. Все большее внимание уделяют микроглии и макрофагам и их роли в процессе резорбции гематомы.

По всей видимости, существует множество факторов, которые имеют значение в процессах альтерации после ВМК; они включают масс-эффект, токсичность, обусловленную распадающейся кровью и смещение ткани. Видимо, простым решением является удаление гематомы. Однако на сегодня хирургическое лечение не является панацеей. Изучаются новые минимально инвазивные методы лечения, которые позволяют избежать дополнительного повреждения мозговой ткани. Приоритетные вопросы изучения проблемы ВМК хорошо представлены в современной литературе. В настоящее время способность прогнозировать исходы ВМК ограничена. Пациенты должны получать агрессивное лечение.

*Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале Stroke, 2010, vol. 41, p. 2108-2129. Перевод подготовил К. Кремец.*

• НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ •

## Анемия – независимый долгосрочный предиктор смертности пациентов с сердечной недостаточностью

Известно, что у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) анемия является одним из факторов риска смерти в течение нескольких ближайших лет. Для того чтобы установить ее долгосрочную прогностическую значимость, ученые из Дании оценили данные о выживаемости 1 518 пациентов с СН, включенных в исследование DIAMOND (Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality on Defetilide). Продолжительность наблюдения за этими пациентами составила от 13 до 15 лет; через 15 лет выжили 11,5% больных. Анемия была диагностирована у 34% участников исследования: легкая – у 264 (17%) больных, умеренная – у 152 (10%) больных, тяжелая – у 98 (7%) больных. Анализ результатов долговременного наблюдения за этими пациентами подтвердил, что наличие анемии достоверно повышает риск смерти больных с СН, причем последний прямо пропорционален выраженности анемии. Так, по сравнению с лицами с СН без анемии при легкой анемии относительный риск (ОР) смерти больных составил

1,27 (1,11-1,45,  $p < 0,001$ ), при умеренной анемии – 1,48 (1,24-1,77,  $p < 0,001$ ), при тяжелой анемии – 1,82 (1,47-2,24,  $p < 0,001$ ) соответственно. Дополнительно проведенный мультивариантный анализ показал, что анемия действительно является независимым предиктором повышенной смертности пациентов с СН. Интересно, что значимость легкой анемии как неблагоприятного для пациентов с СН прогностического фактора сохранялась в течение первых 2-х лет наблюдения, в то время как прогностическая значимость умеренной анемии – в течение, как минимум, 5 лет. Установить точную длительность сохранения прогностической значимости тяжелой анемии оказалось невозможно ввиду того, что в течение первых 5 лет наблюдения подавляющее большинство пациентов с тяжелой анемией и СН умерли.

*Charlot M. et al., Open Cardiovasc. Med. J., 9 Aug 2010; 4: 173-7.*



# Роль антитромботической терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с сочетанным поражением сосудистых бассейнов

**С**осудистые заболевания головного мозга вследствие высокой распространенности и тяжелых последствий для здоровья населения представляют значительную медицинскую и социальную проблему [3]. Обоснованно считается, что инсульт легче предупредить, чем добиться полного восстановления утраченных функций, а тем более полного излечения пациента. Кроме того, перенесенный инсульт ассоциируется со значительным увеличением риска развития повторного инсульта. Установлено, что общий риск повторного инсульта в первые два года после первого инсульта составляет от 4 до 14%. При этом риск повторных острых ишемических cerebrovascularных заболеваний (ЦВЗ) наиболее высок в первые несколько месяцев [5].

Антитромботическая терапия обязательна для всех пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [16, 20]. С целью профилактики повторного ИИ в терапевтической практике используется широкий спектр антитромботических препаратов, выбор которых необходимо осуществлять с учетом этиологических различий основных факторов внутрисосудистого или внутрисердечного тромбообразования. К ним можно отнести патологию крупных артерий головы, включая экстракраниальные и интракраниальные артерии, эмбологенную кардиальную патологию и заболевания мелких артерий мозга [9]. При поражении артерий крупного калибра (около 20-25% всех ИИ) имеет место атеротромботический процесс на фоне активации тромбоцитарного звена гемостаза с формированием тромба на атеросклеротической бляшке. Поражение артерий с формированием лакунарных или криптогенных инфарктов головного мозга, атеросклероз сосудов головного мозга с последующей эмболией или гипоперфузией составляет 70% всех случаев ИИ, а также имеет в своей основе тромбоцитарный процесс. Данные механизмы инфаркта головного мозга относят к некардиоэмболической причине

инсульта. При кардиальной патологии, являющейся причиной кардиоэмболического инсульта, в основном происходит образование фибриново-эритроцитарных сгустков в полостях и на клапанах сердца. Такое деление инсультов широко применяется в контролируемых испытаниях, выполняемых в рамках профилактики повторного ИИ, и определяет стратегию длительной антитромботической терапии [16].

## Антитромбоцитарная терапия при некардиоэмболическом инсульте

Антитромботическую терапию при некардиоэмболическом инсульте следует считать неотъемлемой частью глобальной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, так как церебральные и коронарные осложнения имеют сходные сосудистые факторы риска, а пациенты с ИИ отличаются повышенной угрозой развития инфаркта миокарда (ИМ) и наоборот [2]. Поэтому антитромботическая терапия должна рассматриваться не только с точки зрения предупреждения повторных церебральных событий, но и с учетом генерализованности атеротромботического процесса как вторичная профилактика всех сердечно-сосудистых осложнений.

Понятие атеротромбоза сформировалось в результате накопления большого количества доказательств того, что атеросклероз, лежащий в основе развития атеросклеротической бляшки, и тромбообразование на поврежденной ее поверхности тесно связаны друг с другом [1]. Морфологически атеротромбоз характеризуется наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, которые «прикрыты» тромбом различных размеров – от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии.

На сегодня имеются убедительные доказательства, подтверждающие генерализованность атеросклеротического процесса у пациентов с ЦВЗ, невзирая на то, что

манифестирующие клинические проявления некоторое время могут ограничиваться только одним сосудистым бассейном. В пользу этого свидетельствуют результаты организованного в 2003 г. международного регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health). Задачей этого исследования была оценка частоты классических факторов риска и развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии, влияющей на исходы у амбулаторных больных со стабильными на момент включения проявлениями атеротромбоза и множественными факторами риска [17]. Регистр REACH охватил множество регионов, включая страны Северной и Латинской Америки, Западной и Восточной Европы, Ближнего Востока, Азии и Австралии. Всего в регистр REACH было включено около 68 тыс. человек из 44 стран.

Было обнаружено, что распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в выбранной популяции составила 40 258 (60%) больных, при этом у 75% из числа этих пациентов данная нозология была единственным проявлением атеросклеротического поражения, а у 25% больных сочеталась с ЦВЗ и поражением периферических артерий. Пациентов с ЦВЗ насчитывалось несколько меньше – 18 843 (28%) больных, однако полиорганное поражение у них регистрировалось чаще: у 40% данных больных была диагностирована коронарная патология, периферический атеросклероз или сочетание этих процессов. Еще более выраженная картина генерализации атеротромботического процесса отмечалась у пациентов с клинически значимым поражением периферических артерий. Так, у 60% из 8 273 больных выявляли ЦВЗ, ИБС и их сочетания. По результатам годичного наблюдения было обнаружено, что вовлечение в атеротромботический процесс более одного сосудистого бассейна приводит к значительным возрастаниям серьезных осложнений, таких как ИМ, инсульт и сердечно-сосудистая смерть [17]. Также показано, что у 1 (14,5%) из 7 пациентов с инсультом в анамнезе за год регистрируется одно из вышеперечисленных осложнений.

Российские врачи из 77 центров также участвовали в составлении регистра REACH. Было включено 999 больных [4]. По результатам трехлетнего наблюдения выявлено, что в РФ у амбулаторных больных со стабильным состоянием, несмотря на проводимую терапию, частота неблагоприятных исходов от сердечно-сосудистых причин достаточно высока, прогрессивно увеличивается и составляет за 1, 2 и 3 года наблюдения соответственно 5,5, 8,7 и 13,9%, что превышает средние цифры по регистру в целом. Наибольшая частота развития ИМ/ИИ/сердечно-сосудистой смертности отмечена у больных ЦВЗ и у пациентов с мультифокальным атеросклерозом [4]. Данные пациенты нуждаются в постоянной медикаментозной профилактике осложнений атеротромбоза и обеспечении адекватного контроля выполнения рекомендаций по базисной терапии. Лекарственная терапия у больных данной категории заключается в жестком контроле уровня холестерина, артериального давления (АД) и выборе универсального антиагрегантного препарата, эффективность которого была бы доказана относительно профилактики как ИМ, так и ИИ. В связи с этим при планировании

антиагрегантной терапии у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт, целесообразно учитывать все (в т.ч. и «немые») факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. В конечном итоге, борьба происходит не только за предотвращение повторного инсульта, но и за продление жизни больного.

Антиагреганты являются средством выбора профилактики артериальных сосудистых событий. В метаанализе АТТС [8], включившем 135 тыс. пациентов из 287 исследований, антиагрегантные препараты уменьшали комбинированный риск инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 25%. В этих исследованиях были проанализированы четыре антиагрегантных препарата: ацетилсалициловая кислота (АСК), тиклопидин, клопидогрел и дипиридамол медленного высвобождения (МВ), воздействующие на два основных пути агрегации тромбоцитов: опосредованный тромбоксаном А<sub>2</sub> и аденозиндифосфатом (АДФ)-индуцированным.

Весьма актуальна проблема оптимального выбора того или иного средства, так как в качестве критерия эффективности лечения, в конечном итоге, выступают клинические события, в частности повторные церебральные нарушения. Поэтому антиагрегантные препараты должны назначаться в соответствии с клиническими показаниями в дозах, эффективность и безопасность которых документирована в крупных контролируемых исследованиях [1].

#### Ацетилсалициловая кислота

АСК относится к наиболее изученным антиагрегантным средствам, уменьшающим комбинированный риск инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 25% [9]. АСК – эффективный препарат, который необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана А<sub>2</sub> – индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Назначение АСК позволяет на 15% снизить частоту сердечно-сосудистой смерти и на 30% частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий [1].

Прием АСК снижает риск сосудистых событий независимо от дозы (50-1300 мг/сут), хотя высокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения). Поэтому в качестве длительной базисной терапии нецелесообразно использовать дозировки АСК свыше 150 мг, так как это не приносит дополнительной пользы, а риск геморрагических осложнений может увеличиться [20]. К сожалению, по данным лабораторных тестов почти у половины пациентов с ЦВЗ выявляется недостаточная антиагрегантная реакция тромбоцитов на добавление АСК, что является поводом к оценке индивидуальной чувствительности и эффективности других антиагрегантов [6].

#### Клопидогрел

Клопидогрел имеет лучший профиль безопасности и практически заменил последний в большинстве клинических ситуаций. Клопидогрел является ацетилированным производным тиклопидина, в 6 раз превышая его антиагрегантное действие [7]. Клопидогрел быстро метаболизируется в печени с участием цитохрома P450. Активный метаболит клопидогрела связывается с молекулой цистеина

рецептора АДФ, подавляя активацию тромбоцитов. Кроме того, клопидогрел может ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную другими индукторами, вследствие влияния на содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов. Показано, что быстрое и эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов может быть достигнуто при однократном приеме 300 мг препарата, а полный антиагрегантный эффект в этом случае наблюдается уже в течение 1,5-3 ч [7].

Клопидогрел оценивался в большом числе клинических испытаний, посвященных профилактике повторного инсульта (CAPRIE, MATCH, PРоFESS). В крупном многоцентровом исследовании CAPRIE (1996) выявлено преимущество клопидогрела (75 мг/сут) перед АСК (325 мг/сут) в виде уменьшения комбинированного относительного риска ИИ, ИМ и сосудистой смерти на 8,7% [11]. Частота всех побочных явлений при приеме клопидогрела не превышала таковые при лечении АСК.

При анализе подгрупп испытания было обнаружено значительное преимущество клопидогрела перед аспирином у больных сахарным диабетом, ИИ или ИМ в анамнезе, страдающих поражением периферических артерий. Снижение относительного риска на 11,9, 14,9 и 23,8% соответственно [11].

Это нашло отражение в Европейских рекомендациях ESO [20], согласно которым клопидогрел более эффективен по сравнению с АСК у пациентов высокого сосудистого риска (с инсультом в анамнезе, атеросклерозом периферических артерий, симптомным поражением коронарных артерий или диабетом).

### **Дипиридамо́л МВ**

Дипиридамо́л являет собой производное пиримидо-пиримидина с вазодилатирующими и антитромбоцитарными свойствами. Известно два механизма антитромбоцитарного действия дипиридамо́ла: первый связан с повышением содержания в тромбоцитах цАМФ за счет ингибирования фосфодиэстеразы – фермента, превращающего цАМФ в АМФ, второй – с блокадой захвата аденозина и стимуляцией аденилатциклазного механизма тромбоцитов. Абсорбция дипиридамо́ла варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. В последние годы создан препарат дипиридамо́л МВ с улучшенной биодоступностью (200 мг 2 раза в день) в комбинации с малыми дозами АСК (25 мг 2 раза в день).

Дипиридамо́л выводится с желчью. Период полувыведения составляет около 10 ч, поэтому его принимают 2 раза в день. Дипиридамо́л представляет собой умеренный антиагрегантный препарат, применяющийся в комбинации с АСК во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта на протяжении последних 30 лет. Более ранние исследования не продемонстрировали пользу от комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АСК [10, 15].

### **Комбинированная антитромбоцитарная терапия**

*Комбинация АСК с клопидогрелом.* В исследовании MATCH оценивали эффективность комбинации АСК (75-162 мг) с клопидогрелом (75 мг) по сравнению с монотерапией клопидогрелом (75 мг) у 7 599 пациентов

старше 40 лет, перенесших в предшествующие 3 мес некардиоэмболический инсульт или ТИА [12]. После 2,5-летнего наблюдения не было отмечено достоверного различия между группами по частоте ИМ, ИИ, смерти от сосудистых причин. Кроме того, в группе комбинированной терапии зарегистрировано увеличение случаев жизнеугрожающих кровотечений: 2,6 против 1,3% в группе монотерапии клопидогрелом. Итак, исследование показало, что с целью профилактики инсульта добавление АСК к монотерапии клопидогрелом не имеет видимых преимуществ [20].

В исследовании CURE, включившем 12 562 больных, клопидогрел добавляли к терапии АСК при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST [18]. Длительность терапии составила 3-12 мес, в среднем 9 мес. Часть пациентов подверглась коронарному стентированию. За этот срок суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, несмертельного ИМ и инсульта достоверно уменьшился на 20%. Существенного изменения частоты повторного инсульта не произошло, хотя у получавших клопидогрел отмечали несколько реже (1,2% в группе клопидогрела и 1,4% в группе плацебо; ОР 0,86; 95% доверительный интервал 0,63-1,18).

В связи с этим ESO 2008 г. указывают на пользу комбинированной антитромбоцитарной терапии клопидогрелом с АСК для профилактики повторного инсульта у пациентов с нестабильной стенокардией, не-Q-образующим ИМ и стентированием коронарных артерий с продолжительностью терапии до 9 мес [20].

*Комбинация АСК с дипиридамо́лом МВ.* Относительно недавно выполненные испытания, такие как ESPS2 [13] и ESPRIT [19], где использовали высокие дозы дипиридамо́ла МВ (400 мг), показали достоверную выгоду от комбинированной терапии (400 мг дипиридамо́ла + 50 мг АСК) перед монотерапией АСК. В исследовании ESPS2 комбинированное лечение при сравнении с плацебо сопровождалось снижением риска повторного инсульта на 37%, а в сравнении с АСК – на 18%. Тем не менее, побочные эффекты, приводящие к отмене лечения в группе при приеме АСК и дипиридамо́ла МВ, отмечали примерно в четверти случаев. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах. Был сделан вывод, что антитромбоцитарная терапия дипиридамо́лом МВ сочетанно с АСК более эффективно предупреждает повторный ИИ, чем монотерапия АСК [20].

Однако следует учитывать, что у коронарных пациентов с развитой коллатеральной сетью препарат может вызывать «синдром обкрадывания», обусловленный его коронародилатирующим действием [1]. Исследований, показавших эффективность дипиридамо́ла МВ у больных ИБС, нет. Кроме того, исследований, в которых бы при лечении дипиридамо́лом МВ учитывался также и риск коронарных осложнений, спланировано не было.

*Комбинация АСК с дипиридамо́лом МВ против клопидогрела.* В исследовании PРоFESS проводилось сравнение эффективности комбинации АСК (50 мг) и дипиридамо́ла МВ (400 мг) против монотерапии клопидогрелом в отношении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА [14, 16]. Основной конечной точкой был повторный

инсульт, который по результатам 2,5-летнего наблюдения развивался с одинаковой частотой (около 9% пациентов) в обеих группах. То же самое можно сказать и в отношении комбинации инсульта, ИМ и смерти, зарегистрированных у 13% пациентов в обеих группах. Тем не менее, серьезные геморрагические осложнения чаще возникали в группе комбинированной терапии (0,8% больных) по сравнению с монотерапией (0,4% больных,  $p < 0,001$ ). Относительный риск внутрисердечных кровотечений при этом составил 42%. При приеме АСК и дипиридамола МВ чаще отмечалась головная боль ( $p < 0,05$ ), в связи с чем почти 6% участников прекратили прием препарата. Также несколько чаще фиксировались головокружение, обмороки и приступы мигрени [14].

### Выбор оптимальной антитромбоцитарной терапии у больных с некардиоэмболическим инсультом

В современных клинических руководствах по профилактике повторных острых нарушений мозгового кровообращения указано, что для пациентов с некардиоэмболическим инсультом с целью снижения риска повторного инсульта более предпочтительны антитромбоцитарные препараты, чем пероральные антикоагулянты [16, 20]. В качестве стартовой терапии возможно применение комбинации АСК с дипиридамолом МВ, клопидогрелом, АСК.

В то же время данные рекомендации указывают на особенности выбора антитромботического препарата в случае сочетанного поражения нескольких сосудистых бассейнов у пациентов с некардиоэмболическими подтипами ИИ.

Необходимость комплексного подхода к лечению больных с сочетанным поражением сосудистых бассейнов подтверждается анализом причин смертности больных после ИИ в течение 1-5 лет после инсульта. Так, смертность от повторного инсульта составила 5%, осложнения после первого инсульта составили 10%, а смерть от других кардиоваскулярных заболеваний — 41% [21]. Данные пациенты имеют высокий риск повторных сосудистых событий, который складывается из инсульта в анамнезе, атеросклероза периферических артерий, симптомного поражения коронарных артерий или диабета. В таких случаях постинсультный период характеризуется повышенным риском не только повторного инсульта, но и коронарных катастроф, и выбор антитромбоцитарного средства должен осуществляться с учетом мультифокальности атеросклероза, ассоциированных клинических состояний, наличия сахарного диабета.

Таким образом, у пациентов с высоким риском повторных сосудистых событий Европейские рекомендации по ведению больных с ИИ указывают на большую пользу от клопидогрела [20].

### Литература

1. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — 8 (приложение 6): 20.
2. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. с соавт. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. — СПб. — 1998.
3. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. — М.: МЕДпресс-информ. — 2008. — С. 288.

4. Панченко Е.П., по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) // Кардиология. — 2009. — № 10. — С. 9-15.

5. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ. — 2002. — С. 120.

6. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Гемостаз, гемореология и атерогенная активность сосудистой стенки при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. С. 130-141. В кн.: Очерки ангионеврологии / Под ред. Суслиной З.А. М.: Атмосфера. — 2005.

7. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Анти тромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М.: Медицинское информационное агентство. — 2009. — С. 224.

8. Becker D.M., Segal J., Vaidya D. et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy // JAMA. — 2006. — Vol. 295. — P. 1420-1427.

9. Boussier M-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke // Cerebrovasc Dis. 2009. — Vol. 27. — Suppl 3. — P. 12-19.

10. Diener M-G., Eschweg E., Hagnau M. et al. «AICLA» controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia // Stroke. — 1983. — Vol. 14. — P. 5-14.

11. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 1329-1339.

12. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 331-337.

13. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridam and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // J Neurol Sci. — 1996. — Vol. 143. — P. 1-13.

14. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S. Steering Committee of PROFESS Study Group: Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two Antithrombotic regimen (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with stroke. The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS) // Cerebrovasc Dis. — 2007. — Vol. 23. — P. 368-380.

15. Guiraud-Chaumeil B., Rascol A., David J. et al. Prevention of recurrences of cerebral ischemic vascular accidents by platelet antiaggregants: results of a 30 year controlled therapeutic trial // Rev Neurol (Paris). — 1982. — Vol. 138. — P. 367-385.

16. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack // Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 577-617.

17. Steg G., Bhatt D.L., Wilson P.W.F. et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis // JAMA. — 2007. — Vol. 297. — P. 1197-1206.

18. The Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation: analysis of pooled data from 3 randomized trials // Arch Intern Med. — 1997. — Vol. 157. — P. 1237-1240.

19. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // N Eng J Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 494-502.

20. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial // Lancet. — 2006. — Vol. 367. — P. 1665-1673.

21. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008 // Cerebrovasc Dis. — 2008. — Vol. 25. — P. 457-507.

22. Hankey G.J., Warlow C.P. Treatment and secondary prevention of stroke: Evidence, costs and effects on individuals and population // Lancet. — 1999. — Vol. 354. — P. 1457-1463.

Статья печатается в сокращении.

Впервые опубликована в журнале «Трудный пациент», 2010, № 3.

Міністерство охорони здоров'я України  
Академія медичних наук України  
Український центр наукової медичної інформації  
та патентно-ліцензійної роботи

Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.М. Граніч, М.М. Рейко,  
О.Л. Рековець, Л.Л. Вавілова, С.А. Поліщук,  
Національний науковий центр «Інститут кардіології  
імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ

# Профілактика уражень мозку при артеріальній гіпертензії

(Методичні рекомендації)

## Вступ

На сьогоднішній день мозковим інсультом називають гостру появу центрального неврологічного дефіциту су-динної етіології. Інсульт – друга за частотою причина смерті в світі та Україні. Частота інсульту в нашій країні більш ніж удвічі перевищує частоту інфаркту міокарда. Щороку в Україні реєструється близько 105 тис. випадків мозкових інсультів і відповідно 50 тис. випадків інфаркту міокарда. Так, кожні 5 хв в Україні виникає інсульт і лише кожні 10,5 хв – інфаркт міокарда. Крім того, протягом року більше 40% хворих на інсульт помирає, а половина з тих, хто вижив, залишаються інвалідами, які залежать від допомоги інших людей.

Метою цих рекомендацій є доведення до практичного лікаря (дільничного терапевта, кардіолога, невропатолога) того, як за допомогою існуючих лікувальних стратегій запобігти інсульту у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Не розглядаючи спеціальних груп хворих (вади серця, стенози високих градацій у басейні сонної артерії, цукровий діабет тощо) та їх специфічного лікування, ми вважали за доцільне зосередити увагу на трьох напрямках фармакотерапії, які слід розглядати при лікуванні кожного хворого на АГ, в тому числі для профілактики інсульту: антигіпертензивні, антитромбоцитарні/антикоагулянтні та антигіперхолестеринемічні засоби.

Широке впровадження нових технологій ведення хворих стало основною метою Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні, затвердженої Указом Президента України 1999 року. При підготовці даних методичних рекомендацій автори враховували дані, що викладені у посібниках провідних установ, у рекомендаціях Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародного (1999) та Європейського (2007) товариства боротьби з артеріальною гіпертензією, Європейського товариства кардіологів, Американської асоціації серця, Американської асоціації

інсульту (2006, 2008), Міжнародного товариства з питань профілактики та лікування інсульту. Методичні рекомендації на цю тему і в такому обсязі в Україні видаються вперше. Вони розраховані на лікарів-терапевтів, невропатологів та кардіологів.

## Патогенез і типи інсульту у хворих на артеріальну гіпертензію

При АГ ураження мозку можуть мати різні клінічні прояви. Це традиційні відомі типи інсульту: ішемічний і геморагічний, транзиторна ішемічна атака (ТІА), гостра гіпертензивна енцефалопатія, а також так звані німі ураження мозку («німі» інсульти, мікрокрововиливи, ураження білої речовини). Виявлення останніх стало можливим при впровадженні в практику сучасних технологій нейровізуалізації: багатопланової комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ). Важливим для сучасної старіючої популяції в індустріалізованих країнах є виявлення та профілактика когнітивних порушень, які так само є наслідком ураження мозку при АГ. Унаслідок множинних уражень мозку (в тому числі «німих») поступово розвиваються когнітивні порушення, прогресування яких також призводить до тяжкої інвалідизації та залежності хворих від оточуючих. Наявність «німих» зон ураження мозку збільшує ризик виникнення інсульту у 2-10 разів протягом наступних 2-4 років (Bernick С. та співавт.). Фактори ризику виникнення «німих» уражень мозку є такими ж, як і фактори виникнення інсульту.

Механізми, які лежать в основі розвитку інсульту, принципово відрізняються від коронарних ускладнень і більш тісно пов'язані з існуванням АГ. АГ безпосередньо пов'язана із розвитком двох типів інсульту: лакунарного та геморагічного, але при цьому сприяє прогресуванню атеросклерозу (оклюзивне ураження великих артерій, стаз), ураженню серця (емболії, в тому числі при фібриляції передсердь). Найбільш частою формою інсульту є

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

ішемічний інсульт – 80%. Частка геморагічного інсульту складає близько 20%, при цьому на субарахноїдальний крововилив припадає 3-5%.

За патофізіологічними механізмами виділяють наступні типи ішемічного інсульту:

- оклюзивний (оклюзія судин великого діаметра, крововилив у бляшку, оклюзія судин малого діаметра – лакунарний);
- емболічний (артеріально-артеріальний ембол, кардіогенний ембол, парадоксальна емболія, незвичайна емболія – жир, амніотична, повітряна);
- внаслідок стазу (гіпогідратація, коагулопатія, порушення вмісту компонентів крові, венозний інсульт);
- васкуліт (гігантоклітинний, сифілітичний тощо).

За патофізіологічними механізмами геморагічний інсульт поділяють на:

- внутрішньомозковий крововилив (внаслідок АГ, амілоїдної ангіопатії, артеріовенозної мальформації, кавернозної ангіоми);
- субарахноїдальний крововилив.

На рисунку 1 наведено частоту основних підтипів ішемічного інсульту в американській популяції на початку XXI століття. Слід зазначити, що точність діагностики типу інсульту значною мірою залежить від точності та якості методів нейровізуалізації, якими ми користуємося. Безумовно, що подальший розвиток технологій буде супроводжуватися зниженням частоти так званого невідомого (криптогенного) інсульту.

Як видно з рисунка 1, найбільш частими типами інсульту є кардіоемболічний, внаслідок ураження великих та малих артерій, а також невідомий. Кожен з них зустрічається у 20-25% пацієнтів з інсультом. Як уже зазначалося, при АГ найбільш типовим є ураження артеріол (судин опору) в мозку з розвитком ліпоглінозу та фібриноїдного некрозу у їх стінках. Наслідком цього є їх оклюзія і лакунарний інсульт або розрив та геморагічний інсульт.

### Фактори ризику та стратегічні напрямки профілактики інсульту

В таблиці 1 представлено фактори ризику інсульту за даними Американської асоціації серця. Фактори ризику поділяють на ті, що модифікуються, і ті, що не модифікуються. Збільшення віку (> 60 років), сімейний анамнез інсульту, чоловіча стать, а також ТІА або інсульт

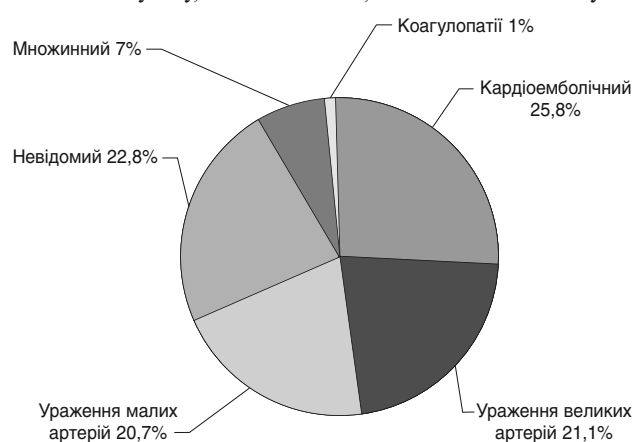


Рис. 1. Частота різних типів ішемічного інсульту (%) (адаптовано з A.J. Grau et al., Stroke, 2001, 32, 2559-2566)

Таблиця 1. Фактори ризику інсульту

Ті, що підлягають лікуванню	Ті, що не лікуються
АГ	Вік > 60 років
Цукровий діабет	Сімейний анамнез інсульту
Гіперліпідемія	Чоловіча стать
Ожиріння	Попередній інсульт або ТІА
Паління	
Фібриляція передсердь	
Стеноз сонних артерій	

є чинниками ризику, які не можуть бути кореговані за сучасних умов. Після 55 років ймовірність виникнення інсульту зростає з віком на кожні 10 років майже вдвічі. Пацієнти, які мали в анамнезі сімейну історію інсульту, мають вдвічі більшу ймовірність розвитку інсульту, ніж без сімейного анамнезу інсульту. Чоловіча стать є чинником виникнення інсульту. Водночас останні дані свідчать, що частота розвитку інсульту є майже однаково поширеною як у чоловіків, так і в жінок. У осіб, які мають одну ТІА або більше, ризик розвитку інсульту складає приблизно у 10 разів більше, ніж у осіб того віку, статі, хто не має ТІА. ТІА є найсильнішим фактором ризику виникнення інсульту. Перенесений інсульт так само збільшує ступінь ризику щодо виникнення повторного інсульту.

АГ, діабет, гіперліпідемія, ожиріння, паління, а також фібриляція (тріпотіння) передсердь належать до факторів ризику, що підлягають корекції. Те, що ризик інсульту безпосередньо пов'язаний з рівнем артеріального тиску (АТ), робить АГ найголовнішим чинником ризику інсульту. У всьому світі близько 65% інсультів виникає через АГ. Також доведено, що лікування АГ майже на 40% зменшує ризик виникнення інсульту. Поширеність АГ у загальній популяції складає близько 1/3 і, відповідно, стратегія, направлена на найбільшу кількість пацієнтів, має бути найбільш ефективною порівняно з іншими стратегіями у популяції.

Діабет також є незалежним чинником ризику інсульту і дуже сильно корелює з високим рівнем АТ. Водночас немає доказів, що застосування гіпоглікемічних засобів може зменшити ризик виникнення інсульту. Гіперліпідемія, ожиріння і низька фізична активність – вторинні чинники ризику для інсульту. Ці чинники збільшують ризик серцево-судинних захворювань, які вторинно впливають на ризик інсульту. Нікотин та інгаляції окису вуглецю ушкоджують серцево-судинну систему через різні патогенетичні механізми, що призводить до зростання ризику, в тому числі інсульту. Захворювання серця, зокрема фібриляція (тріпотіння) передсердь, збільшує ризик інсульту більш ніж удвічі порівняно з особами з інтактним серцем. Але це окрема категорія пацієнтів, у яких розроблено чіткі лікувальні підходи і вони не є темою цих методичних рекомендацій.

