

Практична ангіологія©



3MICT

ОГЛЯД

Гострі порушення мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет Н.В. Пашковська, В.М. Пашковський
Использование Трентала в лечении дисциркуляторной энцефалопатии В.В. Захаров
Современные подходы к антиангинальной терапии при ишемической болезни сердца: в фокусе сиднонимины В.В. Косарев, С.А. Бабанов
Расслоение артерий шеи: известные факторы риска
ПРАКТИКУМ
Визуализация при остром инсульте
клінічні дослідження
Стратификация рисков у пациентов с острым коронарным синдромом в условиях реальной клинической практики и совершенствование подходов к дифференцированному применению антитромботической терапии Е.А. Коваль
Вплив метаболічної терапії на функціональний стан центральної нервової системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поєднаною із хронічною ішемією мозку Т.А. Сікорська
Исходы инсультов различной этиологии у пациентов, которым проводили тромболизис
ПОРТРЕТ ПРЕПАРАТУ
Значение лизиноприла в клинической практике В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК
Рецидивирующие субарахноидальные кровотечения и поверхностный сидероз у пациента с морфологически верифицированной церебральной амилоидной ангиопатией
Тромбоз церебральных венозных синусов и венозный инфаркт: редкое первичное проявление полицитемии у курильщика

Meanumi zzypnanu ana nicepa-upacuma

Рациональная фармакотерапия 96488

http://rpht.com.ua



HEЙPO ™ NEWS

Heйpo News: психоневрология и нейропсихиатрия 96489

http://neuro.health-ua.com



http://angio.health-ua.com





Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія 94977 http://kiai.com.ua





Дитячий лікар 37812



http://mazg.com.ua



Адреса: вул. Світлицького, 35А, м. Київ, 04123 Тел.: (044) 391-31-40



Практична ангіологія

Засновник

Ігор Іванченко

Керівник проекту

Тетяна Артюніна

Видавець ТОВ «ГІРА «Здоров'я України»

Генеральний директор

Тетяна Артюніна

Медичний консультант

Валерій Кідонь

Шеф-редактор

Олена Терещенко Tereshchenko@id-zu.com

Медичний редактор

Костянтин Кремець

Літературний редактор/коректор

Наталія Сахно Світлана Кабанова

Дизайн/верстка

Віра Длужевська

Директор з маркетингу і реклами

Галина Солом'яна Solomyanaya@id-zu.com

Менеджер з реклами

Надія Павлова Pavlova@id-zu.com

Відділ передплати та розповсюдження (044) 391-31-40

Алла Парубець parubec@id-zu.com

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 10332 від 30.08.2005 р.

Підписано до друку 31.08.2011 р. Друкарня— ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим».

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3 Передплатний індекс — 94976

Тираж 10 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Статті та макети з позначкою *** публікуються на правах реклами. Відповідальність за зміст рекламних публікацій несе рекламодавець. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються. Захищено авторським правом.

Адреса редакції:

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35A, 2-й поверх

Тел./факс: (044) 391-31-40

www.angio.health-ua.com

Редакційна колегія

Беловол Александр Николаевич

Член-корреспондент НАМН Украины, д.мед.н., профессор, кафедра внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков)

Ленисюк Виталий Иванович

Д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова (г. Винница)

Дзяк Георгий Викторович

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

Долженко Марина Николаевна

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

Зербино Дмитрий Деонисович

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

Кулик Любомир Владимирович

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

Маньковский Борис Никитович

Д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (г. Киев)

Митченко Елена Ивановна

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

Мищенко Тамара Сергеевна

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

Никульников Павел Иванович

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

Панькив Владимир Иванович

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

Сиренко Юрий Николаевич

Д.мед.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.мед.н., профессор, директор Института эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко (г. Киев)

Фонякин Андрей Викторович

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

Яворская Валентина Алексеевна

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





H.В. Пашковська, В.М. Пашковський, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Гострі порушення мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет

ереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) становлять одну з найбільш важливих проблем сучасної медицини внаслідок неухильного зростання захворюваності, негативного впливу на якість життя, ранньої інвалідизації пацієнтів. В Україні зареєстровано більше 3 млн осіб із ЦВЗ, при цьому 40% з них — працездатного віку, серед яких щорічно близько 20 тис. стають інвалідами [7].

У структурі ЦВЗ найбільш тяжким вважається мозковий інсульт (MI). Незважаючи на зусилля світової наукової спільноти в боротьбі з судинною патологією, кількість гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) продовжує невпинно збільшуватися. У світі щорічно реєструється 16 млн інсультів, з якими пов'язано 10% смертей населення планети (5,7 млн осіб щороку). Це друга або третя (за даними різних країн) причина в структурі смертності населення. Соціально-економічна значущість проблеми МІ зумовлена, насамперед, значною інвалідизацією хворих, кількість яких у світі сягає понад 60 млн. За статистикою тільки 10-20% пацієнтів повертаються до праці [4]. В Україні у 2009 р. вперше захворіли на МІ 105 836 осіб, причому 35,5% з них — працездатного віку. Якщо не змінити ситуацію на краще, кожен п'ятий із жителів нашої країни помре від інсульту і ще кожен п'ятий після інсульту стане залежним від сторонньої допомоги [7].