В таблиці 2 наведено поширеність основних факторів ризику, що підлягають лікуванню (корекції) в американській популяції, а також можливості сучасних терапевтичних стратегій впливати на ризик інсульту. Як видно з наведених даних, враховуючи поширеність факторів у популяції, найбільший потенціал для втручання несуть паління та АГ: зменшення ризику інсульту на 50 і 40% відповідно.

Слід відмітити зазначену високу ефективність ендартеріоектомії (близько 50%) при стенозах сонних артерій.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Таблиця 2. Модифікація факторів ризику та попередження інсульту**  
(модифіковано з Primary Prevention of Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Stroke, 2006)

Фактори ризику	Поширеність у популяції	Відносний ризик	Ефективність профілактики
Паління	25%	1,8	На 50% протягом 1-го року
Цукровий діабет	3-5%	1,8	Зниження ризику для хворих на АГ при контролі АТ. Не доведено, що ризик інсульту знижується при жорсткому контролі глюкози
Асимптомний стеноз сонних артерій	2%	2,0	Зниження ризику на 50% після ендартеріоектомії
АГ	33%	2,0-4,0	Зниження ризику на 38%
Ожиріння	15-20%	1,7-2,0	Вплив невідомий
Низька фізична активність	30%	2,7	Вплив невідомий
Дисліпідемія	15%	2,0	Зниження на 27-25% у хворих високого ризику (ІХС, АГ)

Водночас її ефективність обмежена відносно невисокою поширеністю цієї патології в популяції (порівняно з АГ, палінням та дисліпідемією), діяльністю спеціалізованих відділень із відповідним рівнем та досвідом проведення операцій та низькою кількістю інтра- та післяопераційних ускладнень.

Якщо спроектувати ці дані на українську популяцію, то активне впровадження методів профілактики може дати значно більше, ніж у країнах, де профілактичні програми уже діють протягом десятиліть. Так, стандартизований показник поширеності АГ складає 29,3% для міського та 32,5% – для сільського населення. За результатами проведених епідеміологічних досліджень у міській популяції України курять 44,5% чоловіків і 16,3% жінок. Стандартизований за віком показник поширеності надмірної маси тіла складає 33,3% серед чоловіків і 26,6% – серед жінок. Одним з найпоширеніших факторів ризику в українській популяції є низька фізична активність. Малорухомий спосіб життя ведуть 37,2% чоловіків і 48,0% жінок. Стандартизований за віком показник розповсюдженості гіперхолестеринемії в міській популяції становить 36,8% серед чоловіків і 50,1% – серед жінок, причому у 17,1% чоловіків і 31,2% жінок рівень загального холестерину в крові коливається в межах від 5,2 до 6,2 ммоль/л, а у кожного п'ятого городянина незалежно від статі (19,7% чоловіків і 18,9% жінок) визначається високий його вміст (> 6,2 ммоль/л).

Існує Фремінгемська шкала оцінки ризику виникнення первинного інсульту. Вона представлена у додатку. Завдяки даній шкалі можна визначити вірогідність виникнення інсульту протягом наступних 10 років.

Отже, надзвичайно висока поширеність основних чинників ризику свідчить про несприятливий щодо серцево-судинних захворювань та інсульту профіль ризику популяції України. Наявність такого профілю ризику дозволяє сподіватися на помітне зниження смертності населення за умови більш активного впровадження відомих форм профілактики на популяційному рівні.

В таблиці 3 наведено основні напрямки попередження інсульту на теперішній час. Як первинна, так і вторинна

**Таблиця 3. Основні напрямки первинної та вторинної профілактики інсульту**

Первинна	Вторинна
Модифікація способу життя Скринінг хворих високого ризику Контроль факторів ризику: в т.ч. антигіпертензивна та ліпідзнижувача терапія	Антигіпертензивна терапія Ліпідзнижувача терапія Антикоагулянтна та антитромбоцитарна терапія Хірургічна або інтервенційна реваскуляризація

профілактика повинна включати заходи щодо модифікації способу життя та контроль факторів ризику: антигіпертензивна, ліпідзнижувача терапія. Вторинна профілактика додатково включає застосування антикоагулянтних/антитромбоцитарних засобів, а також ендovasкулярної або хірургічної реваскуляризації. Частково методи первинної та вторинної профілактики інсульту співпадають: модифікація способу життя, антигіпертензивна та ліпідзнижувача терапія. Це, безумовно, пов'язано з тим, що в обох випадках ми намагаємося контролювати АТ, а також зупинити або загальмувати процеси, пов'язані з прогресуванням атеросклерозу, і наші терапевтичні підходи є ідентичними.

В нашій країні традиційно увага медичного персоналу зосереджена на хворих високого ризику. На них витрачається ледве частка часу та майже весь бюджет охорони здоров'я. Лікування уже розвинених форм серцево-судинних хвороб не зменшить число інвалідів або соціальні витрати: для більшості з цих осіб лікування буде застосовано надто пізно, його доступність та об'єм будуть значно обмеженими. Майже половина усіх серцево-судинних та цереброваскулярних катастроф виникає в осіб віком до 60 років. Слід наголосити, що АГ та атеросклероз є домінуючими причинами розвитку серцево-судинних катастроф та інсульту. Слід змінити політику «лікування хвороб серцево-судинної системи» на політику «охорони здоров'я населення».

Для рішення цього напрямку недостатньо зусиль тільки галузі охорони здоров'я: необхідне широке залучення спеціалістів суміжних галузей (освіта, фізкультура і спорт, культура, виробництво продуктів харчування, мас-медіа тощо), а також широких громадських структур. Профілактика серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань повинна починатися з дитинства. Необхідно впровадити в життя українського суспільства постулат – «усі люди можуть зробити три прості речі для ефективного зниження ризику розвитку серцево-судинних катастроф та інсульту: правильно харчуватися, припинити паління та збільшити свою фізичну активність».

Слід докорінно змінити традиційну для нашого менталітету приказку: «Усі ми помremo». Низький рівень ризику в середньому віці означає більш тривале життя без серцево-судинних ускладнень, скорочення захворюваності, кращу якість життя, менші витрати на лікування. Таким чином, нам необхідно зосередитися на первинній профілактиці у осіб молодого та середнього віку, коли її можливості максимальні.

Останніми роками в світі набула чинності концепція досягнення низького ризику у хворих з певним підвищеним рівнем початкового ризику. Лікуванню підлягають усі чинники, які можуть бути модифікованими: підвищений АТ, холестерин, тригліцериди, глюкоза сироватки, паління, низька фізична активність тощо. Усвідомлення,

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

що ми всі померемо, не повинно нас зупиняти відносно досягнення цільових рівнів АТ, холестерину, глюкози у крові тощо. Нам необхідно зосередитися на первинній профілактиці у осіб молодого та середнього віку, що дозволить попередити виникнення серйозних серцево-судинних ускладнень, в тому числі інсульту. Застосування профілактичних заходів особливо ефективно у хворих з так званим низьким рівнем ризику. Оскільки увага лікарів в основному прикута до тяжких хворих, то ми повинні реально звернути лікування зазначених груп пацієнтів так званого низького ризику.

### Модифікація способу життя як фактор профілактики інсульту

#### Паління

Як було вказано вище, куріння є незалежним від віку, статі та раси фактором виникнення порушення мозкового кровообігу. За даними метааналізу, куріння збільшує ризик виникнення інсульту у два рази. Патологічними механізмами, через які реалізується зв'язок між курінням та виникненням інсульту, є зміни гемодинаміки та розвиток стенозів артерій. У дослідженнях з тривалого спостереження було показано, що припинення куріння приводить до зниження ризику виникнення інсульту, а через 5 років після припинення ризик нівелюється зовсім. При цьому спостерігалось зниження частоти госпіталізацій з приводу інсульту.

Існують також дані, які вказують на те, що пасивне куріння теж супроводжується збільшенням ризику виникнення інсульту. Тому в профілактиці необхідно враховувати усунення пасивного куріння.

Для подолання ніотинової залежності слід застосовувати усі способи: замісну терапію, соціальні та спеціальні тренувальні програми.

#### Алкоголь

Вплив алкоголю на частоту виникнення інсульту не є однозначним. З одного боку, існують переконливі докази, що хронічний алкоголізм є фактором ризику виникнення усіх типів інсульту. З іншого боку, для ішемічного інсульту в декількох дослідженнях показано відсутність асоціації із вживанням алкоголю. Хоча у більшості досліджень вказується на наявність J-подібного зв'язку між інсультом та вживанням алкоголю: зменшення ризику при помірному та незначному вживанні та збільшення – при надмірному. В одному з останніх метааналізів вказується, що при порівнянні з тими, хто не вживав алкоголю взагалі, особи, які вживали більш ніж 5 доз (одна доза = 12 г або 15 мл або 0,5 унцій алкоголю, що відповідає 1 пляшці пива або 1 склянці вина або 1 алкогольному коктейлю) алкоголю на добу мали на 69% більший ризик виникнення інсульту. Ті, що вживали менше 1 дози, навпаки, мали на 20% менший ризик виникнення інсульту, а ті, що вживали 1-2 дози кожен день, – на 28%. При цьому немає досліджень, які б свідчили про те, що зменшення вживання алкоголю знижує ризик виникнення інсульту.

Механізм зниження ризику виникнення ішемічного інсульту при помірному та легкому вживанні алкоголю вірогідно пов'язаний із підвищенням холестерину ліпопротеїдів високої щільності, зменшенням агрегації

тромбоцитів та концентрації фібриногену. Механізм збільшення ризику при надмірному вживанні алкоголю ймовірно пов'язаний з підвищенням рівня АТ, гіперкоагуляцією, зменшенням церебрального кровотоку, фібриляцією передсердь. Окрім того, через розвиток атрофії при хронічному алкоголізмі мозок стає більш уразливим.

Таким чином, у пацієнтів, що вживають більше 5 доз алкоголю на день, для попередження інсульту (особливо повторного) необхідно рекомендувати відмовитися або значно зменшити вживання алкоголю. Вживання 1-2 доз алкоголю на день (чоловіки – 2 і менше, жінки – 1 і менше) або менше може обговорюватися.

#### Ожиріння

Відомо, що ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м<sup>2</sup>) є незалежним фактором ризику виникнення ІХС та смерті. В США 63% чоловіків та 55% жінок мають надлишкову масу тіла, 30% – страждають на ожиріння. Ожиріння дуже тісно пов'язане з іншими факторами ризику АГ, дисліпідемією, цукровим діабетом. Згідно з даними дослідження PHS (Physician's Health Study), ІМТ у чоловіків асоціюється зі збільшенням частоти ішемічного інсульту незалежно від наявності АГ, цукрового діабету, дисліпідемії. У жінок такої асоціації не виявлено.

В деяких дослідженнях було показано, що абдомінальне ожиріння має більший зв'язок із виникненням інсульту, ніж загальне ожиріння. У дослідженні Northern Manhattan Study пацієнти були розподілені на групи залежно від величини співвідношення окружність талії/окружність стегон. Виявилось, що перша група з найменшою величиною мала у 2,4 та 3,0 рази менший ризик виникнення ішемічного інсульту, ніж третя та четверта групи відповідно. Цей зв'язок зберігався після стандартизації за іншими факторами ризику та ІМТ.

Не було проведено жодного дослідження, яке б показало, що зменшення маси тіла знижує ризик виникнення інсульту. Проте зменшення маси тіла значно покращує контроль АТ, рівнів глюкози та ліпідів, що сприяє упередженню виникнення інсульту. Дієта, збагачена фруктами та овочами, може допомогти зменшити масу тіла.

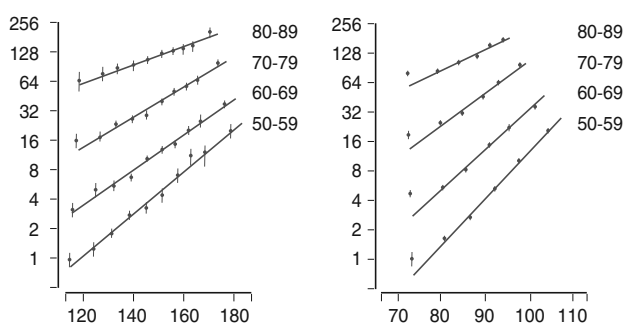
Таким чином, зниження маси тіла повинно бути рекомендовано усім пацієнтам для первинної та вторинної профілактики інсульту. Цільовим ІМТ має бути 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, а окружність талії – менше 102 для чоловіків та 88 для жінок.

#### Фізична активність

Існують докази того, що фізична активність впливає на фактори ризику серцево-судинних захворювань, у тому числі інсульту. В останніх дослідженнях помірної та високої фізичної активності зменшувала ризик виникнення інсульту та смерті порівняно з малою фізичною активністю. У осіб з помірною фізичною активністю спостерігають на 20% менший ризик, з високою активністю – на 27%. В основі механізмів такого позитивного впливу фізичної активності, вірогідно, лежить зниження АТ, маси тіла, покращення вазодилатації, чутливості до інсуліну. Окрім того, фізична активність мінімізує необхідність в інтенсивних медичних та фармакологічних втручаннях.



## РЕКОМЕНДАЦІЇ



**Рис. 2. Залежність відносного ризику смерті від інсульту (вертикальна вісь), від рівня САТ (ліва частина) та ДАТ (права частина)**

(модифіковано з Prospective Studies Collaboration, Lancet, 2002; 360: 1903-1913)

Після перенесеного інсульту пацієнти часто мають значні обмеження у виконанні фізичних навантажень, і для лікарів є значною проблемою розробити програму фізичної реабілітації цих пацієнтів. Проте дані багатьох досліджень свідчать про те, що заохочування пацієнтів до виконання фізичних навантажень (в тому числі аеробних, статичних) може сприяти зниженню ризику виникнення повторного порушення мозкового кровообігу. Тривалість навантаження має становити не менше ніж 30 хв більшість днів тижня.

### Первинна профілактика інсульту при АГ: медикаментозне лікування

Метою лікування хворих на АГ є максимальне зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Відповідно до сучасних рекомендацій, лікуванню підлягають: усі фактори ризику, що коригуються; асоційовані клінічні стани (цукровий діабет, серцева недостатність, ураження нирок тощо), а також підвищений АТ *per se*.

### Роль антигіпертензивної терапії

Як уже зазначалося, ризик інсульту безпосередньо пов'язаний з рівнем АТ. Ефективне зниження АТ є найбільш простим та таким, що легко контролюється, способом попередження виникнення інсульту та інших серцево-судинних ускладнень.

Найбільш обґрунтованим доказом цього є результати метааналізу, який включав 120 тис. смертельних випадків від серцево-судинних причин серед більш ніж 1 млн хворих, які брали участь у 61 дослідженні: показано, що смертність від інсульту (рис. 2) та ІХС прямо залежить від рівня АТ. Починаючи з рівня систолічного АТ (САТ) 115 мм рт. ст. його зростання на кожні 20 мм рт. ст. підвищує смертність вдвічі. Така залежність справедлива

**Таблиця 4. Вплив зниження АТ на ризик розвитку інсульту та інфаркту міокарда за даними метааналізу досліджень ефективності антигіпертензивної терапії**  
(за R.Collins et al., Lancet, 1990, vol. 335, p. 827-839)

Ступінь зниження САТ, мм рт. ст.	Ступінь зниження ДАТ, мм рт. ст.	Зниження частоти розвитку інсульту, %	Зниження частоти розвитку інфаркту міокарда, %
9	5	35	21
14	7,5	46	29
19	10	56	37

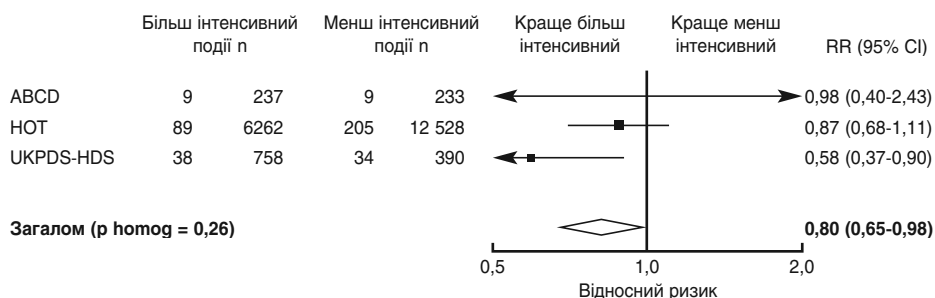
для всіх вікових категорій (ліва частина рисунка). Для діастолічного АТ (ДАТ) залежність має аналогічний характер: починаючи з рівня 75 мм рт. ст. його зростання на кожні 10 мм рт. ст. збільшує рівень смерті в два рази (права частина рисунка).

Зниження АТ є найважливішим чинником, який визначає зменшення ризику розвитку інсульту, причому більше зниження АТ забезпечує ще більше зменшення ризику розвитку ускладнень. Згідно з даними різних метааналізів рандомізованих багатоцентрових досліджень (табл. 4), проведених у середині 90-х років, застосування антигіпертензивної терапії приводило до зниження ризику виникнення інсульту на 35-56% (в середньому на 40%). Отримані результати є однаковими для фатального та нефатального інсульту. Зменшення ризику виникнення інсульту спостерігається у хворих з будь-яким ступенем підвищення АТ, а також в усіх вікових категоріях, в тому числі й у пацієнтів похилого віку.

В іншому метааналізі Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2000) було показано, що більш жорсткий контроль АТ порівняно зі звичайним додатково зменшує ризик виникнення інсульту на 20% (рис. 3). Значною мірою висновки цього аналізу зумовлені результатами досліджень ABCD та UKPDS, які проводилися у хворих на цукровий діабет, проте існуюча доказова база дозволяє стверджувати саме такий результат.

Таким чином, усі препарати першого вибору підходять за якістю як початкового, так і підтримуючого засобу як у вигляді монотерапії, так і у комбінації між собою. Кожен із класів має свої переваги та обмеження у тих або інших категоріях хворих. Переваги деяких з них для профілактики інсульту будуть розглянуті нижче.

В дослідженні LIFE вперше було показано певні переваги одного антигіпертензивного препарату над іншим щодо попередження інсульту. В дослідження було включено більше 9 тис. хворих на АГ з ознаками гіпертрофії лівого шлуночка. Стратегія лікування включала призначення атенололу або лозартану в дозах від 50 до 100 мг.



**Рис. 3. Порівняння ефективності попередження інсульту при більш інтенсивному контролі АТ порівняно з менш інтенсивним**  
(модифіковано з Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2000)

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

Тривалість спостереження склала близько 5 років. При недосягненні цільового рівня АТ додатково призначався гідрохлоротіазид. Цільовий рівень АТ становив нижче 140/90 мм рт. ст. і його було досягнуто у 49% хворих у групі лозартану і 46% — у групі атенололу. На графіку видно, що зниження АТ в обох групах було еквівалентним і складало 30,2/16,6 мм рт. ст. у групі лозартану і 29,1/16,8 мм рт. ст. — у групі атенололу. Частота застосування гідрохлоротіазиду в обох групах не відрізнялася. На рисунку 4 показано позитивний вплив терапії лозартаном на частоту розвитку інсульту. При еквівалентному зниженні рівня АТ частота виникнення інсульту (фатального і нефатального) була достовірно на 25% меншою в групі лозартану. Криві частоти розвитку інсульту розійшлися практично з самого початку спостереження і впродовж терміну дослідження різниця тільки збільшувалася.

Згідно з даними дослідження LIFE застосування лозартану порівняно з атенололом у хворих на АГ віком від 55 років за наявності гіпертрофії лівого шлуночка у підгрупі хворих з ізольованою систолічною АГ привело до зниження ризику фатального і нефатального інсульту на 41%. Враховуючи вищенаведені результати цього дослідження, експерти Американської адміністрації з ліків та харчових продуктів (FDA) рекомендували застосування лозартану як засобу для профілактики інсульту у хворих на АГ з гіпертрофією лівого шлуночка.

Безумовно, що великі клінічні дослідження не можуть відповісти на патофізіологічні питання: які саме механізми дії лозартану дозволили так принципово знизити ризик виникнення інсульту. Серед можливих з них — більш виразне зменшення гіпертрофії лівого шлуночка, більш значне зниження мікроальбумінурії, менша частота виникнення фібриляції передсердь, менша частота розвитку нових випадків цукрового діабету, зниження вмісту сечової кислоти у крові, які було виявлено при застосуванні лозартану у цьому дослідженні. Неможливо виключити вплив через інші, невідомі до цих пір механізми. Зрозуміло, що найбільш імовірним поясненням буде поєднання усіх указаних чинників.

Наступним кроком, результати якого мали важливе значення для попередження інсульту антигіпертензивними засобами, стало дослідження ASCOT. В цьому дослідженні у 19 342 хворих на АГ високого ризику але без ІХС порівнювали ефективність двох комбінованих режимів: атенолол ± тіазидний діуретик та амлодипін ± периндоприл. Первинною кінцевою точкою були фатальні та нефатальні коронарні події. Вторинною кінцевою точкою були інсульти, серцево-судинна смертність, смерть від усіх причин та серцева недостатність. При майже однаковому зниженні рівня АТ впродовж більше 5 років достовірної різниці по первинній точці не виявлено. Але дослідження було зупинено передчасно через значну достовірну різницю по деяким вторинним точкам на користь комбінації амлодипін ± периндоприл. На рисунку 5 наведено частоту розвитку інсультів при лікуванні різними комбінаціями. Так, застосування комбінації амлодипін ± периндоприл достовірно зменшувало ризик виникнення інсульту на 23% порівняно з комбінацією атенолол ± тіазидний діуретик.

Серед причин такої значної різниці принциповими вважають наступні: впродовж дослідження різниця між групами в рівні АТ складала 2,7/1,9 мм рт. ст. на користь

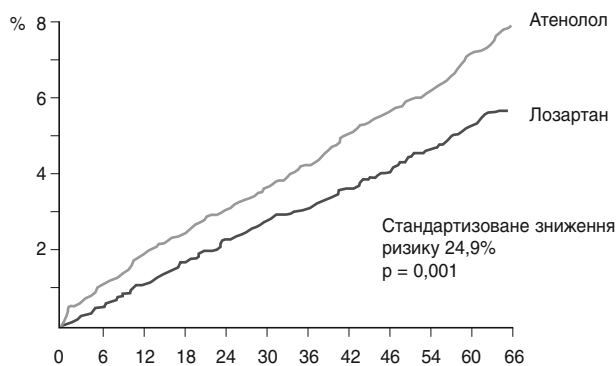


Рис. 4. Частота розвитку фатального і нефатального інсульту при лікуванні на основі лозартану і атенололу в дослідженні LIFE (адаптовано з B. Dahlöf et al., Lancet, 2002, 359: 995-1003)

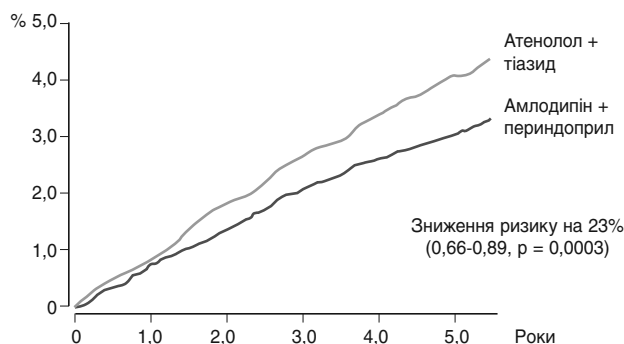


Рис. 5. Вплив різних комбінацій антигіпертензивних засобів на частоту виникнення інсульту у дослідженні ASCOT (адаптовано з B. Dahlöf et al., Lancet, 2005; 366: 895-906)

комбінації амлодипін ± периндоприл. На думку дослідників, така різниця в рівні досягнутого АТ могла б пояснити менше половини того зниження частоти розвитку інсульту, яке спостерігалось. Більш важливим, імовірно, є ефективніше зниження центрального аортального АТ при застосуванні цієї комбінації, менше число нових випадків цукрового діабету. Більш ефективне зниження центрального тиску в аорті при застосуванні комбінації порівняно з комбінацією атенолол ± тіазид доведено у спеціально запланованому піддослідженні SAFE-ASCOT. Крім цього, експерти не виключають, що така комбінація (антагоніст кальцію + інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ)) може мати додаткові вазо- та церебропротекторні властивості, які не проявляються при монотерапії та не залежать від зниження АТ.

Таким чином, для первинної профілактики інсульту має значення зниження АТ як такого та застосування антигіпертензивних засобів, які мають переваги (доведено у багатоцентрових дослідженнях) щодо зниження ризику виникнення інсульту перед іншими антигіпертензивними засобами.

### Роль статинів

Ще одним напрямком попередження інсульту є застосування ліпідзнижуючих препаратів і, в першу чергу, статинів. Уже у початкових дослідженнях ефективності статинів (CARE, 4S) для вторинної профілактики у хворих на ІХС було відмічено не тільки зниження ризику повторних коронарних подій, а також достовірне зменшення частоти виникнення інсультів. Водночас

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

у дослідженні ALLHAT, проведеному у хворих на АГ, показники загальної смертності при застосуванні правастатину та звичайного лікування (14,9 і 15,3%) і частоти розвитку ускладнень ІХС (9,3 та 10,4% відповідно) достовірно не відрізнялися при тому, що рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності знизився на 17 та 8% відповідно. Неefективність правастатину щодо зменшення частоти розвитку ІХС та загальної смертності у цього контингенту хворих автори пояснюють відносно незначним зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Найбільш важливими стосовно цього стали результати дослідження HPS (2002), в якому більш ніж у 20 тис. хворих на ІХС без попередньої цереброваскулярної патології застосування симвастатину приводило до зменшення ризику виникнення інсульту усіх типів на 30% (рис. 6). Особливістю цього дослідження стало те, що симвастатин у дозі 40 мг/добу призначали хворим на ІХС, які не мали «підвищеного» вмісту холестерину у сироватці крові. Слід зазначити, що це дослідження не було власне дослідженням антигіпертензивного ефекту, або хворих на АГ, але більше 60% пацієнтів, які взяли в ньому участь, початково мали АГ. Аналіз підгрупи хворих на АГ і без неї показав еквівалентну ефективність статину у них у попередженні інсульту.

До ліпідної гілки дослідження ASCOT були відібрані 10 305 хворих з рівнем загального холестерину < 6,5 ммоль/л, 5 168 з них отримували 10 мг аторвастатину, а 5 137 – плацебо. Первинна кінцева точка дослідження включала нефатальний інфаркт міокарда та смерть від ІХС. Вторинними точками були: загальна та серцево-судинна смертність, фатальний та нефатальний інсульт, фатальна та нефатальна серцева недостатність та всі кардіальні події. Тривалість спостереження планувалася 5 років, але ліпідну гілку дослідження було зупинено передчасно через 3,3 року в зв'язку зі значною різницею в результаті.

У групі аторвастатину розвинулося 100 первинних точок, тоді як у групі плацебо – 154 (RR = 0,64, p = 0,0005). Появу різниці в ефективності лікування відмічено вже через 1 рік після його початку. Частота розвитку фатального та нефатального інсульту (рис. 7) при застосуванні аторвастатину була на 27% менша (p = 0,024), усіх серцево-судинних ускладнень – на 21% (p = 0,0005), коронарних подій – на 29% (p = 0,0005).

Таким чином, дані досліджень HPS та ASCOT, на відміну від дослідження ALLHAT, довели можливість терапії статинами у попередженні інсульту: частота первинних інсультів знижується приблизно на 30% додатково

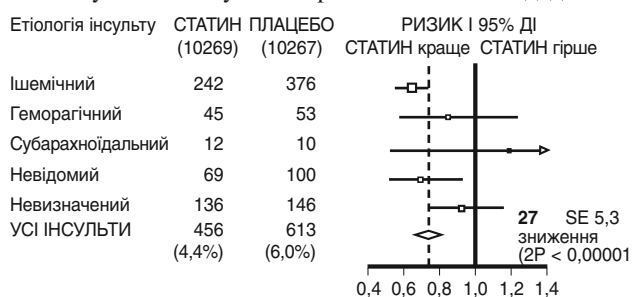


Рис. 6. Вплив на частоту розвитку інсульту симвастатину у дослідженні HPS (адаптовано з Heart Protection Study, Lancet, 2002, vol. 360, p. 7-22)

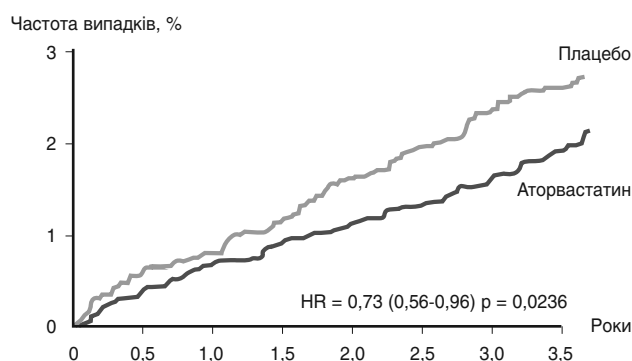


Рис. 7. Вплив аторвастатину на ризик виникнення інсульту у дослідженні ASCOT (адаптовано з Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N., Wedel H. et al. for the ASCOT Investigators, Lancet, 2003; 361: 1149-58)

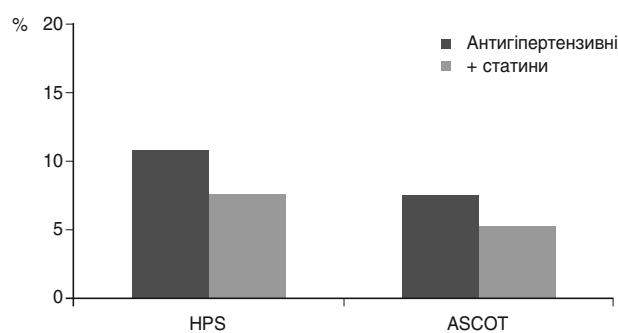


Рис. 8. Додаткове зниження ризику первинного інсульту при додаванні статинів до антигіпертензивної терапії (адаптовано з X. Gireerd, 13th EHS Meeting, Milan, 2003)

до антигіпертензивної терапії. Схематично додатковий ефект статинів представлено на рисунку 8, де на лівій діаграмі наведено дані ефективності власне антигіпертензивної терапії для попередження інсульту порівняно з плацебо, отримані у дослідженнях SHEP та Syst-EUR. На правій діаграмі наведено додатковий до стандартної антигіпертензивної терапії ефект статинів для попередження інсульту. Доведено, що власне антигіпертензивний ефект *per se* зменшував ризик на 30-40%, додавання статинів дозволило ще на 30% знизити ризик, що загалом зменшило ризик виникнення первинного інсульту більш ніж наполовину.

Отже, додавання статинів до схеми лікування АГ має сприяти попередженню виникнення інсульту.

### Роль антитромбоцитарних засобів

Доцільність призначення антитромбоцитарних засобів при цереброваскулярних захворюваннях обґрунтована високою частотою ішемічної форми інсульту ( $\geq 85\%$ ), доведеною роллю гіперагрегації тромбоцитів у формуванні артеріального тромбозу, високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень у таких хворих, а також позитивними результатами деяких багатоцентрових досліджень.