Епідеміологія

PA05-06-11_18-27_GPMK-SD.indd 5

Загальновідомо, що особливості перебігу інсульту визначаються доінсультним (фоновим) станом мозкового метаболізму, енергетичними потребами мозку, статусом і реактивністю нейроімуноендокринної системи організму. Серед супутніх захворювань, на фоні яких розвивається ішемія головного мозку, особливе місце посідає цукровий діабет (ЦД), що останнім часом набув ознак «неінфекційної епідемії», яка охопила більше чверті мільярда жителів нашої планети. За даними експертів ВООЗ, до 2030 р. очікується збільшення кількості хворих на ЦД у 1,5 раза. В Україні за останні 15 років захворюваність на цю ендокринно-обмінну патологію підвищилася вдвічі. Кількість пацієнтів з ЦД ще

у 2006 р. подолала мільйонну позначку, а вже станом на 1 січня 2011 р. кількість зареєстрованих хворих досягла 1 221 300 осіб, що становить 2667,6 на 100 тис. населення. Водночас, за даними епідеміологічних досліджень, реальний показник є принаймні утричі вищим за рахунок недіагностованих випадків захворювання [1, 5].

ЦД визнаний незалежним чинником ризику ГПМК, що становлять одну з провідних причин інвалідизації та смертності хворих на ЦД. Так, за даними численних досліджень, наявність ЦД підвищує ризик МІ серед чоловіків у 1,5-4 раза, серед жінок — у 2-6 раза [5, 18]. У свою чергу, кожний третій-п'ятий пацієнт з ГПМК має ЦД, причому останній нерідко встановлюється вперше лише під час госпіталізації з приводу інсульту. Так, Копенгагенським дослідженням інсульту показано, що тільки в 75% пацієнтів з ГПМК ЦД був діагностований до цереброваскулярної події, у той час як у решти — захворювання не було своєчасно виявлено [40]. Наявність ЦД значно обтяжує перебіг ГПМК, підвищує ризик смерті та погіршує прогноз захворювання. Слід зазначити, що частота повторних випадків інсультів у цих хворих підвищується майже вдвічі порівняно з показником в основній популяції [48].

Чинники ризику та механізми розвитку

Значна частота ГПМК у хворих на ЦД зумовлена наявністю в останніх додаткових факторів ризику та патологічних механізмів, що, з одного боку, призводять до ураження головного мозку, а саме — розвитку діабетичної енцефалопатії, а з іншого — спричиняють виникнення гострих цереброваскулярних подій.

Численні дослідження показали, що у патогенезі діабетичних церебральних порушень, зокрема при ЦД 2-го типу, бере участь багато факторів, найбільш важливими з яких є метаболічні зміни (гіперглікемія та глюкозотоксичність, гіперінсулінемія, поліоловий шлях перетворення глюкози, глікозилювання білків, оксидантний стрес, дисліпідемія, ішемія), морфофункціональні порушення артеріальної судинної стінки, зокрема ендотелію; артеріальна

www.angio.health-ua.com № 5-6 (44-45) • 2011





22.09.2011 15:59:22



гіпертензія (АГ); нефропатія; тромбоз, порушення й пригнічення фібринолізу, зміни мікроциркуляції й розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові; ожиріння (безпосередньо або через інші атерогенні чинники) тощо [21, 31]. Внаслідок вищезазначеного порушуються усі види обміну, розвиваються гемодинамічні та гемореологічні порушення. Більшість авторів відзначають, що часті й глибокі гіпоглікемічні епізоди, кетоацидотичні стани також призводять до помітного порушення діяльності мозку [31, 44].

Висунуті теорії механізму розвитку уражень головного мозку при ЦД можна умовно об'єднати в ішемічну (мікро- та макроангіопатії) та метаболічну, яка передбачає вплив різноманітних обмінних розладів, що відбуваються при ЦД, на нервову систему. Водночає беззаперечним вважається той факт, що ішемія головного мозку внаслідок мікро- та макросудинних уражень має метаболічне підґрунтя розвитку.

Роль судинних порушень

Загальновідомо, що ЦД властиве генералізоване ураження всіх ланок системи кровообігу, що проявляється дегенеративними змінами артеріол, венул, капілярів (мікроангіопатією), а також ураженням великих і середніх артеріальних судин (макроангіопатією).

Для мікроангіопатії характерна тріада чинників Сенако — Вірхова: зміни в судинній стінці, порушення системи згортання крові й уповільнення кровотоку, які створюють передумови для мікротромбування. Макроангіопатії в більшості випадків є наслідком прискореного атеросклерозу. Це — атероматозний процес, що розвивається раніше й прогресує швидше у хворих на ЦД порівняно із загальною популяцією, не залежить від статі і може уражати хворих молодого віку [17, 53].

Порушення вуглеводного обміну призводить до зміни комплексу інтима-медіа: прогресування захворювання характеризується зростаючим витонченням м'язового шару поряд зі збільшенням товщини інтими. Надалі можливе формування гемодинамічно значущого стенозу великих артерій з підвищеним ризиком пристінкового тромбоутворення й загрозою повної оклюзії судини. У випадку фрагментації тромбу виникає загроза емболізації дистального судинного русла [23].