Рекомендації щодо застосування антитромбоцитарних засобів для первинної профілактики інсульту базуються на результатах дослідження HOT. В ньому було проведено пряму оцінку впливу додаткового призначення ацетилсаліцилової кислоти (АСК) до ефективної антигіпертензивної терапії (антагоніст кальцію, бета-адреноблокатор та іАПФ, часто у комбінації). В цьому дослідженні, яке включало більш ніж 18 тис. хворих на АГ, було показано, що додавання низьких доз АСК (100 мг/добу) додатково до

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

антигіпертензивної терапії достовірно зменшувало ризик виникнення інфаркту міокарда (на 36%), усіх серцево-судинних ускладнень (на 15%), але не впливало на ризик виникнення першого інсульту. Не виявлено достовірної різниці у частоті виникнення інсульту в групі лікування та плацебо. Частота фатальних геморагічних ускладнень також була однаковою. На рисунку 9 представлено результати дослідження HOT щодо застосування АСК для первинної профілактики серцево-судинних та судинно-мозкових ускладнень.

На підставі цих результатів експертами ВООЗ і Міжнародного товариства гіпертензії (1999) сформульовано рекомендації щодо застосування АСК. Вважають, що препарат у малих дозах (75-100 мг/добу) доцільно застосовувати у хворих на АГ, у яких АТ добре контролюється медикаментозно і у яких є високий ризик ІХС, але при цьому немає ризику виникнення кровотечі з шлунково-кишкового тракту або інших місць. Застосовувати АСК або інші антиромбоцитарні засоби для первинної профілактики інсульту доцільно тільки у хворих з доведеними проявами атеросклерозу сонних або інших артерій.

Таким чином, наведені дані не дають підстав рекомендувати рутинне призначення АСК для первинної профілактики інсульту.

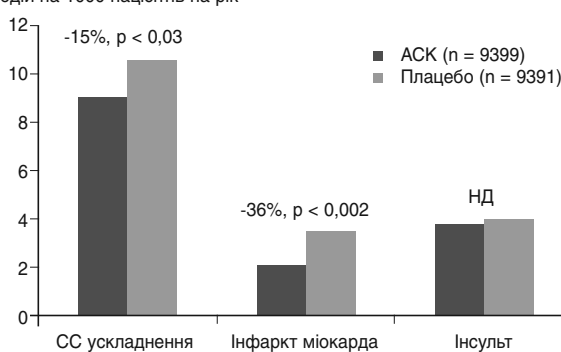
### Вторинна профілактика інсульту при АГ: медикаментозне лікування

#### Антигіпертензивна терапія

Виявлення ознак цереброваскулярних уражень у хворих на АГ означає жорстку необхідність призначення антигіпертензивного лікування. При *геморагічному* інсульті зниження АТ буде сприяти припиненню внутрішньомозкової кровотечі. Однак у перші години після розвитку *ішемічного* інсульту відповідне антигіпертензивне лікування призначається з обережністю. Призначенню терапії при цьому стані повинне передувати точне встановлення діагнозу. Не рекомендують відразу знижувати АТ, тому що гіпотензія може посилити симптоми ішемії мозку і збільшити розміри інфаркту мозку. У більшості пацієнтів рівень середнього гемодинамічного тиску 130 мм рт. ст. (середній тиск дорівнює сумі ДАТ і 1/3 пульсового) знаходиться на плато кривої залежності мозкової перфузії від рівня АТ. Цей рівень середнього АТ може бути використано як цільовий для таких хворих. У пацієнтів з ішемічним інсультом зниження АТ необхідне тільки у таких випадках: розширююча аневризма аорти з ураженням сонної артерії, симптоми ішемії та інфаркту міокарда, гостра серцева недостатність, аневризми мозкових судин. Для інших хворих у гострій фазі інсульту бажано підтримувати підвищений рівень АТ – 160-189/90-100 мм рт. ст., в подальшому зниження АТ проводять плавно. Для зниження АТ рекомендують препарати короткої дії, оскільки при їх застосуванні можна бути певними щодо запобігання тривалої гіпотензії. При подальшому лікуванні слід намагатися поступово досягти цільового рівня АТ. Доведено, що з часом ауторегляторні механізми, які підтримують мозковий кровообіг, добре адаптують його до більш низького рівня АТ.

У останні роки з'явилися дані про безпечність призначення з першої доби ішемічного інсульту блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА) кандесартану (дослідження ACCESS). Окрім того, у дослідженні СННІPS (Controlling

Подій на 1000 пацієнтів на рік



**Рис. 9. Ефективність додавання низьких доз АСК до антигіпертензивного лікування у дослідженні HOT** (адаптовано з L. Hansson et al., Lancet, 1998, 351, 1755-1762)

Примітка: НД – різниця недостовірна.

Hypertension and Hypotension immediately Poststroke) було продемонстровано, що контроль АТ знижує смертність від інсульту. У дослідження були включені хворі (n = 79) з гострим ішемічним та геморагічним інсультом (n = 25) та рівнем САТ більше 160 мм рт. ст., які були рандомізовані отримувати або лабеталол, або лізиноприл, або плацебо в межах 36 годин від проявів симптомів інсульту. Призначали препарати *per os* та внутрішньовенно (за необхідності). Дози препаратів збільшували до досягнення цільового САТ 145-155 мм рт. ст. або його зниження на 15 мм рт. ст. У пацієнтів, які отримували активне лікування, в середньому САТ знизився на 21 мм рт. ст., в групі плацебо – на 11 мм рт. ст. На 2 тижні після інсульту 61% пацієнтів у групі активного лікування та 59% в групі плацебо або померли, або були значно інвалідизовані. Протягом 3 місяців після інсульту вірогідність смерті в групі активного лікування склала 9,7%, в групі плацебо – 20,3%. Дослідники зробили висновок, що зниження АТ при гострому інсульті є безпечним, але потребує ще додаткових доказів. Можливо, підвищений ризик смерті, який асоціюється з підвищеним АТ при гострому інсульті, можна модифікувати. І, можливо, пацієнти під час інсульту повинні продовжувати застосовувати антигіпертензивні препарати, які вони приймали вдома. Дослідження COSSACS, яке проводиться, дає нам надію отримати відповідь на дане питання.

Після гострого інсульту зниження АТ є рекомендованим. Результати останніх років демонструють, що зниження ДАТ на 5-6 мм рт. ст. та САТ на 10-12 мм рт. ст. у хворих на АГ, які перенесли інсульт, знижує ризик виникнення повторного інсульту з 7 до 4,8%.

У метааналізі, який включав результати 7 досліджень за участю 15 527 пацієнтів після ТІА або ішемічного інсульту та зі строком спостереження від 2 до 5 років, було показано, що призначення антигіпертензивної терапії асоціюється зі зниженням частоти виникнення повторного порушення мозкового кровообігу, інфаркту міокарда, усіх судинних подій та смерті (Rashid P.). Окрім того, у цьому метааналізі продемонстровано, що частота виникнення інсульту знижується при застосуванні діуретиків або комбінації діуретиків з іАПФ, але не при застосуванні монотерапії бета-адреноблокаторами або іАПФ.

Вперше можливості антигіпертензивної терапії для вторинної профілактики інсульту було продемонстровано у дослідженні PATS. У дослідження було включено

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

більше 5,5 тис. хворих після інсульту або ТІА. Активне лікування включало призначення індапаміду в дозі 2,5 мг. Ризик повторного інсульту при активному лікуванні був на 29% меншим, ніж у групі плацебо. Також активне лікування достовірно зменшувало загальну смертність на 9%. Дуже важливими для практичної медицини стали оприлюднені в 2001 р. результати дослідження PROGRESS. Було показано, що лікування хворих, які перенесли інсульт або ТІА, комбінацією препаратів периндоприл/індапамід, достовірно на 28% знижувало ризик розвитку повторного інсульту (рис. 10). Зниження частоти виникнення інсульту було показано незалежно від тяжкості та підтипу попереднього інсульту, а найбільш значним було зниження частоти виникнення геморагічних інсультів – на 50%. Крім того, на фоні такої терапії було показано зниження частоти розвитку серцево-судинних ускладнень, інфарктів міокарда та смертності сумарно на 26%. Достовірним було зниження частоти нефатального інфаркту міокарда – на 38%. У підгрупі пацієнтів, які не отримували діуретик, ризик розвитку інсульту знизився всього на 5%. Питання ефективності монотерапії периндоприлом (без діуретика індапаміду) у таких хворих залишилося відкритим. Аналіз відповідної підгрупи хворих у дослідженні HOPE підтвердив можливість успішного лікування пацієнтів після інсульту іАПФ раміприлом. Результати цих досліджень чітко продемонстрували необхідність призначення комбінації іАПФ та діуретиків у хворих після перенесеного інсульту для його вторинної профілактики.

У дослідженні HOPE призначення раміприлу у пацієнтів високого ризику (з ІХС, або після інсульту або з ураженням периферичних артерій) призвело до зниження ризику смерті від серцево-судинних захворювань на 23%, інфаркту міокарда – на 20%, інсульту – на 32%. Таким чином, дослідження PROGRESS та HOPE продемонстрували, що іАПФ можуть бути препаратами першого вибору для зниження АТ у хворих після перенесеного інсульту.

Результати дослідження MOSES у хворих після інсульту або ТІА показали, що при еквівалентному контролі АТ в групі епросартану порівняно з нітрендипіном частота розвитку повторного інсульту та серцево-судинних ускладнень на 21% нижча при застосуванні БРА. У додатковому аналізі результатів дослідження SCOPE підтверджено, що застосування кандесартану порівняно з плацебо у хворих після перенесеного інсульту супроводжується зниженням ризику виникнення повторного інсульту та основних серцево-судинних подій.

Результати досліджень ефективності БРА телмісартану (ONTARGET, TRANSCEND, PROFESS) не додали

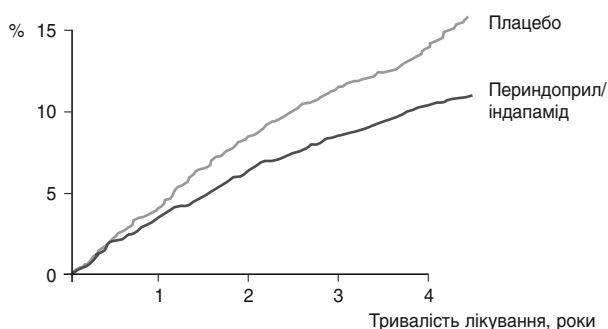


Рис. 10. Частота розвитку повторних інсультів (%) при лікуванні комбінацією периндоприл/індапамід: результати дослідження PROGRESS

оптимізму та доказів щодо переваг БРА як класу для вторинної профілактики інсульту над іншими препаратами першого вибору. Тому на сьогодні найбільш виваженими рекомендаціями залишаються положення Європейських рекомендацій 2007 року відносно антигіпертензивної терапії при цереброваскулярних захворюваннях:

- антигіпертензивна терапія значно зменшує ризик повторного інсульту, а також асоційований високий ризик серцевих ускладнень;
- антигіпертензивна терапія корисна як при підвищеному рівні АТ, так і у високому нормальному діапазоні;
- цільовий рівень АТ < 130/80 мм рт. ст.

Доведено, що користь від лікування переважно залежить від зниження АТ як такого, і тому можуть призначатися всі доступні антигіпертензивні препарати та їх раціональні комбінації.

Для підтримувальної терапії можна застосовувати дигідропіридинові антагоністи кальцію через їх сприятливий вплив на мозковий кровообіг та попередження прогресування когнітивних розладів (дослідження Syst-Euro з нітрендипіном), а також уповільнення прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій (дослідження ELSA з лацидипіном).

Якщо ефективність попередження повторного інсульту за допомогою антигіпертензивної терапії сьогодні уже не викликає жодних сумнівів, то попередження виникнення та прогресування когнітивних порушень залишається достатньо проблемним. Так, за даними аналізу підгруп у дослідженні PROGRESS було показано зменшення частоти розвитку нових уражень білої речовини. Мета-аналіз також показав, що деякі з когнітивних функцій покращуються при зниженні АТ на фоні терапії. У той же час деякі функції (навчання) залишалися на рівні групи плацебо. В рекомендаціях Європейських товариств гіпертензії та кардіологів (2007) зазначено, що на сьогодні немає достатніх доказів, що один клас антигіпертензивних засобів має переваги над іншим стосовно впливу на когнітивні функції.

#### Роль статинів

Тривалий час використання статинів після інсульту не мало відповідної доказової бази. Більше того, дослідження демонстрували слабкий зв'язок між рівнем холестерину в плазмі та частотою виникнення інсульту. Результати досліджень останніх років показали, що частота виникнення інсульту знижується при призначенні статинів у пацієнтів з ІХС. Проте роль статинів у вторинній профілактиці інсульту у пацієнтів без ІХС була невідома, доки не з'явилися результати дослідження SPARCL (Stroke prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels).

В дослідженні SPARCL було включено більше 4,5 тис. хворих після інсульту або ТІА, термін спостереження – 4,9 року. Показано, що прийом аторвастатину у високій дозі (80 мг) достовірно (на 16%) знижує ризик повторного інсульту, в першу чергу фатального (на 43%), а також інших серцево-судинних ускладнень. У дослідженні не проводилася індивідуалізація дози препарату у відповідності до початкового або досягнутого рівня холестерину в сироватці крові. Також не було визначено цільовий рівень холестерину для зниження його вмісту. В дослідженні показано, що підгрупа хворих, які початково мали

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

стенози сонних артерій, мали більшу користь від застосування статину порівняно з пацієнтами без стенозів.

На сьогодні рекомендації щодо застосування статинів для вторинної профілактики інсульту виглядають таким чином:

- пацієнти після ішемічного інсульту або ТІА з підвищеним рівнем холестерину, або з супутньою ІХС, або з клінічно вираженим атеросклеротичним ураженням периферичних судин повинні приймати статини у поєднанні з модифікацією способу життя. Цільовий рівень холестерину низької щільності має бути менше 100 мг/дл (у пацієнтів дуже високого ризику з багатьма факторами ризику (з цукровим діабетом, ті, що продовжують курити, з метаболічним синдромом, після гострого коронарного синдрому) – менше 70 мг/дл);

- пацієнтам після ішемічного інсульту або ТІА без ІХС рекомендовано є інтенсивна ліпідзнижувача терапія;

- пацієнтам після ішемічного інсульту або ТІА та низьким вмістом холестерину високої щільності може бути рекомендована терапія ніацином або геміфіброзілом.

Аналіз даних неконтрольованих досліджень показав, що використання статинів до інсульту зменшувало тяжкість перебігу захворювання та покращувало результати лікування. Цей ефект був більш виразним у хворих на ішемічний та лакунарний інсульт. Відміна статинів у гострому періоді асоціювалася із погіршенням виживання протягом року.

Таким чином, статини є обов'язковим компонентом також і для вторинної профілактики інсульту. Вважають, що терапія статинами у таких пацієнтів повинна тривати протягом життя.

#### Антикоагулянти та антитромбоцитарна терапія

Згідно з існуючими рекомендаціями, хворі, які перенесли ішемічний інсульт, додатково до антигіпертензивної терапії повинні отримувати антиагреганти (аспірин, тиклопідин, клопідогрель, дипіридамола) або антикоагулянти (варфарин), або їх комбінацію.

Доцільність призначення антитромбоцитарних засобів при цереброваскулярних захворюваннях обґрунтована високою частотою ішемічної форми інсульту (80% і більше), доведеною роллю гіперагрегації тромбоцитів у формуванні артеріального тромбозу, високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень у таких хворих, а також позитивними результатами деяких багатоцентрових досліджень. За даними метааналізу Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), призначення антитромбоцитарної терапії протягом 33 місяців може попередити 37 судинних подій, 20 інсультів на 1 тис. пролікованих пацієнтів, які вже мали цереброваскулярне захворювання. За даними більш пізнього метааналізу, який включав 18 270 пацієнтів після інсульту, застосування антитромбоцитарної терапії асоціювалося зі зменшенням ризику нефатального інсульту на 28%, фатального – на 16%. На сьогодні терапія антитромбоцитарними засобами може бути ефективною для вторинної профілактики інсульту у хворих на АГ. Найбільший ефект лікування спостерігається у групах хворих високого ризику.

Найперше дослідження (АІТІА), в якому вивчали вплив АСК на частоту виникнення несприятливих подій у хворих після перенесеного транзиторного порушення мозкового кровообігу або малого інсульту, було проведено ще у 1972 р. в США. Виявилось, що призначення АСК асоціювалося зі

зменшенням ризику смерті на 30%. У подальшому позитивний вплив АСК на ризик виникнення інсульту та смерті було доведено у дослідженнях АІСІА (Accidents Ischemiques Cerebraux Lies a l'Atherosclerose), DCS (Danish Cooperative Study). У дослідженні ESPS (European Stroke Prevention Study) було продемонстровано, що комбінація АСК та дипіридамола достовірно порівняно з плацебо зменшувала ризик смерті та повторного порушення мозкового кровообігу на 33%. Проте у цих дослідженнях АСК застосовувалася у високих дозах. Лише після проведення дослідження SALT (Swedish ASA Low-Dose Trial) було зроблено висновок, що немає потреби призначати великі дози АСК, ефективною є доза 75 мг/добу для вторинної профілактики у хворих з цереброваскулярними захворюваннями.

Дуже багато досліджень було присвячено вивченню ефективності комбінації аспірину з дипіридамолом. У дослідженні АІСІА (The Accidents Ischemiques Cerebraux Lies a l'atherosclerose) та ESPS-1 (European Stroke Prevention Study) така комбінація та монотерапія аспірином знижували ризик виникнення повторного інсульту порівняно з плацебо. У дослідженні ESPS-2 комбінація (аспірин 50 мг + дипіридамола зі сповільненим вивільненням 400 мг/добу) була більш ефективною (зниження ризику інсульту на 37%), ніж монотерапія аспірином (зниження ризику на 18%) та монотерапія дипіридамолом (зниження ризику на 16%). За даними дослідження ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trail) застосування комбінації аспірин + дипіридамола дозволяє зменшити абсолютний ризик виникнення смерті на 1% на рік. На сьогодні вважається, що комбінація аспірин (50-325 мг) + дипіридамола сповільненого вивільнення має переваги над монотерапією аспірином. Проте, необхідно враховувати особливості пацієнта. Дипіридамола часто може бути причиною постійного головного болю, а аспірин – гастроінтестинальних ускладнень.

Ефективність тієнопіридинів вивчалася у трьох рандомізованих дослідженнях серед пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями. У дослідженні CATS (Canadian American Ticlopidine Study) порівнювали ефективність тиклопідину (250 мг 2 рази на день) з плацебо у попередженні інсульту, інфаркту міокарда або судинної смерті у 1 053 пацієнтів з ішемічним інсультом. Виявилось, що тиклопідин зменшував ризик виникнення комбінованої кінцевої точки на 23%. У дослідженні TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) тиклопідин на 21% зменшував ризик інсульту порівняно з аспірином (650 мг 2 рази на день). В іншому спостереженні AAASPS (African American Aspirin Stroke Prevention Study) не відмічено переваг тиклопідину над аспірином. При цьому частота побічних реакцій при застосуванні тиклопідину була високою.

На сьогодні більшість експертів вважають, що застосування похідних тієнопіридину найбільш доцільне у хворих на цереброваскулярні захворювання (в тому числі ТІА та інсульт) при неефективності аспірину (виникнення нових випадків або прогресування захворювання). Якщо хворий задовільно переносить аспірин, то тієнопіридини рекомендують додавати до призначеного аспірину.

Ефективність клопідогрелю порівнювалася з аспірином у дослідженні CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events). Більше 19 тис. пацієнтів після інсульту, інфаркту міокарда або з захворюваннями

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

периферичних судин були рандомізовані отримувати або аспірин 325 мг/добу або клопідогрель 75 мг/добу. Комбінована кінцева точка (ішемічний інсульт, інфаркт міокарда або судинна смерть) спостерігався достовірно на 8,7% рідше у групі хворих, що отримували клопідогрель. При цьому найбільш виражений позитивний вплив від прийому клопідогрелю був у пацієнтів з цукровим діабетом. При субаналізі у групі пацієнтів після інсульту відмічався незначний та недостовірний позитивний ефект клопідогрелю порівняно з аспірином.

У дослідженні CHARISMA (Clopidogrel and Aspirin Versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events) було рандомізовано 15 603 пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями або кількома факторами ризику виникнення серцево-судинних ускладнень, які отримували або клопідогрель + аспірин (75-162 мг) або аспірин (75-162 мг). У 35% хворих, включених у дослідження, відмічали цереброваскулярне захворювання. Середній строк спостереження склав 28 місяців. Не спостерігалось достовірних розбіжностей між двома схемами лікування у впливі на частоту виникнення ішемічного інсульту. Проте в групі монотерапії аспірином частіше виникав нефатальний інсульт (2,4 проти 1,9%,  $p = 0,03$ ). Пацієнти, що отримували комбінацію клопідогрель + аспірин, мали менший ризик виникнення вторинної кінцевої точки, госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії, ТІА або ревааскуляризації. Це дослідження майже підтвердило результати попереднього дослідження MATCH (Management of Atherothrombosis With Clopidogrel in High-Risk Patients With TIA or Stroke), яке не показало значних переваг комбінованої терапії над монотерапією клопідогрелем, а частота виникнення ускладнень була високою. Тому на сьогодні вважається, що комбінована терапія клопідогрель + аспірин може бути рекомендована лише пацієнтам з коронарним синдромом.

На вибір антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з некардіоемболічним інсультом можуть впливати декілька факторів: супутні захворювання, побічні явища, вартість ліків. Аспірин є досить дешевим, що може впливати на довгострокову прихильність до лікування. Проте навіть невелике зниження частоти виникнення ускладнень при застосуванні комбінації аспірин + дипіридамола або монотерапії клопідогрелем може мати соціально-економічні перспективи. Для пацієнтів, що не переносять аспірин, клопідогрель може бути препаратом вибору. Комбінація аспірин + клопідогрель має перспективи застосування у хворих після гострого коронарного синдрому або стентування.

Сумарно вищевикладені дані щодо антиагрегантної терапії представлено в рекомендаціях Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту:

- для пацієнтів з некардіоемболічним ішемічним інсультом або ТІА антитромбоцитарна терапія рекомендована для зниження ризику повторного порушення мозкового кровообігу;
- аспірин (50-325 мг/добу), комбінація аспірин + дипіридамола повільного вивільнення або монотерапія клопідогрелем можуть застосовуватися для початкової терапії (клас I, рівень доказів A);
- комбінація аспірин + дипіридамола сповільненого вивільнення має переваги перед монотерапією аспірином (клас I, рівень доказів B);

- клопідогрель може мати переваги перед монотерапією аспірином (клас IIb, рівень доказів B);
- у пацієнтів, які не переносять аспірин, призначення клопідогрелю є виправданим (клас IIa, рівень доказів B);
- у зв'язку із тим, що комбінація аспірин + клопідогрель збільшує ризик виникнення кровотеч, не рекомендовано рутинно застосовувати дану комбінацію, за винятком специфічних ситуацій (коронарне стентування, гострий коронарний синдром).

Після некардіоемболічних інсультів робилися спроби застосовувати антикоагулянти для вторинної профілактики. Так, у дослідженні SPIRIT (Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial) порівнювали ефективність аспірину (30 мг/добу) та інтенсивної (INR 3,0-4,5) антикоагулянтної терапії у пацієнтів після інсульту ( $n = 1\ 316$ ). Дослідження було припинено раніше через високу частоту геморагічних ускладнень у групі антикоагулянтної терапії. Раніше припинили і дослідження WASID, в якому порівнювали варфарин (INR 2-3) із аспірином у пацієнтів з документованим ангиографічно стенозом (більше 50%) інтракраніальних артерій. Причиною була відсутність переваг над аспірином та висока частота ускладнень.

На сьогодні проводиться дослідження ESPRIT (European-Australia Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial), в якому порівнюють ефективність варфарину (INR 2-3) та аспірину (30-325 мг/добу), та комбінації аспірин + дипіридамола сповільненого вивільнення (200 мг 2 рази на добу).

У дослідженні WARSS (Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study) не було відзначено перевагу у застосуванні варфарину (INR 1,4-2,8) над аспірином (325 мг) у пацієнтів після некардіоемболічного інсульту. Але при цьому ризик виникнення ускладнень був однаковим.

Таким чином, на сьогодні немає даних, що застосування антикоагулянтів має переваги над застосуванням антитромбоцитарної терапії у пацієнтів після інсульту некардіоемболічного генезу.

### Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь

У пацієнтів з АГ наявність фібриляції передсердь є предиктором виникнення як первинного, так і вторинного порушення мозкового кровообігу (12% на рік). Близько 75 тис. випадків інсульту на рік пов'язано із фібриляцією передсердь. 2 млн американців страждають на фібриляцію передсердь. Вік, серцева недостатність, АГ, діабет та кардіоемболічні ускладнення часто супроводжують фібриляцію передсердь. Вважається, що у пацієнтів, які вже перенесли інсульт або ТІА, в 2,5 рази частіше виникає повторне порушення мозкового кровообігу при наявності фібриляції передсердь.

Застосування аспірину порівняно з плацебо у хворих з фібриляцією передсердь в анамнезі сприяло зниженню загального ризику на 21%, що значно менше, ніж при застосуванні антикоагулянтної терапії. Результати багатьох досліджень показали, що призначення варфарину пацієнтам з неклапанною фібриляцією передсердь зменшує загальний ризик на 68% та абсолютний ризик з 4,5% у групі контролю до 1,4% у групі тих, що приймали варфарин. Зниження абсолютного ризику означає, що 31 ішемічний інсульт можна попередити кожен рік на

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

1 тис. пролікованих пацієнтів. Перевагу антикоагулянтної терапії над аспірином у пацієнтів з фібриляцією передсердь в анамнезі після порушення мозкового кровообігу було продемонстровано у дослідженні EAFT (European Atrial Fibrillation Trial). На сьогодні вважається, що кожний пацієнт, який має в анамнезі фібриляцію передсердь після перенесеного інсульту, має бути на тривалій антикоагулянтній терапії. Проте немає доказів ефективності комбінації антикоагулянтної та антиагрегантної терапії.

Робилися спроби порівняти ефективність варфарину та комбінації клопідогрель + аспірин у хворих з фібриляцією передсердь та ще одним фактором ризику. В Барселоні 3 вересня 2009 р. були оприлюднені результати дослідження ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Event). Програма ACTIVE включала два дослідження: якщо пацієнти не мали протипоказань, то вони включалися у дослідження ACTIVE-W, в якому порівнювалася ефективність варфарину з комбінацією клопідогрель + аспірин; якщо хворі не могли приймати варфарин, то вони включалися у дослідження ACTIVE-A, в якому порівнювали комбінацію клопідогрель + аспірин з монотерапією аспірином. Результатом стало – частота виникнення інсульту зменшилася на 42% у групі варфарину порівняно з групою клопідогрель + аспірин; частота виникнення судинних подій або смерті була на 11% меншою в групі клопідогрель + аспірин порівняно з аспірином.

При застосуванні варфарину оптимальним є утримання INR в межах від 2 до 3. В декількох дослідженнях було показано, що знижується ефективність антикоагулянтної терапії при утриманні INR менше 2. Але варфарин є препаратом, ефективність якого залежить від стану печінки, їжі, прийому інших ліків, що потребує частого контролю INR та корекції дози. На жаль, особливо в нашій країні існують проблеми з контролем прийому антикоагулянтної терапії: у більшості районних лікарень не робиться аналіз на визначення INR, не роз'яснюється пацієнтам необхідність частого контролю даного показника з метою корекції дози варфарину. Для часткового вирішення питання необхідності частого контролю INR в світі ідуть пошуки інших антикоагулянтів. Вже з'явилася група ліків, які є прямими блокаторами тромбіну (ксимелагатран), X фактора (ривароксабан). Їх фармакокінетика не залежить від активності системи P 450 печінки. Результати досліджень SPORTIF-III та V (Stroke Prevention Using the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients With Atrial Fibrillation), Fisher W. зі співавт., Buller H. зі співавт. показали не меншу ефективність нових препаратів, ніж варфарину.

Залишається не вивченим питання, коли призначати антикоагулянтну терапію після перенесеного інсульту. У дослідженні EAFT антикоагулянти призначалися половині хворим у межах 14 днів від виникнення симптомів захворювання, тому рекомендують призначати антикоагулянти протягом перших 2 тижнів. При цьому в рекомендаціях наголошується, якщо пацієнт має велику зону ураження або неконтрольовану АГ, то призначення антикоагулянтної терапії може бути відстрочено.

Незважаючи на правильну антикоагулянтну терапію, якщо у пацієнта виникає повторне порушення мозкового кровообігу, то подальша стратегія ведення залишається

невідомою. Немає даних, які б вказували на те, що більш інтенсивне лікування антикоагулянтами (більший INR) або комбінація з антиагрегантами є ефективним способом попередження інсульту. При цьому значно збільшується ризик виникнення геморагічних ускладнень. Але слід враховувати, що  $\frac{1}{3}$  хворих з фібриляцією передсердь та перенесеним інсультом в анамнезі мають стеноз сонних артерій. У цих випадках поряд з антикоагулянтною терапією слід проводити каротидну ендартеректомію.

Підсумовуючи вищезазначене щодо антикоагулянтної терапії, можна говорити, що:

- для пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА з фібриляцією передсердь в анамнезі, антикоагулянтна терапія є рекомендованою з підтриманням INR у межах 2,0-3,0 (клас I, рівень доказів A);
- для пацієнтів, які мають протипоказання для антикоагулянтної терапії, рекомендовано призначати аспірин 325 мг/добу (клас I, рівень доказів A) або комбінацію клопідогрель + аспірин, враховуючи результати дослідження ACTIVE-A.

### Результати власних досліджень

На базі відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій протягом одного року під наглядом знаходилося 57 пацієнтів з тяжкою АГ, у яких раніше не діагностувалося ускладнень (ні порушення мозкового кровообігу, ні тяжкої серцевої недостатності, ні інфаркту міокарда, ні ниркової недостатності). На початку дослідження при проведенні спіральної КТ виявлено, що у 8 (14%) пацієнтів мали місце вогнищеві ураження мозку, які були розцінені як перенесений інсульт. У 10 (17,5%) пацієнтів діагностувалося ураження білої речовини мозку. Ще у 7 (12,2%) спостерігалися як ознаки перенесеного інсульту, так і ураження білої речовини мозку. Таким чином, про «німі» ураження мозку можна було говорити у 25 (43,9%) хворих з тяжкою АГ, які в анамнезі не мали симптомів порушення мозкового кровообігу.

Основні фактори, що достовірно були пов'язані із ризиком виявлення вогнищевих уражень мозку, представлено у таблиці 5. При проведенні регресійного аналізу встановлено, що при наявності 5 із 7 факторів (вік  $\geq 55$  років, індекс навантаження часом для середньодобового САТ  $\geq 70\%$ , величина швидкості клубочкової фільтрації  $\geq 130$  мл/хв, наявність ренопаренхімної АГ, величина часу ізвольомічного розслаблення IVRT  $\leq 90$  мс, величина співвідношення E/A  $\geq 1,3$ , величина товщини комплексу інтима-медія  $\geq 0,9$  мм або наявність атеросклеротичної бляшки) збільшується вірогідність виявлення зон ураження у 15,6 раза ( $p = 0,02$ , CI 1,5-156,8). Якщо є 5 із вказаних факторів або сукупність таких трьох, як вік  $\geq 55$  років, індекс навантаження часом для середньодобового САТ  $\geq 70\%$ , величина товщини комплексу інтима-медія  $\geq 0,9$  мм або наявність атеросклеротичної бляшки, вірогідність виявлення уражень збільшується у 8,7 раза,  $p = 0,004$ , CI 1,97-38,2. Це означає, що серед пацієнтів з тяжкою АГ слід виділяти пацієнтів, що мають сукупність вказаних вище факторів та направляти цих пацієнтів на додаткове обстеження – КТ голови (або краще МРТ). Саме у цієї групи хворих є високою вірогідністю виявлення вогнищевих уражень мозку, яке змушує у подальшому проводити більш жорсткий контроль за



## РЕКОМЕНДАЦІЇ

рівнем АТ та призначати певні антигіпертензивні, гіполіпідемічні та антитромбоцитарні препарати.

Через рік (в середньому термін спостереження склав  $13,8 \pm 3,8$  місяця) повторне обстеження пройшли 46 пацієнтів. Один пацієнт помер від інсульту та 10 пацієнтів не прийшли на повторне обстеження, але при цьому отримано інформацію, що вони живі та не мали ускладнень. У одного пацієнта впродовж року виник пароксизм фібриляції передсердь, у трьох пацієнтів було діагностовано аневризму аорти, у одного пацієнта виник інсульт, у одного – інфаркт міокарда. Ще у одного пацієнта впродовж року було діагностовано цукровий діабет та у однієї пацієнтки проведено ревазуляризовану операцію на судинах нижніх кінцівок. Таким чином, впродовж року ускладнення виникли у 15,9% з 46 пацієнтів, що пройшли повторне обстеження або відомості про них були отримані від родичів.

За даними повторної КТ, через рік не мали ознак ураження мозку 20 пацієнтів з 46, що пройшли обстеження – 43,5%. У 10 (21,7%) діагностувалися ознаки перенесеного порушення мозкового кровообігу, у 5 (10,9%) – ураження білої речовини, у 11 (23,9%) – і ознаки перенесеного інсульту, і ознаки ураження білої речовини. Таким чином, через рік говорити про наявність ураження мозку можна було у 56,5% пацієнтів. Тобто, за рік, не дивлячись на проведення антигіпертензивної терапії, спостерігалось збільшення відсотка пацієнтів з ознаками ураження мозку з 43,9 до 56,5% (на 12,6%). При цьому у пацієнтів без прогресування ураження мозку спостерігалось достовірне зниження нічного АТ, чого не було відмічено у пацієнтів з прогресуванням. Тобто забезпечення контролю нічного АТ є фактором, що може сприяти упередженню виникнення уражень мозку.

Ми оцінили розміри та появу нових вогнищ ураження. Виявилось, що у 10 (21,7%) пацієнтів спостерігалось збільшення розміру вже існуючих раніше уражень та у 11 (23,9%) діагностовано появу нових уражень мозку. Загалом, прогресування ураження мозку (поява нових або збільшення вже виявлених раніше уражень) спостерігалась у 19 (41,3%) пацієнтів з тяжкою АГ.

За допомогою регресійного аналізу нами виділено основні фактори, що були пов'язані із прогресуванням ураження мозку (табл. 6). Як видно з таблиці 6, найбільше з прогресуванням ураження мозку були пов'язані вік,

**Таблиця 5. Фактори, пов'язані із виявленням вогнищового ураження мозку у пацієнтів з тяжкою АГ, та величина додаткового ризику, стандартизована за віком**

Фактори ризику	Відносний ризик	Р	95% CI
Вік $\geq 55$ років	3,4	0,05	1,98-11,5
Ренопаренхіматозна АГ	4,31	0,033	1,24-16,7
Швидкість клубочкової фільтрації $\geq 130$ мл/хв	6,8	0,03	1,2-38,5
Індекс навантаження часом для САТ при добовому моніторингу $\geq 70\%$	12,5	0,038	1,145-36,9
Тривалість IVRT $\leq 90$ мс	10,2	0,052	0,98-105,3
Величина співвідношення E/A $\geq 1,3$	9,93	0,022	1,4-70
Товщина комплексу інтима-медіа $\geq 0,9$ мм	42,8	0,005	3,025-62,7
Наявність атеросклеротичної бляшки	15,9	0,001	3,3-76,6

**Таблиця 6. Показники, що були на початку дослідження та достовірно корелювали з прогресуванням ураження мозку (за Spearman)**

Показники	Коефіцієнт кореляції r	Р
Вік	0,30	0,046
Призначення статинів*	-0,30	0,049
Фракція викиду лівого шлуночка	-0,26	0,05
Варіабельність нічного САТ при добовому моніторингу	-0,33	0,035
Варіабельність нічного ДАТ при добовому моніторингу	-0,40	0,009
Наявність ознак ураження мозку на початку	0,47	0,001
Товщина комплексу інтима-медіа	0,26	0,05
Варіабельність денного пульсового АТ при добовому моніторингу	0,32	0,048

Примітка: \* – жирним шрифтом виділено показники, які корелювали із прогресуванням ураження мозку незалежно від інших.

супутня терапія статинами, фракція викиду лівого шлуночка, варіабельність нічного САТ, наявність вже раніше діагностованого ураження мозку. У віці  $> 59$  років, фракції викиду лівого шлуночка  $< 56\%$ , наявності раніше діагностованого ураження мозку, варіабельності нічного САТ  $< 11,5$  мм рт. ст. ризик прогресування ураження мозку збільшувався відповідно у 3,7 ( $p = 0,04$ ), 6,9 ( $p = 0,042$ ), 4,9 ( $p = 0,035$ ), 9,6 ( $p = 0,002$ ) рази. Призначення статинів сприяло зниженню на 70% вірогідності прогресування ураження мозку, незалежно від їх впливу на рівень загального холестерину.

Таким чином, незважаючи на проведення антигіпертензивної терапії, у 41% пацієнта з тяжкою АГ спостерігалось прогресування ураження мозку. Групу ризику склали пацієнти віком від 59 років, з фракцією викиду менше 56%, з раніше діагностованим «німим» ураженням мозку, із варіабельністю нічного САТ менше 11,5 мм рт. ст. Саме цій групі пацієнтів необхідно обов'язково та незалежно від вихідного рівня загального холестерину призначати статини та проводити більш жорсткий контроль АТ (особливо нічного).

Отже, для первинної та вторинної профілактики інсульту у поєднанні з немедикаментозним лікуванням обов'язковим є призначення комбінованої антигіпертензивної, гіполіпідемічної та антитромбоцитарної (антикоагулянтної – окремі категорії пацієнтів) терапії.

### Висновки

В даних методичних рекомендаціях наводяться дані щодо первинної та вторинної профілактики виникнення порушення мозкового кровообігу. Окремо розглядаються стратегічні питання щодо застосування антигіпертензивних, гіполіпідемічних, антитромбоцитарних, антикоагулянтних засобів у пацієнтів з АГ для попередження виникнення порушень мозкового кровообігу. В рекомендаціях також наведено дані власного дослідження, в якому вивчалися фактори, що сприяють виникненню та прогресуванню уражень мозку у пацієнтів з тяжкою АГ. Використання цих даних дозволить виділяти групу ризику прогресування ураження мозку серед пацієнтів з тяжкою АГ, за якою треба вести більш жорстке спостереження та проводити додаткові обстеження (КТ або ЯМР голови, добове моніторування АТ).

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

### Додаток. Фремінгемська шкала ризику виникнення первинного інсульту протягом наступних 10 років

	Бали										
	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10
<b>Чоловіки</b>											
Вік, роки	54-56	57-59	60-62	63-65	66-68	69-72	73-75	76-78	79-81	82-84	85
САТ без лікування, мм рт. ст.	97-105	106-112	116-125	126-135	136-145	146-155	156-165	166-175	176-185	186-195	196-205
САТ на фоні лікування, мм рт. ст.	97-105	106-112	113-117	118-123	124-129	130-135	136-142	143-150	151-161	162-176	177-205
Цукровий діабет	ні			так							
Куріння	ні				так						
ССЗ	ні					так					
ФП	ні					так					
ГЛШ	ні						так				
<b>Жінки</b>											
Вік, роки	54-56	57-59	60-62	63-64	65-67	68-70	71-73	74-76	77-78	79-81	82-84
САТ без лікування, мм рт. ст.		95-106	107-113	119-130	131-143	144-155	156-167	168-180	181-192	193-204	205-216
САТ на фоні лікування, мм рт. ст.		95-106	107-113	114-119	120-125	126-131	132-139	140-148	149-160	161-204	205-216
Цукровий діабет	ні			так							
Куріння	ні			так							
ССЗ	ні		так								
ФП	ні						так				
ГЛШ	ні				так						

Ризик, %	Бали														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Чоловіки	3	3	4	4	5	5	6	7	8	10	11	13	15	17	20
Жінки	1	1	2	2	2	3	4	4	5	6	8	9	11	13	16

Ризик, %	Бали														
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Чоловіки	22	26	29	33	37	42	47	52	57	63	68	74	79	84	88
Жінки	19	23	27	32	37	43	50	57	64	71	78	84			

Примітки: ССЗ – серцево-судинне захворювання; ФП – фібриляція передсердь; ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка; САТ – систолічний артеріальний тиск.

## Література

1. Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань // *Новости медицины и фармации.* – 2007, (216).
2. Мищенко Т.С. Вторинная профилактика ишемического мозгового инсульта // *Український медичний часопис.* – 2001. – № 2. – С. 9-17.
3. Guidelines for Management of Arterial Hypertension (2007) // *J. Hypertension.* – 2007. – 25. – P. 1105-1187.
4. Adams R., Alberg G., Alberts M. et al. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack//*Stroke.* – 2008. – Vol. 39. – P. 1647-1652.
5. Amarenco R., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 549-559.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events; results of prospectively-designed overviews of randomized trials // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 1527-45.
8. Buller H. Once-daily treatment with an oral, direct Factor Xa inhibitor – rivaroxaban in patients with acute, symptomatic deep vein thrombosis. The EINSTEIN-DVT dose-finding study // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 761.
9. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context // *Lancet.* – 1990. – 335. – P. 827-838.
10. Dahlöf B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. and 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. – Vol. 359. – P. 995-1003.
11. Dahlöf B., Sever R.S., Poulter N.R. et al., for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* – 2005. – 366: 895-906.
12. Fisher W., Eriksson B., Bauer K. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after orthopedic surgery: pooled analysis of two studies // *Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 97. – P. 931-937.
13. Goldstein L., Adams R., Alberts M. et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – P. 1-52.
14. Grau A.J., Weimar C., Buggle E. et al. Risk factors, outcomes and treatment in subtypes of ischemic stroke // *Stroke.* – 2001. – 32. – P. 2559-2566.
15. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1755-1762.
16. Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 update. – Dallas: American Heart Association, 2003. – 50 p.
17. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 253-259.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
19. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs; results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 1955-1964.
20. Potter J., Robinson T., Ford G. et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS); a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial // *The Lancet Neurology.* – 2009. – Vol. 8. – Issue 1. – P. 48-56.
21. Primary Prevention of Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Stroke, 2006.
22. PROGRESS Management Committee. (J chalmers, Chairman): PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: main results. 11th European meeting on hypertension. Abstracts // *J Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – Suppl. 2. – P. 260.
23. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* – 2002. – 360. – P. 1903-1913.
24. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 1383-1389.
25. Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath R. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 2741-2748.
26. Sacco R., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – P. 577-617.
27. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // *N Engl J Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1001-1009.
28. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N., Wedel H. et al., for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* – 2003. – 361. – P. 1149-1158.

# Гемодинамические характеристики, провоспалительная активация и гипердислипидемия у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной со стенотическими поражениями брахиоцефальных артерий

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных кардиоваскулярных заболеваний, оказывающим существенное влияние на индивидуальный прогноз. Вместе с тем, роль поражений органов-мишеней, в том числе стенотических атероматозных и пролиферация комплекса интима-медиа брахиоцефальных артерий (БЦА), в формировании и прогрессировании АГ продолжает уточняться [13, 14, 18, 23]. Так, односторонний гемодинамически значимый (> 60% внутреннего диаметра) стеноз общей сонной артерии (ОСА) сопровождается 5,5% ежегодным риском возникновения мозгового ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) [10]. При этом риск манифестации ипсилатерального ишемического инсульта значительно ниже и составляет 2,1% в год. В когорте пациентов с документированными атероматозными поражениями БЦА формирование АГ, сопровождающееся снижением объемной скорости мозгового кровотока, может привести к увеличению ежегодного риска возникновения ишемических мозговых катастроф до 12,5%, в том числе до 9,5% в год при ипсилатеральной локализации очага поражения вещества мозга [19]. С другой стороны, существуют сведения о том, что крупные атеромы с плотной покрышкой и элементами кальцификации (класс «А»), формирующие значительные стенотические поражения артерий, реже приводят к мозговым катастрофам, чем молодые, нестабильные бляшки [11, 16, 20, 21]. Для последних большое значение имеют активация воспалительных процессов в субинтима артерий, ассоциированная с интенсификацией оксидации липопротеидов, инфильтрацией ядра иммункомпетентными клетками с повышением продукции провоспалительных цитокинов, что приводит к механической усталости покрышки и ее разрыву [7, 12, 28]. Известно,

что нейрогуморальная и провоспалительная активация во многом ответственны за интенсификацию пролиферативных процессов в сосудистой стенке, предшествующих формированию атеромы [20]. Отражением этих явлений является утолщение интимо-медиа сегмента (ИМС) БЦА. В предшествующих исследованиях было установлено, что толщина ИМС сонных артерий является независимым фактором риска возникновения цереброваскулярных событий [31]. При этом абсолютная величина этого параметра не всегда коррелирует с тяжестью дислипидемии и может зависеть от интенсивности провоспалительной активации [5], вызванной, в частности, репликацией некоторых вирусов (цитомегаловирус) [28, 29]. Необходимо отметить, что роль провоспалительной активации, модулирующей эволюцию васкулярного ремоделирования и пролиферацию зоны интима-медиа артерий, до конца не ясна [5]. При этом утолщение ИМС каротид рассматривается как морфологический маркер атеросклероза и сопровождается формированием выраженной дисфункцией эндотелия [17, 20]. В целом, АГ, пролиферативные процессы в субинтима и дисфункция эндотелия могут оказывать непосредственное негативное влияние на устойчивость покрышки посредством модуляции напряжения сдвига в плечевой зоне атеромы и изменения характера регионарной гемодинамики [14, 16, 30].

Таким образом, атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных АГ, ассоциирующееся с утолщением ИМС и последующим формированием атеромы, стенозирующей просвет артерии, сопровождается прогрессирующим увеличением риска возникновения мозгового инсульта или ТИА [6]. Однако локализация «уязвимой» атеромы в каротидах левой и правой стороны может не иметь существенного значения в прогнозировании

вероятности формирования очага поражения мозга в строго определенном интракраниальном артериальном бассейне [26]. При этом интенсивность провоспалительной активации может определять эволюцию потенциально «уязвимой» атеромы и способствовать повышению риска церебральных осложнений [8, 16]. Основываясь на современной стратегии оценки глобального индивидуального риска для пациентов с АГ, мониторинг выраженности провоспалительной активации при атероматозном поражении артерий может иметь существенное клиническое значение.

Целью настоящего исследования явилась оценка особенностей провоспалительной активации у больных АГ, ассоциированной со стенотическими поражениями БЦА.

### Материал и методы исследования

Обследование проведено у 25 здоровых лиц и у 76 пациентов с мягкой и умеренной АГ в возрасте 42-73 лет. Критериями включения пациентов в исследование явились документированная АГ с офисными показателями систолического артериального давления (САД) 140-159 мм рт. ст. и диастолического (ДАД) 90-104 мм рт. ст. в возрасте старше 18 лет, синусный ритм, сохраненные интеллектуальные качества, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились: тяжелая и симптоматическая АГ, беременность или лактация, клинические признаки сердечной недостаточности (СН), тяжелый сахарный диабет, кетоацидоз, индекс Кетля > 32 кг/м<sup>2</sup>, острый коронарный синдром в течение 6 мес до включения в исследование, перенесенный инфаркт миокарда, ТИА или мозговой инсульт в течение 3 мес до скрининга, фибрилляция или трепетание предсердий, тяжелые заболевания печени и почек, оказывающие самостоятельное влияние на ближайший и отдаленный прогноз, данные о перенесенном онкологическом заболевании, вирусном гепатите, инфицирование ВИЧ, запланированное проведение процедуры реваскуляризации и/или стентирования в любом артериальном бассейне, креатинин плазмы крови > 240 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/м<sup>2</sup>, предшествующее лечение статинами или другими гиполипидемическими лекарственными средствами в течение не менее 3 нед до скрининга.

Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице 1. Как видно из приведенных данных, у здоровых лиц и у больных АГ были вполне сопоставимы по возрастным и половым характеристикам.

У 28 больных АГ стенотические поражения БЦА были документированы с помощью дуплексной цветной импульсно-волновой доплерографии на аппарате SONOLINE VERSA PLUS (SIEMENS, Германия). У 12 пациентов (42,9%) поражение имело билатеральный характер. Эхолокация экстракраниальных артерий (ЭКА) производилась линейным датчиком высокого разрешения с частотой 4-14 МГц, визуализация интракраниальных артерий осуществлялась с помощью транскраниальной локации фазированным датчиком с частотой 2,5 МГц по методике Aaslid R. (1986) [2].

Суммарный мозговой кровоток ( $\Sigma FV$ ) рассчитывался как сумма объемного кровотока (FV) во внутренних сонных (BCA) и позвоночных (ПА) артериях.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Здоровые (n = 25)		Больные АГ (n = 76)	
	n	%	n	%
Возраст, годы				
42-49	7	28	20	26,3
50-59	13	52	39	51,4
60-73	5	20	17	22,3
Средний возраст, годы	54,3 ± 5,21		52,7 ± 5,58	
Мужчины	19	76	59	77,6
Сахарный диабет 2-го типа	0	0	4	5,3
Аспирин	0	0	2	2,6
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)	0	0	41	53,9
Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК)	0	0	26	34,2
Тиазидоподобный диуретик	0	0	15	19,7
$\beta$ -адреноблокатор	0	0	14	18,4
Метформин 150-300 мг/сут	0	0	2	2,6

Измерение толщины интимо-медиального слоя (ТИМС) (мм) проводили по задней стенке ОСА на 1 см проксимальнее ее бифуркации [1].

При визуализации стеноза артерии в продольном и поперечном сечении проводили расчет величины стеноза по формуле:

$$\% \text{ стеноза} = (d_1 - d_2) / d_1$$

где  $d_1$  – диаметр артерии ниже уровня стеноза,  $d_2$  – диаметр артерии на уровне стеноза.

Гемодинамически незначимыми считали стенозы СА величиной до 60% от исходного диаметра сосуда [1]. Характеристика атером в зависимости от их эхоплотности и однородности структуры проводилась по классификации Steinke W., Meairs S., Ries S., Hennerici M. [24].

Забор крови проводился в утренние часы (7-8 ч). Для определения уровня цитокинов образцы крови пациентов собирали в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б, а затем центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течение 3 мин, немедленно замораживали и хранили при постоянной температуре -25 °С. С помощью иммуносорбентного анализа ELISA верифицировались плазменные уровни интерлейкинов (ИЛ)-1 $\beta$ , -6 и -8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и С-реактивного протеина (СРП) (наборы фирмы DRG International, США). Кроме того, по общепринятым методикам проводили определение липидного состава плазмы крови пациентов с верификацией общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), АпоА-1 и АпоВ протеинов, липопротеина (ЛП) (ЛП(a)), а также фибриногена, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и титра IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) и хламидиям.

Полученные данные обрабатывались статистически с помощью пакета программ SAS. Результаты представлены

в виде среднего значения (М), 95% доверительного интервала (ДИ), ошибки средней (m). Достоверность различий вычислялась с использованием методов параметрической статистики: между независимыми выборками – по Mann – Whitney и Student, для оценки динамики показателей в парных рядах – по Wilcoxon. Частоты встречаемости количественных и качественных признаков сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$ : для независимых выборок – по Pearson, для оценки динамики частотных показателей применяли Cochran Q-test. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Анализ полученных данных показал, что у больных АГ регионарный и суммарный объемный мозговой кровоток был достоверно ниже, чем у здоровых лиц. При этом ТИМС в когорте больных АГ статистически значимо превышала контрольный уровень (табл. 2).

Вместе с тем, у больных АГ с документированными стенотическими поражениями БЦА и без таковых не было получено существенных различий в отношении величины АД, регионарного и суммарного мозгового кровотока (табл. 3). Однако у пациентов со стенотическими поражениями БЦА средние значения ТИМС ОСА были достоверно выше, чем у больных АГ без документированных формирующихся атером.

Обращает на себя внимание, что пациенты с АГ по сравнению со здоровыми лицами имели достоверно более высокие средние значения ХС, АпоВ и более низкие концентрации ХС ЛПВП (табл. 4). Кроме того, у пациентов с АГ отмечается повышение плазменной концентрации ряда провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , СРП, ИЛ-1 $\beta$ , -6, -8. Этот процесс ассоциировался с достоверным приростом уровня ЦИК и титра IgG ЦМВ. Таким образом, у пациентов с АГ наряду с гиперхолестеринемией и дислипидемией наблюдается провоспалительная активация. Учитывая данные о более высоких показателях ТИМС в группе больных АГ, можно предположить, что нарушения липидного обмена, ассоциированные с повышением пула проатерогенных фракций липопротеидов, и провоспалительная активация, возможно связанная с персистенцией ЦИК к ЦМВ, являются взаимосвязанными процессами. Так, формирование стенотических поражений артерий атеросклеротической природы должно сопровождаться не только интенсификацией процессов ремоделирования сосудистой стенки, но и повышением активности системы провоспалительных цитокинов и элевацией плазменных концентраций проатерогенных фракций липидов.

В таблице 5 представлены состояние липидного обмена и выраженность провоспалительной активации у больных АГ. Как видно из таблицы, в когорте пациентов с АГ, ассоциированной со стенотическими поражениями БЦА, отмечали достоверно более низкий плазменный уровень ХС ЛПВП и статистически значимо более высокую концентрацию АпоВ и ряда провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , СРП, ИЛ-1 $\beta$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что формирование атероматозного поражения у больных АГ не ассоциируется с элевацией титра IgG ЦМВ и плазменного пула ЦИК. Таким образом, активация системы провоспалительных цитокинов

Таблица 2. Уровень системного АД, состояние мозгового кровотока и ТИМС ОСА у здоровых лиц и у больных АГ (М, 95% ДИ)

Показатели	Здоровые		Больные АГ	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ
САД, мм рт. ст.	127,5	61-137	151,5*	146-159
ДАД, мм рт. ст.	76,3	65-88	98,3*	89-104
FV ВСА, мл/мин	620,2	592-637	428,1*	410-442
FV ПА, мл/мин	200,4	185-215	130,6*	120-143
$\Sigma$ FV, мл/мин	820,6	777-852	558,7*	530-585
ТИМС, мм	0,76	0,5-1,1	1,2*	0,9-1,3

Примечание: \* – критерий достоверности различий между группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Уровень системного АД, состояние мозгового кровотока и толщина ИМС ОСА у больных АГ

Показатели	Больные АГ			
	без стенотических поражений БЦА (n = 48)		со стенотическими поражениями БЦА (n = 28)	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ
САД, мм рт. ст.	152,1	148-159	151,9	147-160
ДАД, мм рт. ст.	96,3	94-100	98,7	91-103
FV ВСА, мл/мин	435,7	421-442	426,7	410-438
FV ПА, мл/мин	138,5	126-142	130,1	120-140
$\Sigma$ FV, мл/мин	574,2	542-584	556,8	530-578
ТИМС, мм	1,14	0,9-1,2	1,21*	1,1-1,3

Примечание: \* – критерий достоверности различий между группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4. Состояние липидного обмена и выраженность провоспалительной активации у здоровых лиц и у больных АГ (М, 95% ДИ)

Показатели	Здоровые		Больные АГ	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ
ХС, ммоль/л	4,75	4,03-5,53	5,67*	4,89-6,12
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,44	3,10-4,02	3,80	3,14-4,45
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03	0,92-1,30	0,89*	0,78-1,02
ТГ, ммоль/л	1,20	1,10-1,60	1,43	1,12-1,85
АпоА-1, г/л	1,12	1,06-1,23	1,18	1,12-1,32
АпоВ, г/л	1,12	0,80-1,40	1,22*	0,91-1,56
ЛП (а), мг/дл	9,50	3,10-12,80	11,70	4,70-39,60
Фибриноген, мг/дл	220	176-340	412	310-472
ЦИК, ед.	32	10-75	85*	70-102
IgG ЦМВ, усл. ед.	0,32	0-0,50	1,15*	0,1-1,32
IgG к хламидиям, усл. ед.	0,12	0-0,30	0,13	0-0,46
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	6,55	1,50-12,30	24,1*	17,4-31,6
СРП, мг/л	2,43	0-3,8	6,12*	3,11-10,2
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,77	0-4,64	9,20*	5,20-12,3
ИЛ-6, пг/мл	1,33	1,0-2,50	11,20*	1,0-18,5
ИЛ-8, пг/мл	2,10	1,0-3,70	14,20*	1,12-22,0

Примечание: \* – критерий достоверности различий между группами ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5. Состояние липидного обмена и выраженность провоспалительной активации у больных АГ

Показатели	Больные АГ			
	без стенотических поражений БЦА (n = 48)		со стенотическими поражениями БЦА (n = 28)	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ
ХС, ммоль/л	5,60	4,87-6,0	5,68	4,91-6,12
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,70	3,14-4,38	3,82	3,16-4,45
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,94	0,88-1,02	0,82*	0,78-0,93
ТГ, ммоль/л	1,40	1,12-1,76	1,50	1,22-1,85
АпоА-1, г/л	1,16	1,12-1,28	1,19	1,15-1,32
АпоВ, г/л	1,18	0,91-1,44	1,27*	1,09-1,56
ЛП (а), мг/дл	10,23	4,70-33,10	12,10	4,95-39,60
Фибриноген, мл/дл	400	312-468	408	310-472
ЦИК, ед.	81	70-92	88	73-102
IgG ЦМВ	1,11	0,1-1,20	1,16	0,4-1,32
IgG к хламидиям, усл. ед.	0,13	0-0,40	0,13	0-0,46
ФНО-α, пг/мл	19,2	17,4-23,5	28,5*	22,3-31,6
СРП, мг/л	5,50	3,11-7,5	8,47*	4,90-10,2
ИЛ-1β, пг/мл	7,31	5,20-9,92	11,30*	6,95-12,3
ИЛ-6, пг/мл	9,50	1,0-13,3	10,90	3,2-18,5
ИЛ-8, пг/мл	10,2	1,12-17,5	15,80	11,1-22,0

Примечание: \* – критерий достоверности различий между группами (p < 0,05).

наряду с дислипидемией является одной из особенностей АГ, ассоциированной со стенотическими поражениями БЦА атеросклеротической природы.

При проведении пошагового регрессионного анализа было установлено, что уровень АД у пациентов с АГ не зависит от тяжести нарушений липидного обмена или выраженности активации системы цитокинов (табл. 6).

Обращает на себя внимание и тот факт, что плазменные концентрации ХС ЛПВП и АпоВ в большей степени подвержены изменениям у больных АГ с сопутствующими стенотическими поражениями БЦА, не ассоциируются характеристиками объемного суммарного и регионарного мозгового кровотока, величиной ТИМС, а также с какими-либо клиническими данными о локализации и

атером в системе БЦА. С другой стороны, средние значения ТИМС в ОСА, частота верификации нестабильных атером (класс «С»), наличие двустороннего атеросклеротического процесса в БЦА, а также величина суммарного стеноза БЦА в наибольшей мере коррелируют с плазменным пулом СРП и ИЛ-1β, в несколько меньшей степени – с концентрацией ФНО-α в плазме крови. При этом ни один из анализируемых показателей как в общей когорте больных АГ, так и в группе пациентов с документированными стенотическими поражениями БЦА, не коррелировал в высокой степени с основными характеристиками объемного мозгового кровотока или величиной системного АД. Только при включении в анализ пациентов с билатеральным атеросклеротическим поражением была получена более устойчивая корреляционная взаимосвязь между фактом двустороннего стенотического процесса и АДср (r = 0,62; p < 0,05), ΣFV (r = -0,68; p < 0,01).

Таким образом, в общей когорте больных АГ активация системы цитокинов является достаточно мощным маркером высокой интенсивности процессов ремоделирования БЦА и формирования их атеросклеротических стенотических поражений независимо от тяжести нарушений липидного обмена.

### Обсуждение результатов исследования

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что формирование АГ сопровождается отчетливым снижением суммарной и регионарной объемной скорости мозгового кровотока ниже уровня у здоровых лиц. При этом ТИМС имеет наиболее высокие значения в когорте больных со стенотическими поражениями БЦА атеросклеротической природы и тесно ассоциируется с интенсивностью провоспалительной цитокиновой активацией. Последняя является не только валидным маркером атеросклеротического ремоделирования артерий независимо от тяжести нарушений липидного обмена, но и в наибольшей мере ассоциируется с билатеральным атероматозным процессом. Этот факт может иметь серьезное клиническое значение, так как именно двусторонние стенотические процессы, в том числе и асимптомные, оказывают наибольшее влияние на величину цереброваскулярного риска и модулируют вероятность смертельного исхода при мозговом инсульте [30, 31]. Аналогичные

Таблиця 6. Взаимосвязь между плазменной концентрацией ИЛ-1β, СРП, ФНО-α и некоторыми клиническими, гемодинамическими и морфологическими характеристиками у больных АГ. Результаты пошагового корреляционного анализа

Характеристики	ХС ЛПВП		АпоВ		ИЛ-1β		ФНО-α		СРП	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
АДср.	-0,10	< 0,05	0,19	< 0,05	0,32	< 0,05	0,34	< 0,05	0,30	< 0,05
FV ВСА	0,12	< 0,05	-0,18	< 0,05	-0,40	< 0,05	-0,40	< 0,01	-0,40	< 0,05
FV ПА	0,11	< 0,05	-0,16	< 0,05	-0,42	< 0,05	-0,40	< 0,05	-0,42	< 0,05
ΣFV	0,12	< 0,05	-0,18	< 0,05	-0,46	< 0,02	-0,42	< 0,01	-0,42	< 0,05
Величина суммарного стеноза БЦА	-0,13	< 0,05	0,20	< 0,05	0,62	< 0,01	0,60	< 0,05	0,72	< 0,05
Частота верификации нестабильных атером	-0,32	< 0,05	0,42	< 0,05	0,64	< 0,05	0,50	< 0,01	0,70	< 0,01
Билатеральное атероматозное поражение БЦА	-0,30	< 0,05	0,40	< 0,05	0,63	< 0,05	0,56	< 0,05	0,76	< 0,001
ТИМС	-0,42	< 0,05	0,50	< 0,05	0,60	< 0,05	0,52	< 0,05	0,70	< 0,05

Примечание: \* – критерий достоверности различий между группами (p < 0,05).