За результатами дуплексної допплерографії у хворих на ЦД, переважно 2-го типу, відзначаються гемодинамічні зміни як у каротидному, так і вертебробазилярному басейнах у вигляді зменшення об'ємних параметрів кровотоку (об'ємної та сумарної швидкостей), порушення пружно-еластичних властивостей артерій (підвищення пульсаційного та резистивного індексів), потовщення комплексу інтима-медіа та підвищення частоти стенозування судин. Крім того, у хворих на ЦД 2-го типу набагато частіше, ніж у пацієнтів без порушень вуглеводного обміну, спостерігаються атеросклеротичні бляшки неоднорідної структури з фокусами кальцифікації [12]. Показники церебральної гемодинаміки

асоціюються з віком, тривалістю ЦД, параметрами вуглеводного обміну, ступенями когнітивного дефіциту та церебральної атрофії.

Ризик розвитку мозкового інфаркту при ЦД зростає у разі недостатнього функціонування анастомозів, зокрема неповноцінності судин Вілізієва кола. Поширене ураження артеріальної системи мозку супроводжується зниженням судинної реактивності, що також несприятливо позначається на стані мозкового кровообігу. Більшість авторів зазначають, що наявність мікроангіопатій у пацієнтів з ЦД обмежує можливості ауторегуляції мозкового кровотоку. Коливання системного артеріального тиску (АТ) за цих умов можуть виявитися вирішальними у виникненні як гострої, так і хронічної церебральної ішемії [42].

Внаслідок ураження артерій дрібного калібру властиве виникнення так званих «німих» інсультів — інфарктів невеликого розміру, розташованих у глибинних відділах білої речовини великих півкуль [37].

За допомогою методів нейровізуалізації головного мозку у хворих на ЦД часто виявляють множинні мікровогнищеві зміни, в основному в перивентрикулярних відділах, що нерідко супроводжуються атрофією кори й розширенням шлуночків головного мозку [20].

Наявність вогнищевих змін відзначена практично всіма дослідниками. Так, у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, що перебігає на фоні ЦД 2-го типу, встановлені характерні структурні зміни — множинні лакунарні інфаркти (у корі, підкірковій білій речовині головного мозку, підкіркових ядрах), велика частина яких має асимптомний перебіг. Відзначають кортикальну й субкортикальну атрофію, лейкоареоз, а після епізодів тяжкої гіпоглікемії — «німі» вогнища в білій речовині головного мозку, причому існує зворотна кореляція між когнітивними функціями і ступенем ураження речовини головного мозку. Також встановлені прояви атрофії як білої, так і сірої мозкової речовини із розширенням лікворовмісних просторів, що залежать від ступеня проявів когнітивного дефіциту та об'єктивної неврологічної симптоматики [9, 25].

Як уже зазначалось, одним із важливих чинників розвитку цереброваскулярних змін при ЦД є незадовільний контроль глікемії. Відомо, що гіперглікемія є провідною причиною виникнення та прогресування ускладнень ЦД. Переконливі епідеміологічні дані свідчать про існування вірогідного зв'язку між рівнем глікозильованого гемоглобіну (Нь A_{1c} , показник середнього рівня глікемії за останні 3 міс) і ризиком серцево-судинної захворюваності й смертності. Так, при підвищенні рівня Hb A_{1c} на 1% ризик розвитку серцево-судинних захворювань підвищується на 10% [55].

Особливий інтерес становлять роботи, присвячені вивченню впливу гіперглікемії на стан церебральної гемодинаміки. У ході вивчення гострої і хронічної експериментальної гіперглікемії на кровообіг мозку встановлено, що різкий підйом вмісту глюкози в плазмі крові тварин супроводжується зменшенням

№ 5-6 (*44*-*4*5) • 2011 [©]Практична ангіологія









регіонального мозкового кровотоку [13, 31]. Іншими дослідниками встановлено, що на фоні гіперглікемії у тварин з експериментальною ішемією мозку суттєво погіршується відновлення порушених функцій. Відзначене значне збільшення розмірів зони інфаркту мозку, перетворення ділянок неповного некрозу на зону інфаркту навіть у разі нетривалої оклюзії у тварин з попередньою гіперглікемією порівняно з нормоглікемічними тваринами [37]. Також показано, що гостра гіперглікемія, відтворена перед ішемією, збільшує кількість загиблих нейронів, призводить до помітної дезінтеграції субклітинних структур нейронів, поширеного некрозу, набряку мозку. Ураження нейронів при ішемії залежить і від ступеня метаболічних порушень тканини мозку, оскільки гіперглікемія може пригнічувати швидкість утилізації кисню мозком.

Значення метаболічних та гемореологічних змін

Викликані гіперглікемією патогенетичні ланцюги спричиняють як метаболічні, так і зумовлені ними судинні зміни головного мозку при ЦД. Більшість авторів серед патогенетичних механізмів глюкозотоксичності виділяють активацію поліолового шляху обміну глюкози, процесів глікозилювання, підвищення активності гексозамінового шляху, протеїнкінази С та пов'язаний з ними оксидантний стрес. Відомо, що гіперглікемія призводить до підвищення активації поліолового шляху окиснення глюкози зі зростанням швидкості продукції сорбітолу та фруктози. Останні погано проникають через плазмолему і накопичуються в клітинах, підвищуючи осмолярність, що спричиняє розвиток дегенерації клітин через «гіперосмолярні вибухи» останніх [49]. Крім того, накопичення сорбітолу в нейронах пригнічує синтез найважливішого компоненту мієліну міоінозитолу — субстрату для синтезу мембранного фосфатиділінозитолу (ендогенного регулювальника мікросомальної Na⁺K⁺ATФази), а також для численних різноманітних сигнальних молекул-кіназ, які можуть приєднати до інозитолу фосфатну групу.