результаты были получены и другими исследователями [5]. Кроме того, установлено, что взаимосвязь между уровнем АД и риском мозгового инсульта у больных со стенозами СА имеется только при билатеральном стенозировании БЦА [23]. При чем имеются некоторые сомнения в том, что зависимость между цереброваскулярным риском и суммарной величиной билатерального стеноза может иметь абсолютное значение для пациентов независимо от возраста и пола. По крайней мере, у пожилых женщин с АГ такой корреляции установлено не было [17]. С другой стороны, гетерогенность атеромы в бассейне БЦА и выраженность постстенотического расширения может быть более валидным маркером для скрининга пациентов с высоким риском развития инсульта, чем абсолютная степень стенозирования БЦА, даже при билатеральном поражении [3, 24]. Не следует забывать и известные проблемы с визуализацией гипозоногенных гетерогенных атером (класс «С») [9], чаще всего и являющихся «уязвимыми» [22]. В этой связи поиск новых маркеров цереброваскулярного риска, не зависящих от пола и возраста, а также от большинства гемодинамических характеристик, таких как уровень АД, степень суммарного стеноза БЦА и характера атеромы, является весьма актуальным. Так, СРП обладает высокой предсказующей ценностью в отношении возникновения ТИА или мозгового инсульта у пациентов с документированными стенозическими поражениями интракраниальных артерий [4]. В настоящем исследовании получены данные, свидетельствующие об ассоциации между интенсивностью процессов ремоделирования БЦА и плазменным пулом СРП, а также концентрацией ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . Обращает на себя внимание и тот факт, что признаки умеренной провоспалительной активации были верифицированы и у пациентов без документированных стенозических поражений БЦА. Однако следует принять во внимание и то, что у всех этих пациентов по данным дуплексного цветного ультразвукового сканирования высокого разрешения было обнаружено утолщение ИМС сонных артерий. Последний отличается высокой предсказующей способностью в отношении верификации гипозоногенных атером, не сопровождающихся клиническими значимыми стенозическими поражениями БЦА [3, 30], в том числе и интракраниальной локализации [4]. Вместе с тем, негативный вклад пролиферативных изменений комплекса интима-медиа в увеличении цереброваскулярного риска уже доказан [3, 6, 7]. Принципиально важно, что активация провоспалительных цитокинов у больных АГ, ассоциированной со стенозическими поражениями БЦА, не зависела от титра ЦИК в отношении ЦМВ или хламидий. Ранее было показано, что интенсивность продукции антител к хламидиям может явиться одним из триггеров микроэмболизации у пациентов с атеросклеротическим поражением БЦА [28]. Возможно, что провоспалительная активация у пациентов с АГ может опосредовать пролиферативные изменения сосудистой стенки и способствовать формированию стенозических поражений БЦА. Не исключается роль вирусной нагрузки, хеликобактерной или хламидийной инфекции в инициализации этих процессов [20]. В целом, нарушения липидного обмена у пациентов с АГ и документированным атеросклеротическим процессом в БЦА оказались менее валидными по

способности отражать интенсивность васкулярного ремоделирования. Вероятно, в прогностическом плане провоспалительные цитокины (СРП, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) могли бы быть рассмотрены не только как весьма специфичные маркеры негативной эволюции ремоделирования артерий, но и, видимо, как факторы неблагоприятного прогноза. Вместе с тем, их прогностическое значение у больных АГ требует более детального изучения.

## Выводы

1. Формирование АГ сопровождается отчетливым снижением суммарной и регионарной объемной скорости мозгового кровотока ниже уровня у здоровых лиц.
2. ТИМС имеет наиболее высокие значения в когорте больных со стенозическими поражениями БЦА атеросклеротической природы и тесно ассоциируется с интенсивностью провоспалительной цитокиновой активацией.
3. Не получено устойчивой сильной корреляции между выраженностью гипер- и дислипидемии с одной стороны и характеристиками объемного мозгового кровотока, величиной ТИМС, а также с какими-либо клиническими данными о локализации и атером в системе БЦА с другой.
4. Плазменные пулы СРП, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  являются наиболее валидными маркерами провоспалительной активации у больных АГ, ассоциированной со стенозическими поражениями БЦА.
5. У больных АГ активация системы цитокинов является мощным маркером высокой интенсивности процессов васкулярного ремоделирования и формирования их атеросклеротических стенозических поражений независимо от тяжести нарушений липидного обмена.

## Литература

1. Aaslid R: Cerebral hemodynamics / In Newell D.W., Aaslid R. (eds): Transcranial Doppler. New York, NY, Raven, 1992. – P. 500.
2. Aaslid R: Transcranial Doppler Sonography. New York, NY, Springer-Verlag. – 1986. – 350 P.
3. AbuRahma A.F., Wulu J.T., Crotty Jr.B. Carotid Plaque Ultrasonic Heterogeneity and Severity of Stenosis. Stroke. – 2002. – 33: 1772-1779.
4. Arenillas J.F., Alvarez-Sabín J., Molina C.A. C-Reactive Protein Predicts Further Ischemic Events in First-Ever Transient Ischemic Attack or Stroke Patients With Intracranial Large-Artery Occlusive Disease. Stroke. – 2003. – 34: 2463-2468.
5. Arenillas J.F., Molina C.A., Montaner J. et al. Progression and Clinical Recurrence of Symptomatic Middle Cerebral Artery Stenosis. A Long-Term Follow-Up Transcranial Doppler Ultrasound Study. Stroke. – 2001. – 32: 2898-2832.
6. Barnett H.J.M. Hemodynamic cerebral ischemia: an appeal for systematic data gathering prior to a new EC/IC trial. Stroke. – 1997. – 28: 1857-1860.
7. Carr S., Farb A., Pearce W.H., Virmani R., Yao J.S.T. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. J Vasc Surg. – 1996. – 23: 755-766.
8. Cote R., Wolfson C., Solymoss S. et al. Hemostatic Markers in Patients at Risk of Cerebral Ischemia. Stroke. – 2000. – 31(8): 1856-1862.
9. Derdeyn C.P., Grubb R.L.Jr., Powers W.J. Cerebral hemodynamic impairment: Methods of measurement and association with stroke risk. Neurology. – 1999. – 53(2): 251-251.
10. Derdeyn C.P., Yundt K.D., Videen T.O. et al. Temporal stability of hemodynamic stage in patients with carotid occlusion. J Neurosurg. – 1998. – 88: 196A-197A.
11. Feeley T.M., Leen E.J., Colgan M.P. et al. Histologic characteristics of carotid artery plaque. J. Vasc. Surg. – 1991. – 13: 719-724.

*Полный список литературы, включающий 31 пункт, находится в редакции.*



# Диабет и сердце: результаты передовых клинических исследований

## Более интенсивный контроль гликемии снижает частоту нефатального инфаркта миокарда, но не влияет на смертность от всех причин

Такой вывод был сделан авторами метаанализа, опубликованного в конце 2009 г. в журнале *Lancet* (Ray K.K., Seshasai S.R., Wijesuriya S., Sivakumaran R., Nethcott S., Preiss D., Erqou S., Sattar N.: Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 373: 1765-1772, 2009). Данный метаанализ включал 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), участие в которых в общей сложности приняли 33 040 человек. Исследования различались по критериям включения; средний возраст участников составил 62 года, 62% из них — мужчины. На момент включения в исследование средняя длительность сахарного диабета (СД) у пациентов составляла около 8 лет. Целью метаанализа было сравнение влияния на частоту сердечно-сосудистых событий и смертность более жесткого контроля гликемии по сравнению с традиционным. Основные исходы, интересовавшие авторов метаанализа, включали осложнения ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе — нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и коронарную смерть (смерть от ИБС), а также смертность от всех причин. В качестве вторичных исходов рассматривали инсульт, сердечную недостаточность (СН) и гипогликемию.

Полученные в ходе данных исследований результаты продемонстрировали, что на фоне интенсивного контроля гликемии закономерно отмечается более выраженное снижение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в крови — значения этого показателя были в среднем на 0,9% ниже, чем на фоне традиционного контроля гликемии (6,6 vs 7,5%). Было показано, что интенсивный контроль гликемии у пациентов с СД ассоциирован со стойким, статистически достоверным снижением частоты нефатального ИМ (ОР 0,83, 95% ДИ 0,75-0,93), однако он существенно не сказался на показателе смертности от всех причин (ОР 1,02, 95% ДИ 0,81-1,06). Была отмечена тенденция к повышению частоты развития СН на фоне интенсивного контроля гликемии, режим которого включал применение тиазолидиндионов; интенсивный гликемический контроль также был ассоциирован с повышением риска развития

гипогликемии, в том числе — выраженной. На основании доступных результатов при проведении этого анализа было невозможно оценить влияние на частоту данных событий индивидуальных характеристик пациента (в том числе возраста, длительности СД, сердечно-сосудистого анамнеза, проведения другой сопутствующей терапии и др.).

Полученные данные позволили авторам метаанализа сделать вывод о том, что интенсивный контроль гликемии, обеспечивающий снижение уровня HbA<sub>1c</sub> в крови до 7% (различие по сравнению с традиционной сахароснижающей терапией составляет примерно 1%), обуславливает умеренное снижение частоты нефатального ИМ у пациентов с СД.

### Комментарий ассоциированного редактора журнала *Clinical Diabetes*, профессора Майкла Пиньона (Michael Pignone)<sup>1</sup>:

— Вопрос о том, может ли интенсивный контроль гликемии обеспечить снижение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа, всегда порождал большое количество дискуссий и противоречий. В ходе эпидемиологических исследований было продемонстрировано наличие стойкой взаимосвязи между уровнем контроля гликемии и риском сердечно-сосудистых событий (Stratton I.M. et al., 2000). Основываясь на факте наличия такой взаимосвязи, многие полагали, что терапевтические вмешательства, направленные на оптимизацию контроля гликемии, должны будут привести к снижению частоты сердечно-сосудистых событий. Однако публикация результатов исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), показавших, что более интенсивный режим контроля гликемии (целевой уровень HbA<sub>1c</sub> < 6%) ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, поставила вопрос о том, действительно ли терапевтические вмешательства, направленные на достижение более жесткого контроля гликемии, положительно влияют на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД (Gerstein H.C. et al., 2008).

С момента публикации результатов исследования ACCORD ученые предпринимали попытки обобщить имеющуюся информацию посредством выполнения систематических обзоров и метаанализов, предметом которых

<sup>1</sup>Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine.

как раз и являлся вопрос о том, способствует ли интенсивный контроль гликемии снижению частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД (Manucci E. et al., 2009). В данном контексте систематические обзоры и метаанализы характеризовались несколькими важными преимуществами: во-первых, в них были включены все доступные и достойные рассмотрения доказательства, позволяющие более точно и детально оценить профилактические эффекты контроля гликемии, чем любое одностороннее исследование, а во-вторых — они предоставили возможность дать систематическую оценку причин гетерогенности результатов, полученных в ходе различных исследований. В качестве недостатков ранее проведенных систематических обзоров и метаанализов можно рассматривать ограничения, обусловленные различиями в характеристиках популяций пациентов, терапевтических вмешательствах, стандартной медицинской помощи или исходах; невозможность преодолеть методологические ограничения индивидуальных исследований и ограниченная способность оценить сопутствующие факторы риска на индивидуальном уровне пациента, что может быть важным для понимания различий в эффектах рассматриваемых терапевтических вмешательств.

Данный метаанализ, выполненный Ray et al., предлагает клиницистам несколько важных новых положений, но вместе с тем тоже имеет ряд серьезных ограничений. На основании данных 5 крупных РКИ, включенных в этот метаанализ, было установлено, что более интенсивный контроль гликемии (по-разному определяемый в различных исследованиях) обуславливает существенное (на 17%) снижение риска нефатального ИМ по сравнению с менее интенсивным, «традиционным» контролем гликемии. Достигнутое различие уровня HbA<sub>1c</sub> между группами «жесткого» и «традиционного» контроля гликемии, в которых использовали различные терапевтические режимы и разные целевые значения этого показателя, составило в среднем 0,9%. Степень снижения риска нефатального ИМ не различалась в разных исследованиях. Была отмечена небольшая разница между группами в отношении частоты фатальных осложнений ИБС (хотя этот исход не был представлен отдельно) и выявлено небольшое различие в частоте инсульта. Частота смерти от всех причин не различалась между группами, однако доверительный интервал для этого показателя был достаточно широк и отмечалась его гетерогенность в разных исследованиях. Вторичный анализ выявил, что повышение частоты СН отмечалось только на фоне интенсивного режима контроля гликемии, включающего назначение тиазолидиндионов — и это неудивительно, учитывая данные предыдущих систематических обзоров, посвященных применению этих препаратов (Lago R.M. et al., 2007); также был продемонстрирован повышенный риск развития гипогликемии — хорошо известный побочный эффект применения интенсивных режимов контроля гликемии.

Основным ограничением данного метаанализа является невозможность оценить на уровне исследования в целом или на уровне конкретного пациента то, как определенные характеристики (анамнез сердечно-сосудистых событий, пол, возраст, исходный уровень HbA<sub>1c</sub> и степень его снижения, а также тип использованного режима контроля гликемии) влияют на достигнутую

степень снижения сердечно-сосудистого риска. Другие ограничения включают скудные данные об использовании сопутствующей терапии и других лекарственных средств, снижающих сердечно-сосудистый риск, их влиянии на снижение абсолютного и относительного риска на фоне использования интенсивного режима контроля гликемии, а также относительно широкие доверительные интервалы для некоторых ключевых исходов (таких как смертность от всех причин).

Несмотря на перечисленные ограничения, данный метаанализ предоставил клиницистам доказательства того, что более интенсивный контроль гликемии у пациентов с СД является умеренно эффективным подходом к снижению частоты нефатального ИМ, в дополнение к его установленным преимуществам в снижении риска микрососудистых осложнений (UKPDS 33, 1998). При использовании интенсивного режима контроля гликемии достигается меньшая степень снижения сердечно-сосудистого риска по сравнению с той, которая достигается при терапии статинами (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, 2008) или при более жестком контроле АД (Turnbull F. et al., 2005). Таким образом, возможность интенсивного контроля гликемии у пациентов с СД должна рассматриваться в контексте обязательного применения этих обоснованных терапевтических стратегий снижения сердечно-сосудистого риска, имеющих солидную доказательную базу.

Рассмотренные в данном метаанализе исследования включали различный диапазон исходных уровней HbA<sub>1c</sub> и целей лечения. С учетом совокупности всех имеющихся доказательств представляется вполне обоснованным, что целевой уровень HbA<sub>1c</sub> в настоящее время составляет 7,0%; риск гликемии при таком целевом значении данного показателя низок и достигается при использовании таких же режимов контроля гликемии, какие применялись в рассмотренных исследованиях. Для того чтобы в дальнейшем оптимизировать клинические подходы к контролю гликемии, требуется выполнение метаанализов существующих исследований, учитывающих индивидуальные характеристики пациентов и, возможно, проведение дополнительных исследований, в ходе которых можно будет более четко сравнить специфические режимы терапии, включая и риск их побочных эффектов.

*Список литературы находится в редакции.  
Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована  
в журнале Clinical Diabetes, 2010, vol. 28, № 2.*

### **Исследование ACCORD: более жесткий контроль артериального давления не приводит к значимому снижению частоты сердечно-сосудистых событий**

ACCORD — РКИ с дополнительным факториальным исследованием, в котором также сравнивали интенсивный и традиционный контроль гликемии (ACCORD Study Group: Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P., Goff D.C. Jr, Grimm R.H. Jr, Cutler J.A., Simons-Morton D.G., Basile J.N., Corson M.A., Probstfield J.L., Katz L., Peterson K.A., Friedewald W.T., Buse J.B., Bigger J.T., Gerstein H.C., Ismail-Beigi F: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N. Eng. J. Med. 362: 1575-1585, 2010). В исследовании ACCORD приняли участие 4 733 пациента

с СД 2-го типа: лица старше 40 лет с наличием в анамнезе сердечно-сосудистой патологии и больные старше 55 лет без такого анамнеза, но отнесенные к группе высокого кардиоваскулярного риска. Значения систолического артериального давления (САД) у участников исследования на момент включения составляли от 130 до 180 мм рт. ст.; все они принимали 3 или менее антигипертензивных средства. Средний возраст больных составил 62 года; 48% из них – женщины, 60% – лица европеоидной расы, 24% – афроамериканцы; у 34% участников отмечали в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания. Среднее значение САД в каждой группе на момент включения составляло 139 мм рт. ст.

Все участники исследования ACCORD были рандомизированы в 2 группы: у одних осуществляли жесткий контроль АД (целевое САД < 120 мм рт. ст.), у других – традиционный контроль АД (целевое САД < 140 мм рт. ст.). Эффективность лечения контролировали неослепленным методом: пациентов из группы интенсивного контроля АД обследовали ежемесячно в течение первых 4-х мес, а затем 1 раз в 2 мес; пациенты из группы стандартной терапии были обследованы по окончании 1-го и 4-го мес терапии, а затем – каждые 4 мес (1 раз в 4 мес). Интенсивная антигипертензивная терапия предусматривала повышение дозы принимаемого препарата или добавление нового препарата в том случае, если значения САД на момент визита превышали 120 мм рт. ст. В группе стандартного лечения антигипертензивную терапию усиливали (повышали дозу или добавляли новый антигипертензивный препарат) только в том случае, если САД во время одного визита превышало 160 мм рт. ст. или > 140 мм рт. ст. во время двух последовательных визитов; терапию ослабляли, если значение САД составляло < 135 мм рт. ст. во время двух последовательных визитов или < 130 мм рт. ст. во время одного визита. Дизайн исследования был построен таким образом, чтобы оно имело 90% мощность определения 20% различия в отношении первичной конечной точки исследования – частоты первого ИМ, инсульта или кардиоваскулярной смерти.

Как показал анализ полученных результатов, в течение первого года исследования в группе интенсивной антигипертензивной терапии было достигнуто среднее значение САД 119,3 мм рт. ст., в то время как в группе стандартной терапии этот показатель составил 133,5 мм рт. ст. (средняя разница – 14,2 мм рт. ст.). Такие различия были достигнуты за счет более активного использования лекарственных препаратов: пациенты в группе интенсивного контроля АД принимали в среднем 3,4 препарата, а в группе стандартного лечения – 2,1 препарата.

Несмотря на столь выраженные различия в достигнутом уровне АД, ежегодная частота основных исходов в обеих группах достоверно не различалась – она составила 1,87% в группе интенсивного контроля АД по сравнению с 2,09% в группе стандартной терапии (ОР 0,88, 95% ДИ 0,73-1,06,  $p = 0,20$ ). Вторичные конечные точки включали снижение частоты инсультов (ежегодная частота 0,32 vs 0,53%, ОР 0,59, 95% ДИ 0,39-0,89) и повышение частоты серьезных побочных реакций (3,3 vs 1,3%,  $p < 0,001$ ).

Смертность была несколько выше в группе интенсивной антигипертензивной терапии (ОР 1,07, 95% ДИ 0,85-1,35), но этот результат оказался статистически недостоверным. Не было выявлено и статистически достоверных взаимо-

действий между демографическими/клиническими характеристиками и эффективностью интенсивной терапии; вместе с тем, пациенты группы стандартного контроля гликемии, уровень  $HbA_{1C}$  которых на момент включения в исследование был < 8,0%, по-видимому, получили большие преимущества от интенсивного контроля АД, чем больные, попавшие в группу интенсивного гликемического контроля, или пациенты с  $HbA_{1C} > 8,0\%$  ( $p = 0,08$  и  $0,11$  соответственно, для взаимодействия).

На основании полученных результатов авторы исследования ACCORD сделали вывод о том, что у пациентов с СД 2-го типа интенсивная антигипертензивная терапия, подразумевающая достижение целевых значений САД < 120 мм рт. ст., не приводит к снижению частоты кардиоваскулярных событий по сравнению со стандартной антигипертензивной терапией, при которой целевое значение САД составляет < 140 мм рт. ст.

#### Комментарий ассоциированного редактора журнала *Clinical Diabetes*, профессора Майкла Пиньона (Michael Pignone)<sup>1</sup>:

– До завершения исследования ACCORD клиницистам было доступно только ограниченное количество доказательств, позволяющих принять оптимальное решение в отношении необходимой интенсивности контроля АД у пациентов с СД 2-го типа. Эпидемиологические доказательства убедительно свидетельствуют о наличии четкой, ступенчатой взаимосвязи между увеличением САД и повышением риска кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2-го типа (Adler A.I. et al., 2000). В исследовании UKPDS (The U.K. Prospective Diabetes Study) было продемонстрировано, что антигипертензивная терапия у пациентов с СД 2-го типа и САД > 150 мм рт. ст. (среднее достигнутое САД – 144 мм рт. ст.) обеспечивает снижение частоты кардиоваскулярных событий на 34% по сравнению с менее агрессивной тактикой ведения, предусматривавшей терапию при САД > 180 мм рт. ст. (среднее достигнутое значение САД – 154 мм рт. ст.) (UKPDS 38, 1998). Субанализ данных, полученных в рамках исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment trial), продемонстрировал снижение частоты кардиоваскулярных событий на 51% у тех пациентов с СД, которые были рандомизированы в группу достижения целевого значения ДАД 80 мм рт. ст. по сравнению с теми больными, для которых в качестве целевого рассматривалось значение ДАД 90 мм рт. ст.

Многие научные общества и организации, выпускающие клинические руководства и рекомендации, уже изменили целевые значения АД для пациентов с СД в сторону их снижения (САД < 130 мм рт. ст., ДАД < 80 мм рт. ст.) на основании имеющихся данных эпидемиологических и результатов ограниченных клинических исследований (American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2010). Но пока все же окончательно неясно, будет ли нацеленность на более низкие целевые значения САД у пациентов с СД ассоциироваться со значимыми клиническими преимуществами, учитывая объективную необходимость прикладывать к их достижению дополнительные усилия: назначать большее количество антигипертензивных препаратов или применять их в высоких дозах, что в свою очередь сопряжено с увеличением риска

развития побочных реакций. Таким образом, в этом контексте результаты исследования ACCORD, безусловно, особенно важны для разработки последующих клинических руководств и рекомендаций по ведению пациентов с СД 2-го типа.

Хотя результаты исследования ACCORD, касающиеся целевого уровня АД, не являются окончательными и исчерпывающими, они, тем не менее, свидетельствуют о том, что интенсивный контроль АД, подразумевающий достижение целевого значения САД < 120 мм рт. ст., у пациентов с СД 2-го типа не имеет каких-либо четких клинических преимуществ по сравнению с тактикой антигипертензивной терапии с целевыми значениями САД < 140 мм рт. ст. Более интенсивная антигипертензивная терапия ассоциирована со снижением риска инсульта (вторичная конечная точка), но она не приводит к снижению общей частоты основных сердечно-сосудистых событий – ИМ, инсульта, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (первичная комбинированная конечная точка). Более интенсивная антигипертензивная терапия также ассоциирована с повышенным риском развития побочных реакций, связанных с жестким контролем АД.

Существует несколько возможных объяснений того, почему более интенсивный контроль АД в исследовании ACCORD не привел к улучшению первичных исходов у пациентов с СД. Во-первых, это могло быть обусловлено тем, что побочные реакции, связанные со снижением АД, нивелировали благоприятные терапевтические эффекты, приводя к отсутствию снижения общей частоты основных сердечно-сосудистых событий.

Во-вторых, вполне возможно, что более интенсивный контроль АД действительно обеспечивает умеренные преимущества, но исследователи не обнаружили статистически значимых результатов, поскольку исследование не имело достаточной мощности для того, чтобы обнаружить эффекты столь небольшого масштаба. Определение истинного снижения риска на 10% потребовало бы проведения гораздо более масштабного исследования или большей абсолютной частоты анализируемых основных событий среди участников. Проведение дополнительного моделирования потребовало бы и выяснения вопроса о том, обеспечило бы снижение ОР основных сердечно-сосудистых событий на 10% существенные абсолютные клинические преимущества, достаточные для того, чтобы оправдать дополнительные затраты и усилия (как со стороны самих пациентов, так и со стороны системы здравоохранения) по достижению интенсивного контроля АД.

В-третьих, в качестве возможного объяснения отсутствия снижения общей частоты основных сердечно-сосудистых событий на фоне более интенсивного контроля АД может рассматриваться и гипотеза о том, что более интенсивное снижение АД может быть благоприятно для одних пациентов, а для других – нет.

Интерпретация subgroupовых эффектов в любом исследовании всегда должна проводиться с осторожностью. В данном исследовании отсутствие эффекта очевидно было относительно постоянным в различных подгруппах, за исключением того, что пациенты, которые были рандомизированы в группу интенсивного контроля гликемии, по видимому имели меньший эффект от снижения АД, чем те, которые были рандомизированы в группу стандартного

контроля гликемии. Можно предположить, что сочетание интенсивного контроля гликемии и жесткого контроля АД может увеличить риск развития побочных реакций и нивелировать любые преимущества от снижения АД. Точно так же оказалось, что пациенты с исходным уровнем  $HbA_{1c} < 8\%$  получили больше преимуществ от снижения АД, чем те, у кого исходные уровни  $HbA_{1c}$  были более высокими.

Должны ли результаты исследования ACCORD изменить наш подход к контролю АД у пациентов с СД? Ряд организаций, издающих клинические рекомендации и руководства, основываясь преимущественно на результатах исследований по оценке эпидемиологической взаимосвязи между уровнем АД и частотой сердечно-сосудистых событий и данных о высоком абсолютном риске сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с СД (American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2010), указывают, что у пациентов с СД следует стремиться к снижению САД < 130 мм рт. ст. Другие организации, в свою очередь, используют эти рекомендации для разработки мер по оценке качества оказания медицинской помощи пациентам с СД (см., например, <http://www.ncqa.org/tabid/139/Default.aspx>).

Результаты исследования ACCORD свидетельствуют о наличии весьма незначительных преимуществ от очень интенсивного контроля АД (целевое значение САД < 120 мм рт. ст.; фактическое среднее значение САД – 119 мм рт. ст.) по сравнению с умеренным контролем АД (целевое значение САД < 140 мм рт. ст.; фактическое среднее значение – 133,5 мм рт. ст.).

Следует отметить, что в реальной клинической практике достижение даже умеренного контроля АД может быть очень трудным и сопряжено с затратами значительных ресурсов. Учитывая огромную потребность в модификации факторов риска у пациентов с СД, в настоящее время представляется разумным сосредоточить усилия на достижении в популяции больных с СД умеренного контроля АД (наряду с надлежащим использованием других эффективных подходов к снижению сердечно-сосудистого риска, таких как терапия статинами и отказ от курения). Умеренный контроль АД мог бы быть имплементирован в клиническую практику посредством четкого следования алгоритму «стандартной помощи», использованному в исследовании ACCORD (то есть увеличение дозы или добавление нового антигипертензивного препарата в случае, если САД превышает 160 мм рт. ст. при первом визите или составляет > 140 мм рт. ст. во время двух последовательных визитов). Если же у пациентов возникают какие-либо нежелательные реакции в результате низкого АД, следует рассмотреть возможность снижения интенсивности антигипертензивной терапии у таких больных. Должен ли быть уменьшен объем антигипертензивной терапии у асимптомных пациентов с САД > 130 мм рт. ст., в настоящее время неясно.

Достижение умеренно интенсивного контроля АД на популяционном уровне может потребовать практических шагов по имплементации организационных подходов, позволяющих обеспечить всем пациентам с СД и АГ достаточный доступ к современной антигипертензивной терапии и возможность стать полноправными партнерами врача в своем ведении. Участие пациентов в организованных

мероприятиях по совершенствованию сотрудничества с врачами может быть полезным в этом отношении, хотя предыдущие исследования не выявили существенного улучшения контроля АД при имплементации таких моделей (Vargas R.B. et al., 2007).

Выявив весьма ограниченную пользу жесткого контроля АД и еще раз акцентировав внимание клиницистов на необходимости достижения умеренно интенсивного контроля АД у пациентов с СД, исследование ACCORD предоставило нам важное руководство для клинической практики.

*Список литературы находится в редакции.  
Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована  
в журнале Clinical Diabetes, 2010, vol. 28, № 4.*

### Ведение пациентов со стабильной стенокардией и сахарным диабетом: исследование BARI 2D

BARI 2D (The BARI 2D Study Group: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 360: 2503-2515, 2009) – многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в которое было включено 2 368 взрослых пациентов (средний возраст составил 62 года) с СД (среднее значение  $HbA_{1C}$  – 7,2%) и ИБС. Диагноз ИБС у всех пациентов устанавливали на основании данных ангиографии – при наличии стеноза крупной эпикардиальной артерии более чем на 50% и положительном результате стресс-теста или при стенозе более 70% с наличием клинической симптоматики стенокардии. Критериями исключения служили: необходимость в срочной реваскуляризации миокарда, преимущественное поражение левой коронарной артерии, уровень креатинина  $> 2$  мг/дл, уровень  $HbA_{1C} > 13\%$ , СН IV ФК, нарушение функции печени, а также реваскуляризация миокарда, перенесенная в течение предшествующих 12 мес.

Главной целью, с которой было спланировано и проведено исследование BARI 2D, явилось сравнение преимуществ инвазивной стратегии ведения пациентов сочетанно с СД и ИБС, предусматривающей выполнение коронарной реваскуляризации (аортокоронарного шунтирования (АКШ) или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)) и неинвазивной стратегии ведения, заключающейся в назначении таким больным оптимальной медикаментозной терапии. Кроме того, в исследовании BARI 2D также сравнивали эффективность у данной категории пациентов терапии инсулинотерапией и инсулинотерапией.

Рандомизацию включенных в исследование пациентов проводили в соответствии с выбором АКШ или ЧКВ как наиболее подходящего для больного планового оперативного вмешательства – решение об этом принимал лечащий врач в каждом конкретном случае на основании клинических данных. В итоге в группу потенциальных кандидатов на проведение АКШ вошли 763 пациента, в группу кандидатов на ЧКВ – 1 605. Затем в каждой из групп проводили 2 независимые рандомизации – как в группе кандидатов на АКШ, так и в группе кандидатов на ЧКВ, пациенты были поделены еще на 2 подгруппы: одним выполняли первичную реваскуляризацию с последующим медикаментозным лечением (АКШ + медикаментозное лечение или

ЧКВ + медикаментозное лечение), другие получали только оптимальную фармакотерапию (ОФТ). Кроме того, все указанные подгруппы пациентов были рандомизированы еще на 2 подгруппы в зависимости от проводимой гипогликемической терапии: одних переводили на временную инсулинотерапию, другие получали препараты, повышающие чувствительность периферических рецепторов к инсулину (преимущественно метформин и тиазолидиндионы).

В качестве целевых уровней для всех пациентов рассматривалось снижение содержания в крови  $HbA_{1C} < 7\%$ , холестерина липопротеидов низкой плотности  $< 100$  мг/дл, достижение АД  $< 130/80$  мм рт. ст. Всем больным также проводилось консультирование, в ходе которого разъяснялась необходимость прекращения курения, уменьшения массы тела и выполнения физических упражнений. Пациентам, рандомизированным в ветвь реваскуляризации миокарда, в течение первых 4-х недель проводили АКШ или ЧКВ. В подгруппе пациентов, которым проводили ЧКВ, было установлено в среднем 1,5 стента (34% из них – стенты с лекарственным покрытием, остальные – непокрытые металлические).

Первичной конечной точкой в данном исследовании являлась частота смерти от всех причин; вторичной комбинированной конечной точкой – суммарная частота смертей, случаев ИМ и инсульта. Диагноз ИМ устанавливался при наличии следующих критериев: соответствующая клиническая картина, повышение уровня кардиоспецифичных ферментов в сыворотке крови в 2 раза и более, характерные электрокардиографические изменения или визуализация зон некроза и ишемии при использовании вспомогательных диагностических методов.