Ще одним із важливих механізмів розвитку церебральних уражень при ЦД є неферментативне глікозилювання білків, яке полягає у здатності глюкози, фруктози та галактози вступати у реакції глікозилювання з аміногрупами, що входять до структури білків, ліпідів та нуклеїнових кислот [32, 52], що призводить до різкої зміни властивостей останніх. За неможливості повністю метаболізуватися гліколітичним шляхом надлишок глюкози перетворюється на N-ацетил-глюкозамін, який у поєднанні з серином і тріоніном може спричиняти різноманітні внутрішньоклітинні ураження, у тому числі й на генетичному рівні, призводить до розвитку ішемії і стимулює утворення факторів росту із посиленням гемокоагуляції та розвитком судинних уражень головного мозку. Своєрідним маркером цього процесу служить НьА,, що має більшу спорідненість до кисню. Окрім участі у формуванні ангіопатій, кінцеві продукти глікозилювання спричиняють порушення морфофункціональних властивостей нейроцитів. Глікозилювання різних молекулярних структур нейронів зумовлює їх атрофію, порушення транспортування, демієлінізацію й зниження провідності. Так, процес неферментативного зв'язування з глюкозою оболонок нервових волокон, у тому числі мієліну, викликає зміну їх функції і порушення проведення нервового імпульсу.

Більшість дослідників вважають, що провідна роль у патогенезі цереброваскулярних уражень при ЦД належить оксидантному стресу [50]. Механізм пероксидного окиснення ліпідів у клітинах центральної нервової системи (ЦНС) є аналогічним до відповідних в інших тканинах, проте інтенсивність процесів тут є значно вищою. Багато у чому це визначається високим вмістом у мозку поліненасичених жирних кислот — субстратів вільнорадикального окиснення. Так, вміст фосфоліпідів у мозку в 1,5 раза вищий, ніж у печінці, та у 3–4 рази вищий, ніж у серці. Ось чому порушення функціонування системи про- та антиоксидантного захисту є особливо небезпечним для мозкової тканини. Крім того, головний мозок характеризується низьким рівнем антиоксидантного захисту. Становлячи близько 2% загальної маси тіла, він утилізує 20-25% усього кисню, що отримує організм. Тому перехід до вільнорадикальної форми навіть 0,1% кисню, що метаболізується нейронами, є токсичним для мозкової тканини [56].

В основі розвитку оксидантного стресу при ЦД лежить глюкозотоксичність. Справа в тому, що за умов гіперглікемії вільні радикали утворюються в процесі самоокиснення глюкози під час утворення кінцевих продуктів глікозилювання (AGEs). Швидкість утворення вільних радикалів залежить від швидкості глікозилювання білків, а, отже, й від ступеня гіперглікемії [53, 57]. При хронічній гіперглікемії реактивні похідні кисню окиснюють жирні кислоти, сприяють утворенню пероксидів ліпідів. Останні мають властивості вільних радикалів, здатних змінювати структуру ДНК й здійснювати цитотоксичну дію, внаслідок чого порушуються регенеративно-проліферативні процеси в клітинах. Крім того, пероксидне окиснення ліпідів змінює функціональні й антигенні властивості клітинних мембран, спричиняє експресію рецепторів. Надлишкове утворення вільних радикалів з подальшим ураженням мембранних структур нейронів і ДНК призводить до порушення функцій нервових клітин. Тканина нерва втрачає здатність транспортувати інозитол-сполуки, необхідні для утворення компонентів мієліну. Ендоневральна гіпоксія, зумовлена патологією мікроциркуляції, підвищує активність вільних радикалів, що у свою чергу призводить до тромбогенної трансформації ендотелію судинної стінки за допомогою активації чинника транскрипції NF-кB, змінює структуру стінок капілярів.

Ураження судинного ендотелію ϵ визначальним у патогенезі діабетичних цереброваскулярних змін.

www.angio.health-ua.com № 5-6 (44-45) • 2011

22.09.2011 15:10:15



Механізм його є надзвичайно складним та багатоланцюговим, але первинна роль належить гіперглікемії та пов'язаному з нею феномену глюкозотоксичності. Неферментативне глікозилювання білків та інших сполук, що містять аміногрупи, аутоокиснення глюкози зі збільшенням утворення вільних радикалів, пряма глюкозотоксичність здійснюють запуск каскаду реакцій з боку імунної, згортальної, фібринолітичної та інших систем. Це супроводжується посиленням експресії адгезивних молекул лейкоцитами, тромбоцитами та ендотеліальними клітинами. Посилення вільнорадикальних процесів є одним з тригерних механізмів, що призводять до дефіциту NO при ЦД. Виснаження ендотеліальної продукції NO відбувається паралельно зі збільшенням утворення супероксиду в судинах на різних стадіях захворювання [28, 29]. Це призводить до зменшення ендотелійзалежного розслаблення судин, збільшення вазоконстрикції, гіперплазії клітин гладеньких м'язів, ремоделювання судин і розвитку атеросклерозу. При цьому ендотеліальна дисфункція супроводжується гіперпродукцією ендотелінів, що мають потужну судинозвужувальну дію [48].