Частоту ИМ и инсульта в исследуемых группах оценивали слепым методом. Данные собирали в течение 6 лет до 2008 г., средняя продолжительность наблюдения составила 1,5 года. Исходы анализировали в соответствии с намерением о лечении. Был обнаружен значительный перекрест между группами (42% пациентов в группе фармакотерапии в конечном итоге были подвергнуты процедурам реваскуляризации; 40% больных, принимавших инсулинотерапию, и 11% – получавших временную инсулинотерапию, в итоге также получали препараты, предусмотренные другими стратегиями терапии).

Как показал анализ характеристик пациентов, группы кандидатов на АКШ и ЧКВ существенно различались по ряду характеристик. Наиболее важным отличием оказалось то, что поражение 3-х коронарных артерий гораздо более часто отмечалось у пациентов, для которых оптимальным оперативным вмешательством было признано АКШ по сравнению с теми, кому лечащие врачи предпочитали рекомендовать проведение ЧКВ (52 vs 20%). Между группами кандидатов на АКШ и ЧКВ в целом не было выявлено различий по показателям выживаемости между ветвью реваскуляризации миокарда ветвью только медикаментозного лечения (87,8 vs 88,3%,  $p = 0,97$ ). Что же касается вторичных исходов, то у пациентов из группы кандидатов АКШ, распределенных в подгруппу оперативного лечения, крупные кардиоваскулярные события отмечались достоверно реже, чем у больных, рандомизированных в подгруппу только медикаментозного лечения (22,4 vs 30,5%,  $p = 0,01$ ). Наибольшее различие было отмечено в отношении частоты нефатальных ИМ (7,4 vs 14,6%).

В группе кандидатов на проведение ЧКВ частота крупных кардиоваскулярных событий не различалась между подгруппами реваскуляризации и только медикаментозной терапии (23,0 vs 21,1%;  $p = 0,15$ ).

Анализ результатов исследования BARI 2D также не выявил каких-либо различий в показателях смертности или частоте крупных кардиоваскулярных событий между подгруппами временной инсулинотерапии и терапии инсулиносенситайзерами. Однако на фоне терапии инсулиносенситайзерами отмечалось меньше нежелательных эффектов и осложнений фармакотерапии, в частности таких как гипогликемия и прибавка массы тела.

На основании полученных данных авторы исследования пришли к выводу о том, что дополнительное проведение ранней реваскуляризации, по-видимому, не улучшает исходы в сравнении только с медикаментозным лечением у пациентов, для которых лечащим врачом на основании клинической картины было принято решение о выполнении ЧКВ. В группе пациентов, которым на основании клинических данных было решено выполнять АКШ, ранняя реваскуляризация снижает частоту нефатальных ИМ, однако не влияет на смертность от всех причин. Применение инсулиносенситайзеров и временной инсулинотерапии оказалось эквивалентным в отношении влияния на исходы, однако лечение инсулиносенситайзерами характеризовалось меньшей частотой побочных эффектов.

**Комментарий Бритни Хеберт (Britni Hebert) и Эндру Сэмпсона (Andrew Sampson)<sup>1</sup>:**

— Исследование BARI 2D показало, что у пациентов, которые после анализа клинических данных были признаны потенциальными кандидатами на выполнение ЧКВ, проведение реваскуляризации в дополнение к медикаментозному лечению не приводит к улучшению исходов по сравнению с оптимальной фармакотерапией. В группе кандидатов на проведение АКШ данная стратегия обеспечивала снижение риска возникновения осложнений ИБС, преимущественно нефатального ИМ. Однако следует учитывать, что пациенты были распределены в группу АКШ или ЧКВ на основании общего клинического впечатления, и осталось неясным, какие именно специфические характеристики позволяют четко определить ту категорию больных, которые получают наибольшие преимущества от реваскуляризации посредством АКШ. Также осталось невыясненным, какое влияние на наблюдаемые различия в исходах могли оказать какие-либо различия в клинических характеристиках или особенности самой процедуры реваскуляризации.

Исследование BARI 2D было спланировано с целью оценки нескольких клинически значимых конечных точек, однако несколько важных исходов в нем не были изучены. Одним из неопределенных клинически значимых конечных точек является улучшение клинического течения ИБС и уменьшение выраженности ее симптоматики. На момент включения в исследование 82% рандомизированных пациентов имели симптомы стенокардии, однако о влиянии терапевтических вмешательств на ее течение не сообщается. Также в исследовании BARI 2D не было оценено влияние проведения АКШ на состояние когнитивных функций пациентов и их качество жизни. Другие существенные ограничения этого исследования включают

недостаточную длительность периода последующего наблюдения и относительно большую широту доверительных интервалов. Оба эти фактора ограничивают чувствительность исследования в отношении достаточно важных различий в лечении.

В исследовании BARI 2D также изучался вопрос о том, какая тактика ведения пациентов с ИБС и СД более эффективна — временная инсулинотерапия или применение инсулиносенситайзеров. Дизайн этого исследования был разработан таким образом, чтобы дать возможность проверить теорию о том, что терапия инсулиносенситайзерами может улучшать кардиоваскулярные исходы по сравнению с временной терапией инсулином, которая основывалась на данных нескольких наблюдательных исследований, продемонстрировавших корреляцию между повышенным уровнем инсулина в крови и частотой кардиоваскулярных событий (Kronmal R.A. et al., 2006). Однако в данном исследовании было показано, что обе эти стратегии являются эквивалентными, несмотря на ожидаемое снижение уровня инсулина в крови в подгруппе первичной терапии инсулиносенситайзерами. Хотя вопрос о значении сывороточного уровня инсулина очень интересен и не до конца изучен с научной точки зрения, возможности клинической имплементации этой информации представляются весьма ограниченными.

Результаты исследования BARI 2D полностью согласуются с основными результатами исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation), которые свидетельствуют о том, что у пациентов с СД и стабильной стенокардией не наблюдается клинически достоверных преимуществ в случае, когда первичное ЧКВ проводят в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии (Boden W.E. et al., 2007). В частности, оптимальная медикаментозная терапия оказалась столь же эффективной или даже более эффективной, чем ЧКВ в комбинации с медикаментозной терапией у пациентов без показаний к АКШ, неотложной реваскуляризации или рефрактерной стенокардией. Проведение ЧКВ также может подвергать пациентов неоправданному, излишнему риску осложнений, принимая во внимание необходимость проведения в таком случае длительной антитромбоцитарной терапии (фактор, который не изучался и не оценивался в данном исследовании).

Таким образом, имеющиеся в настоящее время доказательства не поддерживают рутинное выполнение раннего первичного ЧКВ в дополнение к оптимальной фармакотерапии у пациентов со стабильной стенокардией и СД. Это означает, что кардиологам следует задуматься о прекращении практики рутинного выполнения ЧКВ после диагностической ангиографии у пациентов, которые не получали до этого пробную оптимальную медикаментозную терапию. Если ЧКВ выполняется планомерно, а не в комплексе мер по лечению острых состояний, пациентов важно проинформировать о том, что целью такого вмешательства является облегчение клинической симптоматики стенокардии, а не снижение риска ИМ или смерти.

*Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале Clinical Diabetes, 2010, vol. 28, № 1.*

*Перевод подготовила Е. Терещенко.*

# Церебральна дисфункція при хронічній серцевій недостатності

Зростання патології серцево-судинної системи і загальне постаріння населення призводять до постійного збільшення кількості хворих з цереброваскулярною патологією та серцевою недостатністю (СН) [36]. На сьогодні спостерігається збільшення кількості хворих на цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) і хронічну серцеву недостатність (ХСН), які є провідними причинами соціальної дезадаптації, інвалідизації і смертності дорослого населення [18, 32]. Тому не зменшується інтерес дослідників до вивчення різних клінічних і терапевтичних аспектів ХСН. Зазвичай чинником, що погіршує перебіг ХСН, є пов'язана з нею цереброваскулярна недостатність [5, 31]. Однією з головних причин поєднаного порушення церебральної і коронарної гемодинаміки є генералізований атеросклеротичний процес. Названий феномен відомий давно і в літературі отримав назву «кардіocereбральний синдром» [26, 28, 30, 39]. Вивченню різних варіантів перебігу кардіocereбральних і цереброкардіальних взаємовідносин присвячені роботи вітчизняних і закордонних авторів (М.К. Боголепова (1971), Є.В. Шмідта, Г.А. Максудова (1971), В.Д. Трошина (1974, 1985), В.Н. Панченко (1979), М.Б. Маньковського (1987), М.В. Верещагіна (1990), Є.І. Гусєва (1992), Georgiadis et al. (2000), R.H. Ackerman (2001) тощо) [8, 13, 19, 20, 23, 24, 40].

Ураження нервової системи при ХСН є практично закономірним, що, безумовно, погіршує якість життя і прогноз пацієнтів, а в багатьох випадках є причиною фатального прогнозу хвороби [6, 29]. Так, прямий вплив порушеної фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) на об'ємний кровотік в артеріях каротидної системи призводить до виснаження церебральної ауторегуляції, викликає церебральну гіперперфузію і є причиною критичного погіршення мозкового кровообігу, особливо у пацієнтів з оклюзуючими + ураженнями мозкових артерій [11, 34, 37]. Частково це пояснюється погіршенням стану насосної функції ЛШ при застосуванні антигіпертензивних засобів з кардіодепресорним ефектом (β-блокатори, антагоністи кальцію – фенілалкіламіни, бензотіазепіни), у зв'язку з чим їх застосування при цереброваскулярній патології у більшості випадків небажане [4, 10, 14, 15, 21]. Зі збільшенням можливостей діагностики стенозуючих процесів у каротидній системі

(в тому числі асимптомних стенозів) постало питання про вивчення взаємозв'язку церебральної та центральної гемодинаміки [51].

У хворих із поєднаною церебральною і кардіальною патологією функціональний стан мозку і клінічна картина церебральної дисфункції асоційовані зі ступенем тяжкості ХСН, особливостями дисфункції міокарда ЛШ, фоновою патологією [9, 25, 27, 33, 41].

Клінічна картина церебральних порушень при ХСН включає як органічні, так і функціональні ознаки пошкодження центральної нервової системи (ЦНС). Такі прояви, як погіршення уваги, послаблення пам'яті, порушення нічного сну, швидка втомлюваність, втрата впевненості в собі, життєвого оптимізму зумовлені змінами з боку нервової системи [12, 22].

Наявність паралелей в порушенні загального і церебрального кровотоку ускладнює вирішення питань лікування, оскільки вимагає одночасної їх корекції, що в свою чергу може призвести до поліпрагмазії [35]. Проблема була б спрощена, якби були відомі закономірності змін церебральної гемодинаміки залежно від стадії ХСН і, можливо, від її походження. Проте в літературі подібні відомості спостерігаються рідко.

Таким чином, дослідження церебральної гемодинаміки на різних стадіях ХСН представляє безперечну актуальність як для профілактики, так і вдосконалення лікування судинної патології головного мозку.

Мета дослідження – охарактеризувати церебральну гемодинаміку і функціональний стан головного мозку у хворих з ХСН різного ступеня тяжкості.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежено 172 пацієнти з різними стадіями ХСН. Основну групу склали пацієнти, що проходили обстеження і лікування в кардіологічній клініці Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів). Вік пацієнтів коливався від 29 до 92 років. Середній вік склав  $64,32 \pm 0,92$  року.

У всіх хворих діагноз був підтверджений повним комплексом клініко-інструментального та біохімічного обстеження. Діагностику ХСН проводили відповідно до критеріїв національних та європейських рекомендацій. ХСН I стадії діагностували при виявленні асимптомної

Таблиця 1. Характеристика груп хворих залежно від наявності та виразності ХСН

Ознака	ХСН 0 (n = 18)	ХСН I ст. (n = 41)	ХСН II ст. (n = 90)		ХСН III ст. (n = 23)
			A (n = 56)	Б (n = 34)	
Стать, ч/ж	16/2	36/5	50/6	28/6	20/3
Вік, роки	51,9 ± 9,8	57,6 ± 8,1	64,3 ± 8,1	63,2 ± 8,4	65,8 ± 8,2
Тривалість АГ, роки	10,9 ± 7,5	10,9 ± 7,7	17,5 ± 10,7	16,8 ± 9,2	18,5 ± 8,7
Стадія АГ (кількість хворих, % АГ I ст.)	8 (44%)	21 (51%)	5 (9%)	–	–
АГ II ст.	2 (11%)	15 (36%)	38 (68%)	24 (71%)	16 (70%)
АГ III ст.	–	–	6 (11%)	8 (24%)	7 (30%)

діастолічної дисфункції ЛШ. ХСН II стадії верифікували на підставі відповідних клінічних проявів, зумовлених застійними явищами по одному із кіл кровообігу (IIA стадія) або одночасно по малому і великому колу кровообігу (IIB стадія). ХСН III стадії характеризувалася тяжкими порушеннями гемодинаміки, незворотніми змінами структури та порушеннями функцій органів. Ішемічну хворобу серця (ІХС) діагностували на підставі типових скарг, анамнезу, даних електрокардіографії і трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ). Обстеження включало огляд невролога. Стан екстракраніальних судин визначали за результатами дуплексного сканування. Оцінку порушення когнітивних функцій і депресивних розладів проводили за даними психологічного тестування. Лабораторна діагностика включала оцінку реологічних властивостей крові, метаболічних порушень (глюкоза, ліпідограма). Морфологічні зміни структур мозку верифікували за даними комп'ютерної томографії (КТ). Пацієнти проаналізовані за віковим та статевим складом, характером і локалізацією процесу, особливостями клінічного перебігу захворювання, наявністю супутньої соматичної патології та станом мозкової гемодинаміки (табл. 1).

### Результати дослідження та їх обговорення

Враховуючи значну поширеність ХСН, усі пацієнти основної групи були розділені відповідно до наявності та стадії цієї патології. Кількість пацієнтів без ХСН (ХСН 0) склала 18 (10%), з ХСН I ст. – 41 (25%), ХСН II ст. – 90 (52%) і ХСН III ст. – 23 (13%) (табл. 2).

Найчастішим (88,1%) суб'єктивним розладом у пацієнтів із різними стадіями ХСН виявляли біль голови, що характеризувався різним ступенем виразності (від

легкої до значної), відрізнявся метеозалежністю, посилювався при психоемоційному або фізичному навантаженні, часто з локалізацією в тім'яно-потиличних або лобно-скроневих ділянках. Погіршення пам'яті було другою за частотою скаргою (60,0%) на всіх стадіях ХСН. Частота порушення сну і скарг на підвищену втомлюваність зростала при переході від I до III стадії і надалі не змінювалася. Частота скарг на погіршення пам'яті, запаморочення і емоційну нестійкість наростала від стадії до стадії.

Отже, можна припустити, що зумовлена гіпертонічним ремоделюванням серця ХСН I і II стадій зі збереженою систолічною функцією, без миготливої аритмії не пов'язана з підвищенням частоти гострих цереброваскулярних порушень. Водночас наявність ХСН асоціювалася зі збільшенням числа хворих з екстрапірамідним, псевдобульбарним синдромами, когнітивними порушеннями, тобто з симптоматикою, викликаною множинним ураженням речовини мозку. Причому найбільша частота перерахованих розладів відмічена при клінічно вираженій ХСН III стадії. Це можна пояснити тим, що в цій групі було більше пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) III стадії, яка асоціюється з найбільш вираженими неврологічними розладами. Тому, ймовірно, існує власний патогенетичний вплив ХСН на прогресування цереброваскулярних порушень за рахунок наявного нейрогуморального дисбалансу і більш виражених порушень функціональних властивостей судинної стінки.

Етіологічними чинниками, що викликали ішемічне ураження головного мозку у хворих, були гіпертонічна хвороба (82,7%) і атеросклероз екстракраніальних артерій (58,7%). Виявлена велика поширеність куріння (43,6%) і ожиріння (26,6%) серед обстежених. Частота цукрового діабету склала 10%. Серед 29 пацієнтів, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), більше число спостережень (19-65%) склали пацієнти з поодинокими ГПМК, менше число (10-35%) – з повторними ГПМК в анамнезі.

### Дуплексне дослідження стану магістральних артерій голови

Частота атеросклеротичного ураження у вертебробазиллярному басейні (ВББ) значно нижча, ніж у каротидному. Поширеність гіпоплазії хребетної артерії (ХА) несуттєво залежала від стадії ХСН. Найбільш частою причиною дисциркуляції у ВББ була спонділогенна компресія ХА, частота якої наростала у міру прогресування ХСН (табл. 3).

Таким чином, виявлена значна поширеність атеросклеротичного ураження ХА і спонділогенних впливів

Таблиця 2. Поширеність неврологічних синдромів залежно від наявності та стадії ХСН (n = 172)

Синдроми	ХСН 0 (n = 18)	ХСН I ст. (n = 41)	ХСН II ст. (n = 90)		ХСН III ст. (n = 23)
			A (n = 56)	Б (n = 34)	
Вестибуло-атаксічний	4 (22%)	14 (34%)	23 (41%)	21 (61%)	18 (78%)
Вогнищевий	–	–	4 (7%)	5 (15%)	4 (17%)
Екстрапірамідний	–	2 (5%)	5 (9%)	5 (15%)	5 (22%)
Псевдобульбарний	–	2 (5%)	6 (11%)	8 (24%)	5 (22%)
Когнітивні порушення	2 (11%)	5 (12%)	16 (29%)	26 (76%)	20 (87%)
Психовегетативний	7 (39%)	13 (32%)	17 (30%)	19 (56%)	18 (78%)
Пароксизмальний	4 (22%)	8 (32%)	15 (27%)	18 (53%)	18 (78%)
Мікровогнищевий	6 (33%)	15 (37%)	29 (52%)	27 (79%)	23 (100%)



Таблиця 3. Поширеність причин дисциркуляції у ВББ залежно від стадії ХСН (n = 172)

Характеристика	Клінічна стадія ХСН, кількість хворих (%)				
	0 (n = 18)	I (n = 41)	II (n = 90)		III (n = 23)
			A	Б	
Гіпоплазія ХА	1 (5%)	3(7%)	5 (9%)	6 (18%)	3 (13%)
Стеноз ХА	1 (6%)	7 (17%)	20 (36%)	20 (59%)	18 (78%)
Спонділогенні впливи на ХА	5 (28%)	12 (29%)	24 (43%)	20 (59%)	19 (83%)

на ХА, виразність яких залежала від стадії ХСН. Слід підкреслити, що переважали гемодинамічно незначущі стенози і спонділогенні впливи за типом іризації.

При дуплексному скануванні виявлені різноманітні зміни екстракраніальних артерій детально представлені в таблиці 4. Необхідно відмітити, що атеросклеротичні стенози були у хворих усіх груп, включаючи пацієнтів з ХСН0, проте прогресування церебральних порушень пов'язано зі збільшенням виразності і поширеності атеросклерозу екстракраніальних артерій.

Церебральні порушення виявлялися на усіх стадіях ХСН, але значно частіше домінували при клінічно виражених стадіях – ХСН ІІБ і ІІІ.

Як відомо, гіпертонічна перебудова серцево-судинної системи відбувається одночасно на різних структурно-функціональних рівнях в усіх органах-мішенях (головний мозок, серце, судини), тому закономірно, що у рамках серцево-судинного континууму розвиток і прогресування ДЕ і ХСН відбувається паралельно.

Згідно з даними КТ голови, виявлено, що при ХСН ІІІ стадії порівняно з ХСН ІІ і І стадій і хворими без ХСН частіше виявлялися вогнищеві зміни речовини головного мозку (22 проти 17%,  $p < 0,05$ ). Ознаки лейкоареозу і зони гіпоперфузії у хворих з наявністю ХСН діагностувалися достовірно частіше, ніж у пацієнтів без ХСН ( $p < 0,05$ ).

Виявлені при нейровізуалізації зміни речовини мозку відповідали описаним клінічним симптомам. У хворих з ХСН частіше візуалізувалися вогнищеві та дифузні зміни, виразність яких наростала у міру зростання тяжкості ХСН. Так, при ХСН ІІІ стадії статистично частіше реєстрували

Таблиця 4. Характеристика атеросклеротичного ураження артерій каротидного басейну залежно від стадії ХСН (n = 172)

Характеристика	Клінічна стадія ХСН, кількість хворих (%)				
	0 (n = 18)	I (n = 41)	II (n = 90)		III (n = 23)
			A	Б	
Норма	13 (72%)	25 (61%)	19 (34%)	8 (24%)	0 (0%)
Потовщення, ущільнення комплексу інтима-медіа	4 (22%)	10 (24%)	37 (66%)	19 (56%)	20 (73%)
Деформації МАГ	1 (5%)	9 (22%)	14 (25%)	12 (35%)	8 (35%)
Вроджені аномалії	1 (5%)	4 (10%)	3 (5%)	5 (15%)	2 (7%)
Атеросклеротичні стенози, з них:					
малий (< 30%)	4 (22%)	10 (24%)	24 (43%)	20 (59%)	12 (52%)
помірний (30-49%)	–	3 (7%)	10 (18%)	10 (29%)	6 (26%)
виражений (50-99%)	–	–	3 (5%)	4 (12%)	5 (22%)

Примітка: МАГ – магістральні артерії голови.

Таблиця 5. Характеристика змін речовини мозку і лікворовмісних просторів (згідно з даними КТ голови)

Характер виявлених змін	Клінічна стадія ХСН, число хворих (%)				
	0 (n = 18)	I (n = 41)	II (n = 90)		III (n = 23)
			A (n = 56)	Б (n = 34)	
Змішана гідроцефалія	2 (11%)	3 (7%)	8 (14%)	8 (24%)	10 (43%)
Вогнищеве ураження речовини мозку	–	–	3 (5%)	4 (12%)	5 (22%)
Зони гіпоперфузії	2 (11%)	4 (10%)	15 (21%)	12 (35%)	12 (52%)
Лейкоареоз	2 (11%)	4 (10%)	28 (50%)	20 (59%)	16 (70%)
Відсутні	16 (89%)	37 (90%)	8 (14%)	6 (18%)	5 (22%)

багатовогнищеве ураження мозку і лейкоареоз, у тому числі більш виражений, дифузний.

Змішана гідроцефалія за даними КТ голови діагностувалася приблизно з однаковою частотою у пацієнтів груп ХСН0 і ХСН І (табл. 5). Вогнищеві зміни речовини мозку найчастіше виявлялися у хворих з ХСН ІІ і ІІІ стадій, що пояснюється наявністю порушень мозкового кровотоку в анамнезі у цих пацієнтів. Вогнища в речовині мозку у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп не визначалися. Зони зі зниженим кровотоком діагностовані у 6 (10%) хворих 1-ї та 2-ї груп, причому частота визначення цих зон наближалася до такої у симптомних хворих – 12-15 (21-52%). Прояви лейкоареозу частіше (37% пацієнтів) визначалися у хворих 3-ї та 4-ї груп.

## Висновки

1. Порушення церебральної і центральної гемодинаміки, неврологічна симптоматика і погіршення якості життя нарастають зі збільшенням тяжкості СН.

2. Більш грубі порушення церебральної гемодинаміки і значні функціональні відхилення з боку ЦНС мають місце у хворих з поєднаною церебральною і кардіальною патологією за наявності у них систолічної дисфункції міокарда порівняно з подібними хворими, але з діастолічною дисфункцією міокарда.

3. Виразність церебральної патології визначає залежність від ступеня кардіальних порушень: у хворих з ІІ і ІІІ стадіями СН найчастіше простежується ДЕ ІІ стадії, початкові прояви недостатності мозкового кровообігу – у хворих з ХСН І стадії.

4. Наявність ХСН є маркером вираженого серцево-судинного ремоделювання і демонструє якісно інший етап перебігу ЦВЗ. Розвиток ХСН при ЦВЗ пов'язаний з багатовогнищевим і дифузним ураженням речовини головного мозку і поглибленням неврологічних розладів у вигляді екстрапірамідного, псевдобульбарного, пароксизмального синдромів, а також когнітивних порушень.

5. У зв'язку з виявленням великої частоти порушення церебральної гемодинаміки у хворих з систолічною дисфункцією міокарда ЛШ для ранньої діагностики цереброваскулярної хвороби в перелік необхідних досліджень хворого рекомендується додати проведення ДС МАГ з наступною консультацією невролога. Його можна рекомендувати для визначення терапевтичних заходів у хворих для первинної профілактики інсультів.

## Література

1. Агеев Ф.Т. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинникова // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 190-198.
2. Агеев Ф.Т. Эволюция представлений о диастолической дисфункции левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности / Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 61-66.
3. Бархатов Д.Ю. Гемодинамический резерв (аналитический обзор) / Д.Ю. Бархатов, Д.Н. Джибладзе // Инсульт (приложение к журн. неврол. и психиатр.). — 2005. — Вып. 13. — С. 63-71.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3. — № 3. — С. 109-114.
5. Бойко А.Н. Хроническая ишемия мозга. / А.Н. Бойко, Т.В. Сидоренко, А.А. Кабанов // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6, № 8. — С. 598-601.
6. Булашова О.В. Состояние клеточных мембран у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложненной хронической церебральной ишемией: автореф. дис. ... док. мед. наук / О.В. Булашова; Каз. гос. мед. ун-т МЗ РФ. — Казань, 2003. — 34 с.
7. Бутко Д.Ю. Состояние церебральной гемодинамики и сатокINETических функций у больных с вертебрально-базиллярной сосудистой недостаточностью / Д.Ю. Бутко // Журнал неврологии и психиатрии. — 2004. — Т. 104, № 12. — С. 38-42.
8. Верещагин Н.В. Профилактика нарушений мозгового кровообращения / Н.В. Верещагин, З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Е.В. Ощепкова // М.: Минздрав России, НИИ неврологии РАМН, 2003. — 28 с.
9. Виноградов О.И. Мозговая гемодинамика и функциональное состояние головного мозга при церебральной ишемии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.И. Виноградов. — С-Пб., 2000. — 23 с.
10. Волошин П.В., Тайедлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. — К., Здоровье. — 1991. — 408 с.
11. Гераскина Г.А. Церебральная перфузия у больных артериальной гипертензией и с хроническими формами сосудистой патологии головного мозга / Г.А. Гераскина, З.А. Суслина, А.В. Фоякин, Т.Н. Шарыпова // Терапевтический архив. — 2003. — № 12. — С. 32-36.
12. Голубев В.Л. Неврологические синдромы. Руководство для врачей / В.Л. Голубев, А.М. Вейн. — М.: Издательство Эйдос Медиа, 2002. — 832 с.
13. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
14. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. — М.: Интермедика. — 2002. — 208 с.
15. Кадыков А.С. Лечение и профилактика хронических сосудистых заболеваний головного мозга / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова // Consilium Medicum. — 2005. — Т. 7, № 2. — С. 147-152.
16. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 22-24.
17. Мазур Н.А. Диастолическая форма сердечной недостаточности (этиология, патогенез) / Н.А. Мазур // Рос. кард. журнал. — 2002. — № 2. — С. 58-62.
18. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения. — К.: Здоровье, 1995. — 624 с.
19. Маньковский Н.Б. Начальная дисциркуляторная энцефалопатия у больных среднего и пожилого возраста (вопросы ранней диагностики и терапии) // Невропатол. и психиатр. — 1989. — № 1. — С. 16-19.
20. Маньковский Н.Б. Состояние мозгового и системного кровообращения у больных с начальными проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии // Невропатол. и психиатр. — 1987. — № 8. — С. 1140-1144.
21. Мареев В.Ю. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности / В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 109-114.
22. Машин В.В. Гипертоническая энцефалопатия: клинические проявления и церебральная гемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Машин. — М., 2004. — 24 с.
23. Панченко Е.Н. Нервная система при артериальной гипотонии. — К.: Здоровье, 1979. — 120 с.
24. Панченко Е.Н., Налча И.Ф., Бандаренко Л.В. Неврогенные сосудистые синдромы. — К.: Здоровье, 1982. — 176 с.
25. Пышкина Л.И. Мозговой кровоток при нарушениях ритма сердца. / Л.И. Пышкина, С.Б. Корсунский, А. Термосесов, А.В. Матвеева и др. // Нейроразногностика (приложение к журн. неврол. и психиатр.). — 2003. — Специальный выпуск. — С. 24-27.
26. Симоненко В.Б. Основы кардионеврологии / В.Б. Симоненко, Е.А. Широков // М.: Медицина, 2001. — 240 с.
27. Степанченко А.В. Дисциркуляция мозгового кровообращения при хронической ишемии головного мозга и висцеральная полиорганная недостаточность / А.В. Степанченко // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 22. — С. 1474-1476.
28. Суслина З.А. Патогенетические аспекты кардиогенных ишемических инсультов / З.А. Суслина, М.М. Танащян, Е.А. Петрова и др. // Клиническая медицина. — 2001. — № 5. — С. 15-19.
29. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин // М.: МедПресс, 2006. — 256 с.
30. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии / З.А. Суслина // М.: Атмосфера, 2005. — 368 с.
31. Терещенко Н. Хроническая сердечная недостаточность и нарушение мозгового кровообращения / С.Н. Терещенко // Российский кардиологический журнал. — 2001. — № 6. — С. 64-67.
32. Фоякин А.В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А.В. Фоякин, З.А. Суслина, Л.А. Гераскина // С-Пб.: ИНКАРТ, 2005. — 224 с.
33. Широков Е.А. Современные представления о роли гемодинамических кризов в этиологии и патогенезе инсульта. / Е.А. Широков, В.Б. Симоненко // Клиническая медицина. — 2001. — № 8. — С. 4-7.
34. Ackerman R.H. Cerebral blood flow and neurological change in chronic heart failure // Siroke. — 2001. — Vol. 32. — P. 2462-2464.
35. Cleland J.G.F. An international Survey of the Management of Heart Failure in Primary Care. The IMPROVEMENT of Heart Failure Programme / J.G.F. Cleland, A. Cohen-Sotal, J. Cosin-Aguilar et al. // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 1631-1639.
36. Cleland J.G.F. The Eur. Heart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patient with heart failure in Europe. Part 1 / J.G.F. Cleland, K. Swedberg, F. Follath et al. // European Heart J. — 2003. — Vol. 24. — P. 442-463.
37. Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke risk in carotid stenosis and occlusion: a prospective study / M. Cullinane, H. Markus // Cerebrovasc. Dis. — 2000. — Vol. 10, Suppl. 2. — P. 7.
38. Facco E. Role of short latency evoked potentials in the diagnosis of brain death. / E. Facco, M. Munari, F. Gallo et al. // Clin Neurophysiol. — 2002 Nov/ — 113 (11). — P. 1855-1866.
39. Felder R.B., Francis J., Zhang Z.H. et al. Heart failure and the brain: new perspectives // Am J Physiology. — 2003. — Vol. 284. — P. 259-276.
40. Georgiadis D. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure / D. Georgiadis, M. Sievert, S. Cencetti et al. // European Heart J. — 2000. — Vol. 21. — P. 407-413.
41. Guiseppe D.P. Are patients with cardiac disease more likely to suffer stroke? / D.P. Guiseppe // Progress in Cardiology. — 2003. — 268. — P. 41.
42. Gulbenkian S., Uddman R., Edvinsson L. Neuronal messengers in the human cerebral circulation Review. // Peptides. — 2001. — Vol. 22. — P. 995-1007.
43. Henry J.M. Stroke by Cause / J.M. Henry, M.D. Barnett // Stroke. — 2005. — № 11. — P. 25-23.
44. Horowitz M. Bow hunter's syndrome in the setting of contralateral vertebral artery stenosis: evaluation and treatment options. / M. Horowitz, T. Jovin, J. Balzar, W. Welch et al. // Spine. — 2002 Dec 1. — 27 (23). — P. 495-498.
45. Ladecola C. Neural Regulation of the cerebral circulation / C. Ladecola // Cerebral Blood Flow Mechanisms of Ischemia Diagnosis and Therapy; M.R. Pinsky. (eds.). — Berlin: Springer. — 2002. — P. 7-17.
46. Machado C. Evoked potentials in brain death. / C. Machado // Clin Neurophysiol. — 2004. — 115 (1). — P. 238-239.
47. Momjian-Mayor I. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease. Review of cerebral perfusion studies. / I. Momjian-Mayor, J.-C. Baron // Stroke. — 2005. — 36: 3: P. 576-577.
48. Pinsky M.R. Cerebral Blood Flow Mechanisms of Ischemia Diagnosis and Therapy / M.R. Pinsky. — Berlin: Springer, 2002. — 308 p.
49. Rogier V. Dynamic Cerebral Autoregulation in Acute Lacunar and Middle Cerebral Artery Territory Ischemic Stroke. / V. Rogier, M.D. Immink, A. Gert. van Montfrans et al. // Stroke. — 2005. — № 10. — P. 95-103.
50. Sloan M.A. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography / M.A. Sloan, A.V. Alexandrov, C.N. Tegeler // Neurology. — 2004. — V. 62, № 9. — P. 1468-1481.
51. Soenne L. Cerebral hemodynamic in asymptomatic and symptomatic patients with high-grade carotid stenosis undergoing carotid endarterectomy / L. Soenne, J. Helenius, T. Tatlisumak et al. // Stroke. — 2003. — V. 34. — P. 1655-1661.
52. Vernieri F. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion / F. Vernieri, P. Pasqualetti, M. Matteis // Stroke. — 2001. — V. 32. — P. 1552-1558.