Ураження судинного ендотелію призводить до порушення синтезу та секреції чинників, що регулюють систему гомеостазу, до яких, окрім NO, належать антитромбін III, простациклін, протеїн С, активатори плазміногену та інші [47]. На цьому фоні відбувається гіперпродукція речовин, що спричиняють тромбоутворення, серед яких найбільше значення мають фібриноген, V, IX, X, XI і XII фактори згортання крові, калікреїн, інгібітори фібринолізу, блокатори рецепторів плазміногену, тромбоксан А2 та ендотелін-1 [58]. Порушення гемостазу при ЦД носять комплексний характер. Посилюються агрегаційна активність тромбоцитів і еритроцитів, антиагрегаційний потенціал ендотелію, знижується антикоагулянтна та фібринолітична активність крові. Концентрація вазоактивних і тромбогенних похідних арахідонової кислоти — простагландинів і тромбоксанів у крові підвищується на фоні зниження вмісту речовин, що виконують антиагрегаційну та антитромбогенну дію.

Ендотеліальна дисфункція є наслідком ще одного патологічного чинника судинних діабетичних ускладнень — дисліпідемії. За даними масштабних когортних досліджень, близько 50-70% хворих на ЦД мають порушення ліпідного обміну у вигляді атерогенної гіперліпідемії і дисліпідемії, що супроводжується підвищенням рівня тригліцеридів, холестерину (XC), XC ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) у сироватці крові на фоні зниження рівня апопротеїну A-1 та XC ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ). Суттєвим і незалежним чинником ризику розвитку атеросклерозу ϵ ліпопротеїни- (α) , або «малі щільні» ЛПНГ. Як антагоністи плазміногену вони мають підвищену здатність до тромбоутворення та окиснення порівняно із ЛПНГ, мають імуногенні й антигенні властивості й тому захоплюються макрофагами, сприяють подальшій їхній трансформації в «пінисті клітини». Останні, як відомо, є основою утворення атероматозної бляшки, або атероми. Внаслідок цього відбувається захоплення збагачених аполіпопротеїном Е ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) макрофагами з перетворенням останніх на пінисті клітини, утворення ліпідних плям з подальшим моделюванням атеросклеротичної бляшки. У цьому процесі бере участь ядерний рецептор PPAR-гамма [17].

Крім того, важлива роль у патогенезі церебральних порушень при ЦД належить порушенню вироблення та метаболізму нейромедіаторів ЦНС, нейротрофічних факторів, хоча й визнають, що ці процеси є вторинними щодо інших патогенетичних ланок [14].

Інші чинники

Серед чинників розвитку ГПМК у хворих на ЦД особливо варто відзначити АГ (за результатами наших досліджень практично всі хворі в анамнезі мали гіпертонічну хворобу, причому переважно III ступеня). Особливо високий AT відзначено в осіб з ЦД 1-го типу, що пояснюється наявністю у значної частини цих пацієнтів діабетичної нефропатії. Також важливу роль відіграють ожиріння, тютюнопаління, зловживання алкоголем, малорухливий спосіб життя, психоемоційні навантаження. Щодо вікових та гендерних особливостей, то МІ частіше відзначають у пацієнтів віком від 60 до 69 років, причому більшість хворих становлять жінки [10].

Частота виникнення ГПМК також залежить від тривалості та перебігу основного захворювання: гострі цереброваскулярні події частіше відзначено у пацієнтів, які хворіють на ЦД 2-го типу понад 5 років, 1-го типу — понад 10 років. Серед пацієнтів з ЦД 1-го типу переважають особи з тяжкою формою захворювання, 2-го типу — із ЦД середньої тяжкості. Привертає увагу відсутність серед наших пацієнтів з ЦД 2-го типу хворих з тяжкою формою ЦД, водночас як у кожного п'ятого до виникнення ГПМК був встановлений легкий перебіг захворювання. Отже, наявність легкої форми ЦД, яка компенсується виключно дієтою, не гарантує запобігання розвитку ГПМК, що вказує на необхідність здійснення додаткових заходів щодо профілактики цереброваскулярної патології у цієї категорії пацієнтів [10].

Клінічно-діагностичні особливості Клінічна картина

Перебіг ГПМК у хворих на ЦД і осіб без діабету відрізняються. ЦД — це чинник серцево-судинного ризику, що асоціюється з вищою внутрішньолікарняною летальністю у пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультом [48].

У хворих на ЦД частіше, ніж у популяції, відзначається ішемічний інсульт, водночас як частота геморагічного інсульту у цієї категорії пацієнтів навіть є дещо нижчою. За даними масштабного епідеміологічного дослідження, співвідношення ішемічний/ геморагічний інсульт у хворих на ЦД становило

Nº 5-6 (44-45) • 2011 [©]Практична ангіологія





11:1 (у загальній популяції — 5:1). Результати інших досліджень показали, що захворюваність на ішемічний інсульт серед пацієнтів з ЦД є у 2 рази вищою, ніж у загальній популяції, тоді як частота геморагічного інсульту практично не відрізняється [40, 41].

За результатами наших досліджень, в структурі ГПМК хворих на ЦД переважає ішемічний інсульт. Його питома вага у хворих на ЦД обох типів приблизно однакова і становить 90%. Водночає частота геморагічних інсультів у пацієнтів із ЦД 1-го типу перевищує відповідний показник хворих на ЦД 2-го типу, що вказує на менше значення церебрального атеросклерозу у розвитку ГПМК для цієї категорії пацієнтів. Заслуговує на увагу той факт, що ГПМК є повторним для більше, ніж третини пацієнтів. При ЦД 1-го типу більшість випадків ГПМК припадає на осінньо-зимовий період, 2-го типу – на осінньовесняний. Найбільша частота епізодів ГПМК у хворих на ЦД 2-го типу трапляється в нічні та ранкові години, що в цілому відповідає загальним даним літератури щодо їх хроноритмологічних особливостей та пов'язується з особливостями функціонування симпатоадреналової системи та іншими чинниками. Водночас при ЦД 1-го типу такої чіткої тенденції не спостерігається, що можна пояснити не тільки десинхронозом функціонування регулювальних систем організму при ЦД, зумовленим основним захворюванням, а й ритмом проведення інсулінотерапії тощо [2, 10].