# Сосудистая деменция: патогенез, диагностика и лечение

Цереброваскулярные заболевания являются частой причиной инвалидизации, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Вследствие сосудистых заболеваний головного мозга могут возникнуть двигательные и сенсорные нарушения, а также расстройства нервно-психического профиля – когнитивные нарушения (КН), в своей выраженной степени достигающие уровня деменции; делирий; личностные изменения; аффективные расстройства; галлюцинации, а также более ограниченные дефекты высших мозговых функций (апраксия, афазия, мнестические расстройства).

Сосудистая деменция (СД) – это не единое состояние, а несколько клиничко-патоморфологических и клиничко-патогенетических синдромов, общим признаком для которых является взаимосвязь цереброваскулярных расстройств с КН [5, 6]. Существовавшие длительное время представления о СД как об одном из проявлений «церебрального атеросклероза» в настоящее время во многом пересмотрены. Современные взгляды на эту патологию основываются на результатах клиничко-патоморфологических исследований, а также возможностях методов нейровизуализации. К началу 1970-х годов было показано, что возникновение СД связано с церебральными инфарктами и определяется объемом пораженной ткани [21]. Дальнейшим развитием этих представлений была концепция мультиинфарктной деменции, в которой подчеркивалось значение повторных инсультов как основной причины СД [12]. Однако широкое внедрение в практику компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также методов функциональной нейровизуализации привело к пересмотру существовавших воззрений и акцентированию внимания на поражениях головного мозга сосудистого характера, не обязательно приводящих к инсульту.

В зарубежных руководствах СД рассматривается как вторая по частоте форма деменции у лиц пожилого возраста (примерно 20% случаев всех деменций) [16–18], хотя имеются данные, свидетельствующие о более частой встречаемости СД в Швеции и Италии [20]. По некоторым данным, в зависимости от критериев, которые применялись в том или ином исследовании, частота СД составляет до 50% от всех случаев деменции [7, 14]. Считается, что в странах Западной Европы и Северной

Америки соотношение болезни Альцгеймера (БА) и СД составляет 2 : 1, а в Японии и Китае СД отмечается почти у половины всех больных с деменцией [17].

Согласно некоторым данным, с возрастом относительная доля лиц с СД среди всех вариантов деменции снижается, а БА – возрастает [16, 20]. Однако, рассматривая результаты эпидемиологических исследований, следует учитывать и вероятность гиподиагностики СД, когда имеющиеся у пациентов нарушения тракуются как проявления БА [20].

СД чаще встречается у мужчин, чем у женщин, особенно в возрастной группе до 75 лет [20, 18]. В старческом возрасте (после 85 лет) СД несколько чаще встречается у женщин [16, 20]. Однако в литературе подчеркивается, что в настоящее время окончательных выводов о преобладании СД у мужчин или у женщин сделать нельзя [16]. Качество жизни пациентов с СД ниже, чем с деменцией иного генеза, что обусловлено характерным для цереброваскулярных расстройств сопутствующим двигательным и сенсорным дефектом. Средняя продолжительность жизни пациентов с СД составляет около 5 лет, что меньше, чем продолжительность жизни пациентов с БА [14].

Выделяют различные типы СД – связанные с перенесенным инсультом (мультиинфарктная деменция, деменция вследствие инфарктов в «стратегических» областях, деменция после геморрагического инсульта) и безинсультные (макро- и микроангиопатические), а также варианты, обусловленные нарушениями церебральной перфузии. Причинно-следственная связь между перенесенным инсультом и возникшей в последующем деменцией может считаться весьма вероятной в следующих случаях:

- у больных молодого возраста, у которых деменция возникла после одного или нескольких инсультов, а наличие БА представляется маловероятным;
- когда когнитивные функции были сохранены перед инсультом, нарушились сразу после него и в последующем не прогрессируют;
- при локализации очагов в стратегически значимых зонах;
- когда подтвержден диагноз васкулопатии, которая сама по себе может являться причиной деменции [13].

Поскольку различные типы СД имеют одинаковые факторы риска, они часто развиваются в комбинации.

Именно подобные комбинированные варианты чаще и встречаются в практической деятельности. При этом выраженность клинических нарушений определяется усилением взаимного влияния различных патогенетических факторов, а не просто их суммацией.

### Клинические особенности

Клинические проявления СД весьма разнообразны, определяются характером патологического процесса и локализацией поражения [5, 6, 11, 14]. При этом даже отсутствие очаговой неврологической симптоматики, весьма характерной для этой категории пациентов (выявляют у 55-90% больных), не является основанием для немедленного отрицания сосудистой этиологии процесса и постановки диагноза БА [9]. В любом случае необходимо тщательно анализировать анамнез заболевания, особенности неврологических, нейропсихологических и психических нарушений, а также результаты нейровизуализационного исследования.

При СД чаще (в 10-33% случаев), чем при деменциях первично-дегенеративного генеза, отмечаются эпилептические припадки. Очаговая двигательная симптоматика имеется у 30-89% больных, у 15% – дизартрия, у 14% – сенсорные расстройства, у 10-21% – нарушения полей зрения [9]. При этом нарушения ходьбы выявляются с частотой от 27 до 100% (почти во всех случаях болезни Бинсвангера, при церебральной аутодоминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – ЦАДАСИЛ и др. семейных вариантов СД). Считается, что нарушения ходьбы являются ранним и весьма специфичным клиническим маркером деменции сосудистого генеза, впрочем, как и нарушения мочеиспускания центрального генеза, которые отмечаются почти у 90% больных [9].

Даже в случае постинсультной деменции следует учитывать, что инсульт не только приводит к клинически очерченному неврологическому дефекту, но и влияет на функционирование головного мозга в целом, включая когнитивную и поведенческую сферы. При этом возникающие у больных нарушения являются следствием и сосудистого поражения, и сопутствующих возрастных, первично-дегенеративных и соматических нарушений (сердечная недостаточность, сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.). Немаловажное значение имеет наличие в анамнезе других заболеваний, в частности перенесенной черепно-мозговой травмы или имеющегося алкоголизма.

Для СД считаются весьма характерными флюктуирующее течение, ступенеобразное прогрессирование, проходящие эпизоды дезориентировки и спутанности [11, 14]. При этом выраженность нарушений может значительно варьироваться даже в течение суток, а у некоторых больных может отмечаться непродолжительное восстановление когнитивного дефекта почти до нормального уровня. Все это свидетельствует о комплексности и вариативности состояния церебральной гемодинамики, определяющего клинические нарушения. Возможно, в основе улучшения лежат процессы функциональной компенсации за счет окружающей зону инфаркта непораженной ткани [11]. Причиной

флюктуации у больных СД, помимо соматических расстройств, могут быть психологические нагрузки.

Следует отметить, что флюктуирующее течение СД отмечается не более чем в 30% случаев. Для субкортикальной СД, обусловленной поражением мелких церебральных сосудов, острое начало, ступенеобразное прогрессирование и флюктуации не столь характерны. Однако и при деменциях первично-дегенеративного генеза возможны эпизоды флюктуации, когда нарастание тяжести КН и поведенческих расстройств происходит, в частности, вследствие нарушений системной гемодинамики при сердечной недостаточности.

Острое развитие когнитивного дефекта с эпизодами ухудшения, нередко сопровождающееся проходящими нарушениями сознания и дезориентировкой, очаговой неврологической симптоматикой, связанными с цереброваскулярным поражением, отмечается менее чем в половине случаев СД [11]. При инсультах остро возникшая спутанность отмечается в 25-48% случаев [11]. Наиболее подвержены подобным эпизодам пациенты с уже имеющимся когнитивным дефектом; предрасполагающими факторами являются инфекционные и соматические заболевания, а также ятрогении. Имеют значение и особенности инсульта – его геморрагический характер, значительный объем ишемического поражения, локализация очага в зонах кровоснабжения левой задней и правой средней мозговой артерий, а также поражение корковых отделов правого полушария головного мозга, гиппокампа и таламуса [11].

После однократно перенесенного инсульта КН могут не меняться в своей выраженности, однако нередко отмечается их постепенное ослабление, хотя полностью когнитивные функции не восстанавливаются. Ступенеобразное прогрессирование СД связано в большинстве случаев с повторными острыми нарушениями мозгового кровообращения. При этом повторный инсульт, как правило, аналогичен первому по типу, этиологии и локализации.

Однако развитие СД может быть и постепенным, при этом у больных могут выявляться «тихие» инфаркты, преимущественно в белом веществе. В настоящее время показано, что подобные клинические «тихие» инфаркты, не реализуясь в виде очаговых неврологических синдромов, могут приводить к поведенческим нарушениям, порой весьма выраженным. Основными причинами возникновения «тихих» инфарктов являются эпизоды падения артериального давления, кардиальные нарушения и практически любые тяжелые соматические расстройства [11]. В этих условиях наличие даже легкой сопутствующей альцгеймеровской патологии может клинически реализовываться в быстром развитии тяжелого когнитивного дефекта. Подобным образом происходит суммирование различных по этиологии и локализации изменений.

СД у лиц пожилого и старческого возраста часто не диагностируют, и, соответственно, пациенты не получают адекватного лечения [18]. У меньшей части этих больных КН отмечают после перенесенного инсульта, у большинства же заболевание развивается незаметно и постепенно прогрессирует [18]. Именно у этой части больных родные и близкие замечают постепенное

развитие апатии и депрессии, личностную акцентуацию, замедление психических процессов, что, в частности, проявляется затруднениями в решении повседневных проблем. Внешне можно заметить, что ходьба больных становится замедленной, небольшими шаркающими шагами, нередко отмечается неустойчивость, что чревато возникновением падений. Нарушается способность выполнять не только сложные (например, совершать финансовые операции), но и более простые действия – самостоятельно принять ванну или душ, одеться, приготовить пищу.

Нередко клиническая реализация этих церебральных нарушений развивается после перенесенной полостной или травматологической операции, а также после аортокоронарного шунтирования. В частности, показано, что основными факторами, обуславливающими поражение головного мозга при операциях на крупных сосудах, являются микроэмболии и снижение церебральной перфузии во время хирургического вмешательства [19]. При церебральной ангиографии новые сосудистые очаги в головном мозге выявляют у 15-26% больных, при операциях на сонных артериях – у 17-54%, при кардиохирургических вмешательствах – у 31-45% [19]. Поскольку при старении снижается так называемый церебральный резерв, на фоне воздействия таких факторов, как наркоз, нарастающая сердечная недостаточность, дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты или гипергомоцистенемия, довольно легко клинически реализуется, в том числе в виде СД, имеющаяся цереброваскулярная недостаточность.

У врачей общей практики может возникнуть неверное представление о характере КН, поскольку результаты скрининговых тестов, оценивающих в первую очередь мнестические функции (таких как краткая шкала оценки психической сферы), у этой категории больных нередко оказываются нормальными или близкими к нормальным. Разумеется, и при СД может отмечаться выраженный мнестический дефект – при возникновении инсульта в зоне кровоснабжения задних мозговых артерий с поражением височных отделов, либо нарушения памяти носят вторичный характер и обусловлены дисфункцией лобных долей головного мозга.

### Инструментальные методы исследования

Несмотря на значимость инструментальных методов исследования в диагностике СД, следует подчеркнуть, что они не заменяют данных, которые можно получить при клиническом исследовании. Так, при осмотре больных особое внимание следует уделять оценке состояния сердечно-сосудистой системы. Большое значение имеют результаты аускультации магистральных артерий головы. Каротидные шумы выявляются в популяции у 4-5% лиц в возрасте от 45 до 80 лет, при этом примерно в половине случаев они обусловлены стенозом внутренней сонной артерии [8]. Отсутствие шума не позволяет отвергнуть наличие стенозирующего процесса.

Определенную информацию о состоянии сосудистой системы можно получить с помощью офтальмоскопии. Кроме того, пациентам необходимы биохимическое исследование крови с определением уровней липидов

и сахара, исследование гемореологических и гемокоагуляционных характеристик, проведение электрокардиографии, а при наличии соответствующих показаний (порок сердца, аритмия) – эхокардиографии (ЭхоКГ) и холтеровского мониторирования. Важная роль принадлежит ультразвуковой доплерографии, позволяющей оценить как экстра-, так и интрамозговой кровоток. Рекомендуется дуплексное сканирование сонных артерий, особенно у больных с сосудистыми факторами риска, однако изолированный каротидный стеноз редко приводит к возникновению СД. Прогностически неблагоприятным является сочетанное поражение нескольких церебральных сосудов. Проведение столь информативного исследования, как церебральная ангиография, показано лишь больным с выраженным поражением магистральных артерий, которым в связи с этим в последующем планируется оперативное лечение. Электроэнцефалографические изменения неспецифичны для СД. По мере прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности наблюдается определенная тенденция изменений биоэлектрической активности мозга в виде нарастания медленно-волновой активности. Однако при наличии эпилептических припадков электроэнцефалография является обязательным методом исследования.

Характерные для СД патоморфологические изменения находят отражение и при прижизненном исследовании больных с применением современных методов нейровизуализации. Следует подчеркнуть, что диагноз СД является клиническим и не может быть выставлен лишь на основании данных методов нейровизуализации без учета клинической картины заболевания.

При мультиинфарктной деменции инфаркты на томограммах выявляются как в сером, так и в белом веществе полушарий головного мозга, при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии – преимущественно в белом веществе, как правило, в сочетании с его диффузными изменениями и расширением боковых желудочков. КТ и МРТ позволяют оценить церебральную атрофию практически с одинаковой точностью. Часто при нейровизуализационном исследовании выявляется лейкоареоз. На КТ лейкоареоз представляет собой гиподенсивные зоны; выраженность этих изменений, как и выраженность расширения желудочковой системы, коррелирует с тяжестью клинических расстройств. МРТ, особенно проведенная в T<sub>2</sub>-режиме, является более чувствительным методом выявления диффузных и очаговых изменений головного мозга по сравнению с КТ. Лейкоареоз выявляется по данным МРТ практически у всех больных СД. Нередко мелкие очаговые изменения визуализируются только на МРТ и отсутствуют на КТ.

Неверная интерпретация результатов нейровизуализационного исследования (церебральной атрофии, лейкоареоза) может привести к ошибочной диагностике СД. Следует еще раз подчеркнуть, что лейкоареоз может визуализироваться не только при этом заболевании, но и при деменциях несосудистого генеза, а также при нормальном старении. Так, лейкоареоз выявляется у 30% пациентов с БА и у 10-90% клинически здоровых пожилых лиц [22]. Наличие лейкоареоза у здоровых связано со старением и наличием сосудистых факторов риска.

Дифференциально-диагностическое значение имеет то, что при сосудистой патологии выраженность лейкоареоза более значительна, он может локализоваться как в перивентрикулярных, так и в субкортикальных отделах [2, 4].

Методы нейровизуализации помогают в диагностике некоторых редких вариантов СД. При синдроме Снеддона выявляются наружная церебральная атрофия, а также мелкие инфаркты, преимущественно в коре и подлежащем белом веществе [3]. При синдроме ЦАДАСИЛ в T<sub>1</sub>-режиме МРТ выявляются небольшие гипоинтенсивные субкортикальные инфаркты, а в T<sub>2</sub>-режиме — зоны гиперинтенсивности в субкортикальном белом веществе и базальных ганглиях. Причем изменения в T<sub>2</sub>-режиме у более молодых больных носят мелкоочаговый характер, а у более пожилых пациентов также выявляются диффузные изменения белого вещества различной степени выраженности, включая подкорковые U-образные волокна [1]. Следует заметить, что каких-либо существенных изменений у пациентов с ЦАДАСИЛ, по данным доплерографии, ЭхоКГ или ангиографии, не выявляют [1].

Полное соответствие между нейровизуализационной картиной и клиникой наблюдается не всегда. Выявление выраженной церебральной атрофии у больных с клинической картиной СД в отсутствие четкой связи с выраженностью изменений сердечно-сосудистой системы указывает на возможность параллельно протекающих дегенеративно-атрофических процессов в головном мозге и изменений, обусловленных хронической дисциркуляцией. То же обстоятельство требует максимально четкой аргументации патогенетически значимой сосудистой патологии при диагностике СД у лиц пожилого возраста. Гипердиагностика этого заболевания отчасти обусловлена неверной трактовкой результатов нейровизуализационных методов исследования, когда выявление ишемических очагов при КТ и МРТ однозначно трактуется как проявление СД без учета клинической картины. Поэтому само по себе наличие очага на томограмме не может служить достаточным основанием для диагностики этого заболевания.

### Смешанная деменция

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что сосудистые изменения (в частности, так называемые тихие церебральные инфаркты и незавершенная ишемия белого вещества головного мозга) могут лежать в основе возникновения деменции первично-дегенеративного генеза. По данным аутопсии церебральные сосудистые изменения выявляют у 78% пожилых пациентов [7]. Наличие у больных пожилого и старческого возраста цереброваскулярной недостаточности, особенно связанной с патологией мелких церебральных сосудов, приводит к клинической реализации минимальных/умеренных альцгеймеровских изменений, которые в других условиях не проявились бы деменцией [14, 18, 20]. Подобное сочетание возрастных, альцгеймеровских и сосудистых изменений клинически реализуется в виде деменции по достижении определенного порога. Хотя этот порог до настоящего времени остается гипотетическим, возможно, что в данном случае возникновение выраженного

когнитивного дефекта определяется превышением так называемого церебрального резерва.

С патоморфологической точки зрения большая роль при смешанной деменции отводится патологии белого вещества полушарий головного мозга, которая отмечается как при СД, так и при БА. В связи с этим высказывается предположение, что смешанная деменция является одной из наиболее частых причин КН в популяции и составляет более 50% всех случаев деменции [7].

Сосудистые изменения по данным аутопсии выявляются более чем в трети случаев БА. Возможно, что артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста способствует образованию столь характерных для БА нейрофибрилярных клубочков и сенильных бляшек. Высказывается предположение, подтвержденное экспериментальными данными, что изменения мозгового кровотока могут предшествовать отложению β-амилоида [15]. На фоне церебральной ишемии могут происходить накопление β-амилоида и экспрессия гена пресенилина, увеличение содержания τ-протеина в цереброспинальной жидкости.

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с БА и сосудистыми факторами риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, кардиальная патология) имеется и более выраженный когнитивный дефект и более неблагоприятно протекает заболевание [14]. В случае возникновения инсульта или диффузных изменений белого вещества полушарий головного мозга сокращается преклинический период БА.

В связи с этим представляются весьма любопытными данные, полученные при сопоставлении результатов МРТ и однофотонной эмиссионной КТ. Так, оказалось, что у пациентов с БА и лейкоареозом отмечается выраженное снижение церебральной перфузии [23]. Причем наиболее значительные клинические нарушения были характерными для больных с выраженной гипоперфузией в лобных отделах головного мозга. Возможно, что определенную роль играют и имеющаяся у данной категории пациентов эндотелиальная дисфункция, а также изменения на уровне микроциркуляторного русла.

Нередко у больных с КН ни клинические, ни патоморфологические данные не позволяют провести четкую границу между альцгеймеровскими и сосудистыми изменениями. При этом строгие общепринятые патоморфологические критерии и сосудистой, и смешанной деменции отсутствуют. Имеются данные, свидетельствующие о том, что только флюктуирующее течение и указание в анамнезе на инсульт отличают смешанную деменцию от БА [10].

### Лечение сосудистой деменции

Основная проблема, возникающая при лечении СД, связана с неоднозначностью суждений в отношении причин возникновения этого заболевания. Раньше использовались вазодилататоры, исходя из теории «атеросклеротической деменции», которая связывала возникновение мнестико-интеллектуальных нарушений с атеросклеротическим поражением сосудов. После разработки концепции «мультиинфарктной деменции» стала

применяться терапия, направленная на уменьшение риска развития церебральных инфарктов с учетом их причин — поражения магистральных артерий и кардиальной патологии. В настоящее время считается, что к пациентам с СД необходим дифференцированный подход, что определяется гетерогенностью патологического процесса.

Основными принципами терапии являются: предотвращение возникновения или прогрессирования сосудистого патологического процесса, улучшение когнитивных функций и общетерапевтические меры. Вследствие наличия массы патогенетических механизмов не существует единого и стандартизированного метода лечения данной категории больных. В любом случае профилактика развития и прогрессирования СД должна учитывать этиологические механизмы ее возникновения, так как будет различаться у больных с поражением мелких сосудов, окклюзирующим поражением магистральных артерий головы или эмболией кардиогенного генеза.

Целью лечения являются коррекция имеющихся сосудистых факторов риска и профилактика острых нарушений мозгового кровообращения, улучшение мозгового кровотока и метаболизма, а также компенсация нередко отмечающихся, особенно у пожилых больных, сопутствующих соматических заболеваний.

Поскольку одной из причин СД, связанной с преимущественным поражением мелких церебральных сосудов, является артериальная гипертензия, важная роль придается нормализации повышенного артериального давления. Для профилактики инсультов используются дезагреганты (аспирин, дипиридамо́л, пентоксифиллин), по показаниям (при наличии соответствующих кардиальных нарушений) — антикоагулянты (варфарин). Следует заметить, что риск развития повторного инсульта существенно выше у лиц, у которых деменция развивается в первые 3 мес после инсульта [13]. Наличие стенозирующего поражения магистральных артерий головного мозга может служить основанием для рассмотрения вопроса о необходимости оперативного лечения. В отсутствие видимого клинического эффекта аспирина (возникновение острого нарушения мозгового кровообращения у больных на фоне его приема) показано назначение тиклопидина или клопидогрела.

Наличие повышенного уровня липидов в крови является показанием к назначению соответствующих препаратов, обладающих гиполипидемическим действием (ловастатин, препараты никотиновой кислоты и др.).

Ведение пациентов с СД васкулитами осуществляется совместно со специалистами соответствующего профиля.

С целью улучшения мозгового кровотока и метаболизма применяются препараты различных групп. Среди вазоактивных препаратов используются производные спорыньи (ницерголин), барвинка (винкамин, винпоцетин), гинкго билоба, препараты других групп (циннаризин, пентоксифиллин, нимодипин, препараты никотиновой кислоты).

В качестве метаболических средств используются ноотропные препараты — пирацетам, пиритинол, холина альфосцерат. Всем ноотропным препаратам свойственны низкая токсичность и отсутствие выраженных побочных эффектов.

В настоящее время получены данные, свидетельствующие об эффективности антагониста NMDA-рецепторов мемантина при СД. Важно заметить, что мемантин не только уменьшает выраженность когнитивного дефекта, но, вероятно, и способен замедлить прогрессирование КН, либо воздействуя на патогенетические механизмы сосудистого поражения головного мозга, либо влияя на сопутствующую СД БА, полностью исключить которую в практической деятельности и даже при проведении специальных исследований крайне сложно.

У пациентов с СД, как и у всех дементных больных, имеется ряд нарушений, по поводу которых должна проводиться симптоматическая терапия: эпизоды возбуждения, бессонницы, ночной спутанности, тревога и депрессия. Реакция на лечение должна тщательно оцениваться у каждого больного с учетом относительно частого возникновения парадоксальных реакций и побочных эффектов терапии. Периодически следует пересматривать лечение, избегая длительный и без должных оснований прием препаратов. Прогрессирование заболевания, в том числе обусловленное повторными инсультами, может привести к полной зависимости больных (обездвиженность, необходимость постоянной катетеризации мочевого пузыря, зондовое питание). При этом большое значение имеет предотвращение мочевой инфекции, аспирации, респираторных инфекций. Необходимы также специфические реабилитационные мероприятия — лечение положением для предотвращения контрактур и трофических язв, адекватные гигиенические меры.

*Список литературы находится в редакции.  
Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована  
в журнале «Фарматека», 2010, № 7, с. 13-18.*

# Периферические вазодилататоры при сердечной недостаточности

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 8 (37), 2010.

## Клинический опыт применения антагонистов кальция при СН

### Блокаторы медленных кальциевых каналов первой генерации

**Нифедипин.** Первоначальные данные ряда исследований [111, 112] продемонстрировали улучшение гемодинамики после однократного приема нифедипина, назначаемого перорально или сублингвально у больных с острой СН или ХСН. Гемодинамические изменения включали снижение ОПСС и среднего АД и увеличение СВ и ударного объема. Отсутствие изменений давления наполнения в ПЖ и ЛЖ, выявленное в большинстве исследований [113], позволило верифицировать преобладающее влияние препарата на артериолы и незначительный эффект на вены. Однако дальнейшая оценка на больших группах пациентов [113, 114] позволила установить, что нифедипин также ассоциировался с кардиодепрессивным эффектом.

Сравнение нифедипина с нитропруссидом [115] продемонстрировало меньшее увеличение СВ и большее снижение системного АД в группе нифедипина, несмотря на аналогичное снижение ОПСС. Эти изменения гемодинамики были связаны с уменьшением скорости нарастания давления в полости ЛЖ в начале систолы (dP/dT) [116]. Кроме того, при сравнении эффектов гидралазина и нифедипина у больных с ХСН [117] отмечено подобное уменьшение ОПСС при значительно меньшем увеличении ударного объема, СВ и ударного индекса ЛЖ на фоне нифедипина, подтверждающее клиническую значимость отрицательного инотропного эффекта последнего. Дальнейшее изучение нифедипина в двух больших группах пациентов [114, 118] продемонстрировало, что у 20% больных наблюдалось ухудшение гемодинамических показателей и клинического состояния после однократного приема препарата в дозировке 20-50 мг. Кроме того, была обнаружена сильная корреляция между острым неблагоприятным гемодинамическим ответом на нифедипин и долгосрочной летальностью, поддерживавшая гипотезу о том, что ухудшение гемодинамики после приема нифедипина происходило у пациентов с тяжелой СН [118]. В результате анализа нейрогуморального ответа после однократного приема нифедипина у пациентов с ХСН [119, 120] установлено существенную активацию ренин-ангиотензиновой системы без изменения

альдостерона, что, по-видимому, было обусловлено ингибированием кальций-опосредованной секреции альдостерона в *macula densa*.

Долговременный эффект нифедипина у пациентов с СН и систолической дисфункцией ЛЖ проанализирован в двух рандомизированных исследованиях. В первом [121] отмечено симптоматическое и функциональное улучшение, а также повышение толерантности к физической нагрузке на фоне приема каптоприла, в отличие от нифедипина. Во втором исследовании, проведенном Elkaum и соавт. [122], установлено, что значительно большая частота ухудшения течения ХСН, требующая увеличения дозы мочегонных средств, госпитализации или обоих показателей у пациентов, получавших либо монотерапию нифедипином, либо в комбинации с изосорбида динитратом в сравнении с монотерапией.

В целом, несмотря на выраженный вазодилатирующий эффект, в многочисленных исследованиях продемонстрировано неблагоприятное влияние нифедипина на показатели гемодинамики и клиническое состояние больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ.

**Дилтиазем.** Неблагоприятные результаты, полученные при лечении нифедипином больных с ХСН, стимулировали изучение другого антагониста кальция первой генерации дилтиазема, для которого свойственен меньший кардиодепрессивный эффект [123]. Гемодинамическая оценка данного препарата у больных с тяжелой ХСН [124, 125] показала отсутствие изменений или улучшения параметров гемодинамики без динамики активности ренина и катехоламинов в плазме крови [125]. Кроме того, показана безопасность и эффективность использования внутривенной формы дилтиазема для контроля ЧСС у пациентов с фибрилляцией предсердий и систолической дисфункцией ЛЖ [126]. Тем не менее, редко наблюдалось ухудшение показателей гемодинамики у некоторых пациентов, получавших перорально дилтиазем [125], являющееся первым признаком потенциальной опасности этого препарата.

Результаты исследований по длительному применению дилтиазема у больных с ХСН противоречивы. Так, Figulla и соавт. [126] отметили под влиянием дилтиазема улучшение сердечной функции, переносимости физической нагрузки и субъективного статуса без неблагоприятных эффектов на выживаемость у больных с дилатационной



кардиомиопатией (ДКМП). Однако в большом многоцентровом испытании [127] с участием пациентов, перенесших ИМ, продемонстрирована связь между приемом дилтиазема и увеличением числа сердечно-сосудистых событий у больных с легочным застоем на рентгенограмме грудной клетки, переднебоковым ИМ с Q-зубцом или со сниженной ФВ ЛЖ (< 40%) по данным радионуклидного исследования. Вместе с тем, у 1 909 пациентов без признаков застоя в легких терапия дилтиаземом сопровождалась снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений. Дальнейший анализ течения ХСН в данном исследовании [128] показал, что у пациентов с признаками легочного застоя, переднебоковым ИМ с Q-зубцом или снижением ФВ ЛЖ (< 40%) в исходных условиях более вероятно развивается ХСН при последующем наблюдении. Это исследование убедительно продемонстрировало опасность длительной терапии дилтиаземом у больных с систолической дисфункцией ЛЖ, обусловленной ИБС и ИМ.

**Верапамил.** Опыт, связанный с использованием верапамила при СН, был ограничен вследствие известного отрицательного инотропного эффекта препарата. В небольшом исследовании Ferlinz и Gallo [129] установлено ухудшение симптоматики у 4 из 10 пациентов с ХСН, длительно принимающих верапамил, несмотря на улучшение показателей гемодинамики в острой пробе. В датском исследовании [130], изучавшем влияние верапамила на частоту смерти или повторного инфаркта у пациентов, перенесших острый ИМ, установлено значительное снижение смертности и сердечно-сосудистых событий у больных без (но не при наличии) признаков ХСН. Из исследования были исключены 13% больных с ХСН, неконтролируемой приемом фуросемида. Хотя авторы пришли к выводу, что, в отличие от дилтиазема, верапамил не оказывал неблагоприятного влияния у больных с ХСН, нельзя исключать, что благоприятное действие верапамила, наблюдаемое у больных без ХСН, компенсировало негативное воздействие препарата у лиц с ХСН.