Результати багатьох досліджень показують, що перебіг розладів мозкового кровообігу при ЦД тяжкий внаслідок посилення оксидативного стресу, розвитку набряку мозку, активації матриксних металопротеїназ із подальшим порушенням проникності гематоенцефалічного бар'єра [41], а порушення вуглеводного обміну асоційовані з вищою летальністю й інвалідизацією [48]. Так, у дослідженні MRFIT ризик смерті від інсульту серед пацієнтів з ЦД був в 2,8 раза вищим порівняно з пацієнтами без ЦД (від ішемічного інсульту — в 3,8 раза, від субарахноїдального крововиливу — в 1,1 раза і від внутрішньомозкового крововиливу — в 1,5 раза).

Привертає увагу той факт, що частота летальних випадків унаслідок ГПМК у хворих на ЦД 1-го типу майже втричі вища порівняно з пацієнтами з ЦД 2-го типу. Це, на нашу думку, пояснюється більш тяжким та лабільним перебігом основного захворювання та вищою питомою вагою геморагічних інсультів при ЦД 1-го типу [1].

В аспекті вищесказаного представляють інтерес результати дослідження, під час яких виявилося, що у хворих на ЦД порівняно з іншими особами переважають атеротромботичний інсульт і лакунарний інфаркт. У пацієнтів з ЦД частіше були виявлені супутні ішемічна хвороба серця (ІХС), гіперліпідемія, відзначався підгострий розвиток інсульту, але серед них було менше осіб віком старше 85 років. Застійна серцева недостатність, фібриляція передсердь, порушення свідомості, вік були достовірними предикторами внутрішньолікарняної смертності у хворих на

ЦД і осіб без ЦД. Якщо патологія нирок була предиктором смертності тільки при ЦД, то зниження м'язової сили кінцівок, нудота, блювання, епілептиформні напади — лише в осіб без ЦД [37].

За результатами наших досліджень у більше ніж 60% хворих на ЦД відзначаються інфаркти в басейні сонних артерій, у решти — у вертебробазилярній системі (у басейні середньої мозкової артерії — у 63%, передньої — у 1%, задньої — у 10%, хребцевої та базилярної — у 26% випадків) [11]. Слід відзначити, що частота розвитку ішемічного інсульту у вертебробазилярному басейні (36%) більше ніж удвічі перевищує аналогічний показник для осіб без ЦД (14%). У хворих на ЦД 1-го типу питома вага уражень вертебробазилярного басейну найвища і сягає 46,3% (проти 34,3% при ЦД 2-го типу). Відзначається переважання локалізації інфаркту в лівій півкулі головного мозку, особливо в басейні середньої мозкової артерії.

У клінічній картині інфаркту мозку при ЦД обох типів на перший план виступають вогнищеві симптоми, характер яких визначається локалізацією ураження. Вивчення ступеня рухових порушень в осіб з ішемічним інсультом показало, що найчастіше вони проявляються геміпарезом (близько 80%), рідше — геміплегією. Слід зауважити, що питома вага геміплегій дещо більша у хворих на ЦД 2-го типу. Афазія частіше виникає у пацієнтів з ЦД 2-го типу, переважають її кіркова сенсорна та моторна форми. Порушення свідомості різного ступеня прояву розвивається у хворих на ЦД обох типів приблизно з однаковою частотою, водночає більш глибокі — у випадках ЦД 2-го типу [2, 11].

Клінічна картина геморагічного інсульту при первинному огляді практично не залежить від локалізації крововиливів і проявляється майже однаково у всіх пацієнтів у вигляді поєднання загальномозкових та вогнищевих симптомів. При крововиливах у мозок при ЦД відзначаються дуже висока летальність, помітна декомпенсація діабетичних порушень, у половини хворих спостерігаються тривалі коматозні стани. Водночає нерідко паренхіматозні крововиливи розвиваються поступово; при субарахноїдальному крововиливі початок не гострий, супроводжується слабко вираженими менінгеальними симптомами і помірним психомоторним збудженням [55].

За результатами ряду досліджень, у хворих на ЦД часто розвивається лакунарний інсульт, тобто інфаркт головного мозку розміром менше 15 мм у діаметрі. Саме ЦД і АГ — основні чинники ризику розвитку лакунарних інфарктів [36]. Важливо відзначити, що подібні інфаркти мозку часто мають клінічно безсимптомний перебіг (так звані «німі» інфаркти). Водночас повторні лакунарні інсульти можуть призводити до виражених порушень когнітивних функцій, аж до формування деменції, ризик розвитку якої у пацієнтів з ЦД значно підвищений [37, 42].