#### **Блокаторы медленных кальциевых каналов второго поколения**

**Нисолдипин.** В небольших исследованиях [131], включавших пациентов с симптомами ХСН, показано, что прием нисолдипина сопровождался снижением ОПСС и среднего системного АД, увеличением ударного объема и ФВ ЛЖ в покое и при нагрузке, а также снижением давления наполнения ЛЖ во время физической нагрузки. При этом не выявлено изменений содержания норадреналина и ренина в плазме крови. Несмотря на улучшение показателей гемодинамики [131], не отмечено влияния на продолжительность физической нагрузки в острой пробе и при длительном приеме нисолдипина [132]. При продолжительной терапии (2 месяца) нисолдипином у больных с ХСН отмечено, что 70% пациентов были госпитализированы вследствие ухудшения течения ХСН, несмотря на первоначальные улучшения показателей гемодинамики.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о выраженном сосудорасширяющем эффекте нисолдипина у больных с ХСН, приводящим у ряда пациентов

к снижению посленагрузки на ЛЖ и увеличению СВ и ФВ ЛЖ. Однако эти изменения не влияли или незначительно улучшали толерантность к физической нагрузке. Несмотря на улучшение показателей гемодинамики в острой пробе, может произойти ухудшение клинического состояния, что указывает на потенциальный риск, связанный с длительным применением нисолдипина у больных с ХСН.

**Никардипин.** Оценка влияния никардипина в небольших группах больных с ХСН показала благоприятные эффекты препарата как в острой пробе, так и при кратковременной терапии [133, 134]. Так, наблюдалось уменьшение ОПСС и давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), увеличение сердечного индекса в покое и при нагрузке, а также улучшение ФВ ЛЖ. В исследовании Gheorghide и соавт. [135] проведено изучение долговременных эффектов никардипина (в дозе 20–30 мг каждые 8 часов) у больных с ХСН. Период наблюдения составил 4 месяца. Установлено ухудшение клинического состояния у 60% в сравнении с 20% пациентами, принимавших плацебо ( $p = 0,06$ ).

В целом, несмотря на благоприятное влияние никардипина на гемодинамический профиль и систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, длительный прием препарата может привести к значительному ухудшению клинического состояния пациентов с ХСН.

**Фелодипин.** Установлено, что фелодипину свойственен незначительный отрицательный инотропный эффект и высокая селективность к гладкой мускулатуре [136]. Кратковременный прием фелодипина у больных с ХСН [137] приводил к снижению ОПСС и АД, а также повышению давления наполнения ЛЖ и увеличению СВ. В исследованиях [138, 139] по изучению эффектов долговременной терапии фелодипином у пациентов с ХСН также продемонстрировано благоприятное влияние на показатели гемодинамики в состоянии покоя и при физической нагрузке.

Наибольший опыт применения фелодипина у больных с ХСН II и III ФК по NYHA с ФВ ЛЖ < 45% получен в исследовании V-HeFT III [140], включающее 450 пациентов мужского пола с ХСН и сниженной толерантностью к физической нагрузке через одышку и усталость, получавших оптимальную терапию (мочегонные средства и эналаприл), рандомизированных на дополнительный прием фелодипина (5 мг/сут) или плацебо. Период наблюдения составил 18 месяцев. Не отмечено различий между фелодипином и плацебо по влиянию на смертность как у больных с ИБС, так и без. На 3-й месяц лечения фелодипином наблюдалось достоверное повышение ФВ ЛЖ (на 2,1% в сравнении с 0,1% на фоне плацебо,  $p = 0,001$ ) и снижение уровня предсердного натрийуретического пептида ( $p = 0,01$ ) без улучшения переносимости физических нагрузок по данным величины максимальной нагрузки. При этом в группе плацебо плазменный уровень предсердного натрийуретического пептида увеличивался. Содержание норадреналина в плазме крови, увеличенное до начала лечения, возросло аналогично как на фоне терапии фелодипином, так и плацебо. Через 27 месяцев в группе активной терапии было зафиксировано повышение толерантности к физической нагрузке по сравнению с плацебо. Таким

образом, в исследовании V-HeFT III, включавшем пациентов с ХСН, установлено, что прием фелодипина в комбинации с иАПФ и диуретиками оказывает стойкое положительное влияние на содержание предсердного натрийуретического пептида в плазме крови, что, по-видимому, является результатом его гемодинамического эффекта, но не влияет на смертность и толерантность к физической нагрузке. Вместе с тем, какие-либо выводы с позиций исследования V-HeFT III о влиянии фелодипина на смертность у больных с ХСН ограничиваются небольшой выборкой пациентов.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о благоприятном гемодинамическом эффекте фелодипина у больных с ХСН. Тем не менее, отсутствуют доказательства того, что изменения гемодинамики могут привести к клиническому улучшению и снижению смертности.

**Амлодипин.** Влияние амлодипина на клинические исходы при ХСН изучены в двух исследованиях PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) [141, 142]. В первом [141] приняли участие 1 153 больных с тяжелой ХСН III и IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ < 30%. Все больные до рандомизации получали сердечные гликозиды (99%), диуретики (100%) и иАПФ (99%). После рандомизации больные в течение 6-33-х месяцев (в среднем 14,5 месяцев) дополнительно принимали либо амлодипин (5-10 мг/сут), либо плацебо. Исследование по дизайну было проспективным, предназначенным для отдельной оценки эффектов терапии у пациентов с ишемической и неишемической КМП. У 732 больных была диагностирована ишемическая КМП и у 421 – неишемическая ДКМП. Общая смертность была достоверно ниже (в среднем на 16%) в группе больных, леченных амлодипином, чем в контрольной группе. При анализе эффективности амлодипина в зависимости от этиологии ХСН обнаружено, что у больных с ДКМП добавление амлодипина приводит к снижению смертности в среднем на 46% (95% доверительный интервал [ДИ] 21-63%,  $p < 0,001$ ). Интересно, что терапия амлодипином сопровождалась снижением риска внезапной смерти у больных с ХСН, обусловленной ДКМП (на 44%;  $p = 0,05$ ). Общее число случаев внезапной смерти и эпизодов желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков под влиянием амлодипина уменьшилось на 51% ( $p < 0,01$ ). С другой стороны, амлодипин не улучшал выживаемость и не снижал риск внезапной смерти у больных с ХСН, вызванной ИБС.

Основной целью многоцентрового исследования PRAISE II [142] являлось изучение влияния амлодипина на выживаемость у больных с ХСН, обусловленной ДКМП. Исследование включало 1 652 больных с ХСН III и IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ < 30%. Лечение проводилось на фоне базисной терапии, включавшей мочегонные средства, иАПФ и дигоксин. Пациенты, получавшие другие антагонисты кальция,  $\beta$ -блокаторы, кардиодепрессанты или антиаритмические препараты, из исследования исключались. Смертность от всех причин составила 32% в группе плацебо и 34% – в группе амлодипина ( $p = 0,32$ ) и, аналогично, не отмечено изменений в частоте кардиальной смертности. Таким образом, добавление амлодипина к стандартной терапии не привело

к существенному улучшению отдаленного прогноза у больных с тяжелой ХСН, вызванной ДКМП.

Анализ объединенной популяции пациентов, включенных в исследования PRAISE I и II, показал, что смертность от всех причин составила 34% в группе плацебо и 33% – в группе амлодипина (отношение риска 0,98 при 95% ДИ 0,87-1,12,  $p = 0,81$ ). Таким образом, исследование PRAISE II не подтвердило результаты исследования PRAISE I, но позволило установить, что длительный прием амлодипина (дополнительно к стандартной терапии, включавшей диуретики, дигоксин и иАПФ) не ухудшает прогноз больных с тяжелой ХСН неишемического генеза.

#### Новый класс антагонистов кальция

**Мибефрадил.** Мибефрадил – единственный антагонист кальция, блокирующий кальциевые каналы L- и T-типов [10]. Каналы T-типа вносят вклад в поддержание сосудистого тонуса [143]. Экспериментально [144] установлено, что препарат не обладает значимым отрицательным инотропным эффектом. В клинических исследованиях [145] показано, что мибефрадил эффективно снижает частоту и длительность приступов безболевой ишемии миокарда. В связи с этим препарат был разрешен Food and Drug Administration (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) для лечения стенокардии. Исходя из предварительных выводов, указывающих на мощный вазодилататорный и антиишемический эффекты препарата в сочетании с отрицательным хронотропным действием при отсутствии влияния на сократимость и нейрогормональный профиль, предполагалось, что мибефрадил можно применять дополнительно к стандартной терапии СН. По этим причинам было спланировано многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование для оценки эффективности и безопасности мибефрадила при лечении ХСН MACH-1 (Mortality Assessment of Congestive Heart Failure) [145]. В исследование вошел 2 591 больной с ХСН II-IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ < 35%. Почти 80% больных составили мужчины белой расы, примерно у 2/3 была ХСН II класса. После рандомизации в дополнение к стандартной терапии (с оптимальной дозировкой петлевых диуретиков и иАПФ) больные в среднем 24 месяца получали либо мибефрадил (50-100 мг/сут), либо плацебо.

Смертность в группе больных, леченных мибефрадилом, оказалась на 12% выше, чем в группе плацебо, однако различия не достигли статистически значимой величины. Вместе с тем, при назначении мибефрадила отмечено достоверное увеличение смертности у женщин, больных с мерцанием предсердий и пациентов, получавших антиаритмические препараты, которые могут вызывать развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes). Следовательно, мибефрадил не улучшает выживаемость у больных с ХСН, взятых в целом, однако он может увеличивать смертность у отдельных категорий пациентов.

Мибефрадил при комбинировании с другими лекарственными средствами, часто используемыми в клинической практике, может вызывать потенциально летальные

осложнения, в связи с чем завод-изготовитель добровольно отозвал препарат с рынка.

Таким образом, в настоящее время нет убедительных доказательств того, что добавление какого-либо препарата из класса антагонистов кальция приводит к улучшению выживаемости у больных с тяжелой ХСН, получающих стандартную «тройную» терапию.

### Рекомендации по применению блокаторов медленных кальциевых каналов при ХСН

В настоящее время блокаторы кальциевых каналов не показаны для рутинного лечения СН у больных с имеющимися или предшествующими симптомами СН и сниженной ФВ ЛЖ (класс I уровень доказанности A) [146, 147]. Их прямой отрицательный инотропный эффект в сочетании со способностью активировать нейрогуморальные системы может приводить к ухудшению клинической симптоматики. В целевых группах пациентов с СН, таких как больные с сопутствующей упорной стенокардией, стойкой артериальной гипертензией, выраженной клапанной регургитацией и высокой легочной гипертензией [107], у которых возможно рассмотреть назначение блокаторов кальциевых каналов с нейтральным эффектом (фелодипин и амлодипин), но их следует применять в дополнение к стандартной терапии СН, что позволяет нивелировать негативные эффекты, связанные с гиперактивацией нейрогормонов и задержкой жидкости.

### Несиритид

**Фармакокинетика и элиминация.** Несиритид (Nesiritide) представляет собой стерильный, очищенный препарат человеческого натрийуретического пептида В-типа (BNP) [148]. Он продуцируется *Escherichia coli* при использовании рекомбинантной ДНК-технологии и имеет такую же последовательность (32 аминокислоты), как и эндогенный мозговой натрийуретический пептид, секретруемый кардиомиоцитами желудочков сердца [10]. Средний период полувыведения несиритида у больных с СН составляет около 18 минут [149]. При стабильном режиме инфузии препарата в дозировке 0,01-0,03 мкг/кг/мин плазменные уровни эндогенного мозгового натрийуретического пептида повышаются примерно в 3-6 раз от исходных значений.

Элиминация человеческого мозгового натрийуретического пептида из кровотока происходит с помощью трех независимых механизмов, находящихся в следующем порядке убывания значимости [150]:

- посредством связывания с рецепторами натрийуретического пептида (рецепторы С) на поверхности клеток с последующей клеточной интернализацией и лизосомальным протеолизом;
- протеолитического распада под влиянием нейтральных эндопептидаз, расположенных в клетках почечных канальцев и клетках сосудов;
- почечного клиренса несиритида.

Последняя пропорциональна массе тела и поддерживает скорректированную по весу дозировку препарата. Клиренс существенно не зависит от возраста, пола, расы, исходной эндогенной концентрации мозгового натрийуретического пептида, степени тяжести СН или

сопутствующей терапии иАПФ. Хотя элиминация несиритида частично осуществляется почками, клинические данные не подтверждают необходимость коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью.

**Обоснование к клиническому применению.** До получения разрешения на клиническое применение несиритид изучался в 10 клинических исследованиях [151], которые включали почти 1 тыс. пациентов, большинство из которых были с ХСН III и IV ФК по NYHA. Средний возраст исследуемых популяции составил 60 лет, из них 56% – женщины. Пять исследований были рандомизированными многоцентровыми активно контролируруемыми или плацебо, в которых 772 пациента с ХСН в стадии декомпенсации получали непрерывную инфузию несиритида в дозе 0,01-0,03 мкг/кг/мин. Лекарственными средствами сравнения в активно контролируемых исследованиях были вначале добутамин и нитроглицерин [152,153]. Большинство пациентов (70%) получили инфузии несиритида, по крайней мере, в течение 24 часов, 48% – от 24 до 48 часов, 22% – более 48 часов. В контролируемых исследованиях несиритид использовался либо самостоятельно, либо в комбинации с диуретиками, дигоксинном, пероральным приемом иАПФ, антикоагулянтами, оральной формой нитратов, статинами, III классом антиаритмических средств,  $\beta$ -блокаторами, блокаторами кальциевых каналов, антагонистами  $AT_1$ -ангиотензивных рецепторов, допамином [3, 4]. Несиритид исследован в широкой популяции пациентов, в том числе у лиц пожилого возраста, женщин, афроамериканцев, а также с анамнезом различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, ИМ, фибрилляцию/трепетание предсердий, эпизодами желудочковой тахикардии, с диастолической дисфункцией ЛЖ и острым коронарным синдромом [153].

**Гемодинамические эффекты.** Благодаря исследованию VMAC (Vasodilation in the Management of Acute CHF) [153] получены данные о гемодинамических эффектах и рекомендуемые в настоящее время дозировки несиритида. Это было многоцентровое двойное слепое исследование, включавшее 489 больных с ХСН в стадии декомпенсации, в котором сравнивали клиническую эффективность несиритида с внутривенной инфузией нитроглицерина. Пациентов рандомизировали на внутривенное введение несиритида (в начале в виде болюса 2 мкг/кг с последующим непрерывным введением 0,01 мкг/кг/мин) или нитроглицерина в дозе, определяемой исследователями исследования. Лечение проводилось на фоне стандартной терапии. У 246 пациентов проведен неинвазивный и инвазивный мониторинг параметров гемодинамики. Продемонстрировано, что среднее систолическое АД во всех группах составляло  $121 \pm 22$  мм рт. ст., а среднее давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) –  $28 \pm 6$  мм рт. ст.

Введение несиритида приводило к значительному снижению ДЗЛК, отмеченное в первые 15 минут и с сохранением эффекта в течение 1 часа. Причем этот показатель изменялся более значительно на фоне инфузии несиритида, чем в группе нитроглицерина. Применение несиритида также ассоциировалось со значительным снижением давления в правом предсердии и ОПСС.

В первые 15 минут от начала введения несиритида систолическое АД уменьшалось на  $4 \pm 11$  мм рт. ст. (3%) и было сопоставимо с эффектом нитроглицерина (уменьшение на  $3 \pm 11$  мм рт. ст.). Однако через 1 час терапии отмечено большее снижение этого показателя в группе несиритида, чем в группе нитроглицерина. Установлено значительное снижение легочного сосудистого сопротивления и увеличение СВ на фоне терапии несиритидом. Через 24 часа лечения несиритидом наблюдалось значительно более выраженное уменьшение ДЗЛК, чем в группе нитроглицерина, без признаков ослабления эффекта [153, 154]. Через 36 и 48 часов введения несиритида ДЗЛК продолжало оставаться значительно меньшим, чем на фоне инфузии нитроглицерина [155].

**Влияние на гемодинамику коронарных артерий.** При внутривенном введении несиритида в стандартной дозе 10 пациентам, которым проведена катетеризация сердца, установлено снижение давления в правом предсердии, ДЗЛА и среднего АД на 52%, 19% и 11% соответственно. Наблюдалось увеличение коронарного кровотока на 35% ( $p = 0,007$ ), тогда как сопротивление коронарных артерий уменьшалось на 23% ( $p = 0,036$ ), потребление миокардом кислорода снижалось на 8% ( $p = 0,045$ ) [156]. Таким образом, в исследовании установлено, что несиритид оказывал сосудорасширяющее действие на коронарные артерии; несмотря на снижение перфузионного давления, коронарный кровоток возрастал, сопротивление коронарных артерий уменьшалось, а потребление миокардом кислорода снижалось.

**Тахифилаксия.** Тахифилаксия, которая приводит к быстрому и значительному ослаблению гемодинамических эффектов, описанная на фоне непрерывной инфузии нитроглицерина, и ограничивает его применение при лечении пациентов с острой декомпенсированной СН (ОДСН) [154]. В исследовании Mills и соавт. [157] гемодинамические эффекты несиритида, установленные через 1 час от начала инфузии, не изменялись в течение дальнейшей 24-часовой инфузии. Аналогично в исследовании VMAC [153] гемодинамические эффекты несиритида сохранялись в течение 24-часового периода наблюдения. Эти данные подтверждают, что, в отличие от нитроглицерина, непрерывная инфузия несиритида не вызывает развития толерантности к препарату.

**Влияние на клинический статус.** Влияние несиритида на клинические симптомы СН изучены в сравнении с плацебо и стандартной терапией, включавшей внутривенное введение вазоактивных препаратов, таких как нитроглицерин, добутамин и милринон. В двойном слепом исследовании [155], включавшем 127 пациентов с СН III и IV ФК по NYHA, инфузия несиритида в течение 6 часов приводила к существенному улучшению гемодинамических показателей по сравнению с плацебо, что ассоциировалось со значительным улучшением симптомов СН, включая одышку и усталость. В другом исследовании [158] сравнивали влияние несиритида со стандартной терапией у пациентов, госпитализированных в стационар в связи с ХСН в стадии декомпенсации. В этом исследовании 57% пациентам, рандомизированных на стандартное лечение, получали добутамин, 19% – милринон, 18% – нитроглицерин и 6% – допамин. Применение несиритида ассоциировалось с улучшением

симптомов СН в течение первых 6 часов у большинства пациентов, а частота улучшения была аналогичной при стандартной терапии. В исследовании VMAC проведено сравнение эффектов несиритида с плацебо или внутривенной инфузией нитроглицерина при добавлении к базисной терапии СН. Через 3 часа терапии выраженность одышки у пациентов была значительно меньшей в группе несиритида по сравнению с плацебо ( $p < 0,034$ ), тогда как в группе нитроглицерина этот показатель достоверно не изменялся ( $p = 0,191$ ) по сравнению с плацебо.

**Нейрогуморальные эффекты.** В эксперименте на модели животных с ХСН установлено, что секреция предсердного натрийуретического пептида ингибирует образование катехоламинов, ангиотензина II, альдостерона и эндотелина-1, а инфузия антагонистов А- и В-рецепторов натрийуретических пептидов приводит к значительному увеличению содержания указанных гормонов в крови [159]. В исследовании Colucci и соавт. [155] показано, что введение несиритида в дозе 0,015 и 0,03 мкг/кг/мин ассоциировалось со значительным снижением содержания альдостерона в плазме крови по сравнению с плацебо.

В исследовании Burger и соавт. [160] проведено сравнение нейрогормонального ответа несиритида с добутамином у 82 пациентов с ХСН в стадии декомпенсации. Продемонстрировано значительное снижение содержания эндотелина-1 в плазме крови во время инфузии несиритида и существенное возрастание этого показателя при введении добутамина. Не отмечено существенной динамики содержания норадреналина, фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-6 в плазме крови.

**Влияние на диурез.** Данные о влиянии несиритида на диурез противоречивы. Так, в работе Colucci и соавт. [155] пациентов, не получавшие внутривенно мочегонные средства в течение 4 часов до включения в исследование, рандомизировали на введение плацебо (42 пациента), несиритида в двух дозировках: 0,015 мкг/кг/мин (43 пациента) и 0,03 мкг/кг/мин (42 больных). Оценку диуреза проводили в исходных условиях и через 6 часов от начала инфузии. Средний диурез через 6 часов составил 560 мл и 659 мл соответственно в группах, получавших несиритид в указанных дозах и 380 мл в группе плацебо ( $p = 0,004$ ).

В другом сравнительном исследовании [161] пациентов рандомизировали на стандартную терапию (включая другие вазоактивные лекарственные препараты) или несиритид, вводимый в виде болюса в дозе 0,3 или 0,6 мкг/кг с последующей инфузией 0,015 или 0,03 мг/кг/мин, внутривенное введение мочегонных средств разрешалось добавлять в любое время. Внутривенное введение диуретиков требовалось значительно меньшему количеству пациентов в группе несиритида (84 и 74% соответственно), чем в группе стандартного лечения (96%,  $p < 0,001$  для обеих дозировок). Имеются данные о 10 больных, которым проведена трансплантация сердца, со средним уровнем креатинина сыворотки крови 2,82 мг/дл, ДЗЛК  $> 22$  мм рт. ст. и рефрактерных к стандартной медикаментозной терапии. Добавление несиритида в стандартной дозе приводило к значительному благоприятному гемодинамическому

эффекту с увеличением суточного диуреза с  $1625 \pm 318$  мл до  $4641 \pm 692$  мл ( $p < 0,001$ ).

С другой стороны, в исследовании Wang и соавт. [162] не отмечено влияния несиритида, назначаемого дополнительно к мочегонным средствам, на диурез у 15 пациентов с СН и увеличенным уровнем креатинина в сыворотке крови. Полученные результаты, по-видимому, указывают на различный эффект несиритида на диурез, зависящий от популяции пациентов и степени перегрузки объемом.

**Влияние на функцию почек.** Данные метаанализа 5 рандомизированных клинических исследований [163], сравнивавших несиритид либо с плацебо, либо активным контролем, подтверждают увеличение риска ухудшения функции почек у пациентов с ОДСН, леченных несиритидом. Валидность этих выводов была сомнительной, поскольку дизайн исследований не предусматривал оценку функции почек, информация о сопутствующей терапии недоступна, а данных о функции почек недостаточно. В последующих исследованиях [164] подтвержден дозозависимый эффект несиритида на уровень креатинина сыворотки крови при отсутствии существенной динамики в стандартной дозе препарата. Выявлено сильную корреляцию между увеличением уровня креатинина в сыворотке крови при введении несиритида и сопутствующим применением больших доз мочегонных средств [165]. Кроме того, не отмечено корреляционной связи между увеличением уровня креатинина в сыворотке крови ( $> 0,5$  мг/дл) на фоне терапии несиритидом и 30-дневной летальностью [166]. Вместе с тем, для более полного понимания эффекта несиритида на функцию почек у пациентов с ОДСН и ее клинических последствий необходимо проведение больших проспективных исследований.

**Безопасность.** Самым частым побочным эффектом, связанным с применением несиритида в рекомендуемых дозах, использованных в исследовании VMAC (болюс 2 мкг/кг/мин с последующей инфузией 0,01 мкг/кг/мин у большинства больных) [153], была головная боль, отмеченная у 8% больных. Однако этот неблагоприятный эффект наблюдался значительно реже у пациентов, получавших несиритид, чем при инфузии нитроглицерина (20%,  $p < 0,001$ ). Симптоматическая гипотония отмечена у 4% пациентов, получавших несиритид, по сравнению с 5% в группе нитроглицерина. В другом исследовании [155] у больных ХСН в стадии декомпенсации отмечено дозозависимое снижение АД; случаи симптоматической гипотонии зарегистрированы у 11% пациентов в группе меньшей дозировки несиритида (0,015 мкг/кг/мин) и у 17% при повышении дозы препарата (0,03 мкг/кг/мин).

В исследовании VMAC [154] эпизоды симптоматической гипотонии в первые 24 часа лечения несиритидом сохранялись дольше, чем при лечении нитроглицерином (2,2 часа в группе несиритида и 0,7 часа в группе нитроглицерина). Предполагается, что это обстоятельство связано с большим периодом полувыведения несиритида. При этом ни в одном из этих случаев не отмечено негативных последствий терапии. Большинство эпизодов гипотонии были расценены как легкой и умеренной степени, и только по одному случаю в каждой лечебной группе

наблюдалась выраженная степень снижения АД. В большинстве случаев состояние улучшалось после уменьшения дозировки или отмены препарата, или внутривенного введения жидкости (в объеме до 250 мл). Потенциально частота гипотонии может увеличиваться при комбинации несиритида с другими вазодилататорами. В исследовании VMAC частота симптоматической гипотонии в первые 24 часа лечения несиритидом у больных, получавших одновременно *per os* иАПФ, составила 6% по сравнению с 1% у пациентов, не получавших препараты этого класса [154]. Аналогичные данные получены у пациентов, получавших нитроглицерин в комбинации с иАПФ.

**Частота сердечных сокращений и аритмии.** Влияние несиритида на ЧСС и желудочковых аритмий по сравнению с добутамином изучено в исследовании PRECEDENT (Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Natrecor Therapy) [152]. В исследование вошли 246 пациентов с СН III и IV класса по NYHA, из них у 51% была ишемическая КМП. Пациентов рандомизировали либо на инфузию несиритида в одной из двух дозировок (0,015 мкг/кг/мин или 0,03 мкг/кг/мин), либо на введение добутамина (в минимальной дозе 5 мкг/кг/мин). Эффект терапии оценивался с помощью суточного мониторирования электрокардиограммы, проводимого в период 24-часовой инфузии препарата и сравнивался с записями за аналогичный период времени до начала лечения. В отличие от группы добутамина, где наблюдалось значительное увеличение ЧСС и проаритмогенный эффект, несиритид в меньшей дозе не влиял на ЧСС, но значительно снижал количество эпизодов желудочковой тахикардии. Более высокая доза несиритида не оказывала существенного влияния ни на ЧСС, ни на количество желудочковых экстрасистол. Кроме того, в исследовании проаритмогенный эффект отмечен у добутамина и не зарегистрирован при введении несиритида.

**Влияние на клинические исходы.** Для сравнения эффектов несиритида и добутамина у госпитализированных пациентов с ХСН в стадии декомпенсации проведен анализ подгруппы, состоящей из 261 больного объединенной популяции пациентов двух исследований [167]. Лечение добутамином проведено 58 пациентам, несиритидом – по двум схемам:

- 1) препарат вводился болюсно в дозе 0,06 мкг/кг и далее следовала инфузия препарата со скоростью 0,030 мкг/кг/мин (100 пациентов);
- 2) болюс 0,03 мкг/кг с последующей скоростью введения 0,015 мкг/кг/мин (103 пациента).

В обеих лечебных группах не отмечено различий по продолжительности пребывания в стационаре, однако при лечении добутамином требовалась более длительная инфузия по сравнению с несиритидом. Средняя длительность инфузии несиритида в дозе 0,015 мкг/кг/мин составила 25 часов, в то время в дозе 0,03 мкг/кг/мин – 39 часов ( $p < 0,001$ ). Добутамин также ассоциировался с более высокой частотой повторных госпитализаций в течение 21 дня после выписки (20% [добутамин] против 8% [несиритид 0,015 мкг/кг/мин,  $p < 0,05$  по сравнению с добутамином] против 11% [несиритид 0,03 мкг/кг/мин,  $p > 0,05$ ]). Также наблюдалась тенденция к более высокой частоте повторных госпитализаций в связи с ухудшением

течения СН (13 против 4% в обеих группах несиритида,  $p = 0,081$ ). Следует отметить, что в исследовании VMAC [167] по влиянию на частоту повторных госпитализаций в течение 30 дней различий между группами несиритида и нитроглицерина не выявлено. Проведено сравнение эффектов несиритида на 6-месячную летальность с добутамином [167]. Продемонстрировано, что применение добутамина ассоциировалось с более высокой смертностью по сравнению с терапией несиритидом [167]. Причем различие по 6-месячной летальности между пациентами, получавшими добутамин и несиритид в дозе 0,015 мкг/кг/мин, было статистически значимым ( $p = 0,04$ ).

Метаанализ трех рандомизированных контролируемых исследований [168], включавших больных с ОДСН, в которых сравнивалась эффективность несиритида (485 пациентов) с другими видами терапии (377 пациентов) на 30-дневную летальность, выявил тенденцию ( $p = 0,057$ ) к росту этого показателя у больных, рандомизированных на лечение несиритидом. Однако при последующем анализе шести исследований [169] в аналогичной популяции пациентов не удалось продемонстрировать существенных различий 30-дневной и 6-месячной летальности между группой несиритида и другими видами терапии. Анализ подгруппы регистра ADHERE [170], включавшей 15 230 пациентов с ОДСН, которым вводились вазоактивные препараты, показал 41 и 53% снижение госпитальной летальности соответственно у больных, леченных

несиритидом в сравнении с комбинацией милринона с добутамином ( $p < 0,005$ ) и подобную смертность при сравнении с нитроглицерином. Вместе с тем, для формирования окончательного вывода о влиянии несиритида на кратковременную и долгосрочную смертность при ОДСН необходимо дождаться окончания проспективных клинических исследований с достаточной статистической мощностью.

Итак, внутривенная инфузия несиритида – рекомбинантной формы человеческого В-типа натрийуретического пептида – приводит к венозной и артериальной вазодилатации с умеренным диуретическим и натрийуретическим эффектом, ведущей к снижению давления окклюзии легочной артерии и уменьшению одышки при острой СН [146]. С 2009 г. в Рекомендациях по диагностике и ведению пациентов с СН ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) [147] отмечено, что пациентам с рефрактерной конечной стадией СН (стадия D) при тяжелой симптомной жидкостной перегрузке в отсутствии системной гипотонии внутривенное введение несиритида может быть полезным при добавлении к диуретическим средствам и/или у пациентов, которые не отвечают на одни только диуретики (класс IIa, уровень доказательности C).

*Список литературы находится в редакции.*

## УВАГА! ПЕРЕДПЛАТА НА 2011 РІК

Оформити передплату на наше видання можна в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я України. Медицина».

**Передплатний індекс – 94976**

Періодичність виходу – 10 разів на рік  
Вартість передплати на півроку – **125 грн**,  
на рік – **250 грн**

**Практична  
ангіологія**

Для оформлення редакційної передплати на журнал «Практична ангіологія» необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок вказану суму поштовим переказом;
- надіслати в редакцію копію квитанції, яка підтверджує факт оплати, та **ВКАЗАТИ АДРЕСУ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЖУРНАЛУ.**

**Наші реквізити:**

**ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35А, м. Київ, 04123**  
**Р/р 26003301361334 у філії «Залізничне відділення ПІБ» в м. Києві**  
**МФО 322153, код ЗКПО 30217352**  
**Тел/факс: (044) 391-31-40, 391-31-44**