У більшості хворих на ЦД ГПМК супроводжуються декомпенсацією ЦД, що пов'язано з підвищенням

www.angio.health-ua.com № 5-6 (44-45) • 2011

22.09.2011 15:10:15



рівня контрінсулярних гормонів, активацією ліполізу, протеолізу. Зниження активності піруватдегідрогенази призводить до неповного окислювання глюкози, накопичення пірувату і стимуляції глюконеогенезу. Погіршення компенсації спричиняє також застосування при наданні невідкладної допомоги ряду препаратів, зокрема епінефрину/норепінефрину та інших симпатоміметиків, глюкокортикоїдів тощо [8, 23, 42]

Діагностика ГПМК у хворих на ЦД немає особливої специфіки порівняно з такою у пацієнтів без ЦД і полягає окрім стандартного фізичного та неврологічного обстеження у проведенні нейровізуалізації (комп'ютерної/магнітно-резонансної томографії), ангіографії, сонографії екстра- та інтракраніальних артерій шиї та голови, електрокардіографії (ЕКГ). Постійному контролю підлягають показники АТ та діурезу [29]. Обов'язковим є здійснення моніторингу глікемії, глюкозурії, ацетонурії. Окрім загальноклінічних аналізів крові та сечі, визначають показники коагуляційного гемостазу, іонограму, рівень азотистих шлаків, печінкові проби, ліпідограму.

У разі підозри на внутрішньомозкову геморагію на фоні відсутності змін у нейровізуалізаційній картині необхідно провести поперекову пункцію.

Диференційна діагностика

ГПМК у хворих на ЦД часто маскуються під епізоди гіпоглікемій (реакція організму на швидке зниження глікемії та зменшення утилізації глюкози мозковою тканиною) і, навпаки, симптоми останньої (адренергічні, що пов'язані з активацією симпатоадреналової системи та невроглікопенічні, які зумовлені енергетичним голодуванням мозкових клітин) у хворих похилого віку нерідко розцінюються як стигми МІ. До адренергічних симптомів належать: прискорене серцебиття, розширення зіниць, підвищення АТ. Невроглікопенічні симптоми варіюють від легких порушень емоційно-психічної сфери до незворотних розладів регуляції серцево-судинної та дихальної систем. Кора і дієнцефальні структури більш чутливі до гіпоглікемії, тому вже при рівні глікемії в крові < 3 ммоль/л з'являються дратівливість, порушення пам'яті, сонливість, апатія, неадекватні мова та вчинки. Нейропатологічні симптоми виникають унаслідок підвищення концентрації нейротоксину аспартату, який утворюється з амінокислот, коли ті використовуються клітинами мозку як джерело енергії за відсутності глюкози. При глибокій гіпоглікемії виникають патологічні рефлекси, тонічні та клонічні судоми, потім — кома, на фоні якої може розвинутися інсульт, інфаркт міокарда і набряк мозку [20].

Гіпоглікемічна кома, як і ГПМК, зазвичай розвивається раптово, часто їй передує гіпоглікемічний стан, який проявляється відчуттям голоду, онімінням язика, губ, двоїнням в очах, пітливістю, емоційним збудженням, тремтінням кінцівок. Найпоширенішою причиною гіпоглікемії є передозування інсуліну

або таблетованих цукрознижувальних препаратів на фоні недостатнього споживання вуглеводів з їжею. Розвиток коми спричиняють інтенсивне м'язове навантаження, вживання алкогольних напоїв, прийом саліцилатів, ниркова, печінкова та серцева недостатність. Якщо у хворого на ЦД підозрюють МІ, симптоми якого проявилися рано вранці, неодмінно треба мати на увазі можливість гіпоглікемії, яка потребує адекватної корекції [2].

Також слід пам'ятати, що гіпоглікемічна кома сама по собі є чинником виникнення ГПМК. Так, за деякими даними, у пацієнтів віком до 40 років у разі нетривалого перебігу ЦД за наявності гіпоглікемічної коми частіше розвивається крововилив у мозок, а при тривалому (> 15—20 років) — інфаркт мозку [26, 48].

Гіперглікемічні (кетоацидотична, гіперосмолярна, лактацидотична) коми також часто супроводжуються специфічною неврологічною симптоматикою [24, 44]. Зокрема, гіперосмолярна кома, яка відзначається переважно у хворих на ЦД 2-го типу похилого віку, у 10–20% супроводжується поліморфною неврологічною симптоматикою (судомами, дизартрією, ністагмом, парезами, паралічами, геміанопсією, вестибулярними порушеннями). Зазначена клінічна картина пояснюється тим, що гіперосмолярність при гіперглікемії може спричиняти зменшення мозкового кровотоку, фокальний неврологічний дефіцит, тобто симптоми, що імітують МІ.

Клінічні та лабораторні критерії диференційної діагностики ком при ЦД та ішемічному інсульті наведені в таблиці.

Слід зауважити, що церебральні зміни, що виникають унаслідок метаболічних або токсичних порушень, зазвичай спричиняють підгострий розвиток порушень свідомості з системними розладами або без них та мінімальною осередковою симптоматикою [21]. У нетипових випадках вирішальними в діагностиці є результати нейровізуалізаційних досліджень (комп'ютерної/магнітно-резонансної томографії).

Лікування

Лікування ГПМК у хворих на ЦД поділяється на стандартне, що відповідає комплексу загальноприйнятих терапевтичних заходів щодо лікування ГПМК, і специфічне, яке спрямоване на максимальну оптимізацію як вуглеводного обміну, так і усунення зумовлених ЦД змін з боку різних органів та систем.

Згідно з Рекомендаціями EUSI (Європейської ініціативи з вивчення інсульту), невідкладна допомога при МІ повинна бути спрямована на стабілізацію життєво важливих функцій, реканалізацію закупорених судин, попередження раннього повторного інфаркту, запобігання виникнення або зменшення вторинного ураження нейронів [29].

Загальні заходи включають контроль AT, температури тіла, насичення киснем, нормалізацію водноелектролітного балансу, ЕКГ-моніторинг.

№ 5-6 (44-45) • 2011 [®]Практична ангіологія







Таблиця. Клінічні та лабораторні критерії диференційної діагностики коматозних станів при ЦД та ішемічному інсульті

Ознаки	Діабетична (кетоацидотична) кома	Гіпоглікемічна кома	Ішемічний інсульт
Початок	Повільний (доба і більше)	Гострий (іноді декілька годин)	Гострий
Поведінка хворого	Пасивна	На початку збудження	Іноді збудження
Пульс	Частий, м'який	Частий, напружений	Рідкий, напружений
АТ	Знижений	Спочатку знижений, потім підвищений	Підвищений або нормальний
Забарвлення шкіри та слизових оболонок	Бліде	Спочатку гіперемія	Гіперемія
Дихання	Куссмауля	Нормальне	Утруднене
Шкіра	Різка сухість	Волога	Нормальна
Тургор шкіри	Знижений	Нормальний	Нормальний
Зіниці	Розширені, рідко вузькі	Розширені	Можлива анізокорія
Тонус м'язів	Знижений	Спочатку підвищений, потім знижений	Можливі клонічні і тонічні судоми
Сухожильні рефлекси	Арефлексія	Спочатку знижені, потім підвищені	Підвищені
Абдомінальні симптоми	Блювання, напруження передньої черевної стінки, біль при пальпації	Рідко блювання	Гикавка
Запах у повітрі	Ацетону	Неспецифічний	Неспецифічний
Глікемія	+++	-	Н або +++
Кетонемія	++++	– або +	– або +
Кетонурія	++++	– або +	– або +
рН крові	-	Н	Н
HCO₃ у плазмі крові	-	Н	Н або +
Азотисті шлаки	+++	Н	Н або +
Концентрація в крові лактату	+	Н	Н або +
Осмолярність плазми крові	+	Н	Н або +

Примітки: «Н»— норма; «+»— ступінь підвищення показника; «-»—показник знижений.

Застосовують реканалізаційну (тромболізис), антикоагуляційну терапію (гепарини і гепариноїди, інгібітори агрегації тромбоцитів), нейропротектори. Крім того, необхідно здійснювати заходи щодо лікування або профілактики гострих ускладнень (ішемічного набряку та прогресуючого інфаркту мозку) та ранньої нейрореабілітації (рухової, логопедичної) [29].

Специфічне лікування включає, у першу чергу, контроль глікемії. Погіршення компенсації ЦД, яке зазвичай відбувається при ГПМК, пояснюється масивною секрецією стресових гормонів, що виконують котрінсулярну дію [22, 59]. Як вже зазначалося, гіперглікемія у хворих із ГПМК асоціюється з тяжчим перебігом захворювання та вищою летальністю. Існують дані, що гіперглікемія може зумовлювати збільшення площі вогнища ураження. Встановлено негативний вплив підвищення рівня глюкози крові на процес ішемізації ділянки головного мозку [21]. Крім того, гіперглікемія в поєднанні з інсулінорезистентністю чинить додаткову несприятливу дію, призводячи до збільшення органної дисфункції

шляхом зниження транспортування кисню і порушення водно-електролітного гомеостазу (посилення діурезу й додаткових втрат рідини), стимуляції катаболізму структурних білків через недостатнє надходження глюкози до клітини, глікозилювання білкових молекул і зниження їхньої функціональної активності [8].

Рівень глюкози крові ≥ 6,1 ммоль/л при ГПМК вважається несприятливим прогностичним чинником незалежно від наявності або відсутності ЦД в анамнезі. Водночає показанням до інсулінотерапії згідно з чинними Рекомендаціями EUSI є рівень глюкози крові від 10 ммоль/л і вище (за даними настанови Американської асоціації інсульту — 16,6 ммоль/л). Застосовують тільки інсулін короткої (ультракороткої дії), який вводять у невисоких дозах 4—6 разів на добу. У разі ж задовільного глікемічного контролю, ясної свідомості, відсутності перешкод до прийому пероральних препаратів пацієнти можуть отримувати протидіабетичну терапію за звичайними схемами [8, 29].







3 іншого боку, у хворих із ГПМК нерідко наявна і гіпоглікемія, що зумовлена зменшенням споживання їжі пацієнтами, що продовжують отримувати протидіабетичні засоби. Компенсаторна активація симпатоадреналової системи на фоні гіпоглікемії є надзвичайно небезпечним чинником прогресування інфаркту та набряку мозку. За даними літератури, наявність гіпоглікемії спричиняє збільшення площі мозкового інфаркту, може погіршити функціональні наслідки та значно обтяжує прогноз захворювання [21]. Тому пацієнтам з МІ, що отримують продидіабетичні засоби, обов'язково слід провести корекцію доз препаратів. У разі зниження глікемії ≤ 2,8 ммоль/л вводять 10% розчин глюкози [29].

Слід зазначити, що проведення рухової реабілітації у хворих на ЦД може бути ускладнене через наявність діабетичних уражень периферичної нервової системи, трофічних виразок [2], що вказує на необхідність застосування спеціальних реабілітаційних схем.

Як вже зазначалося, прогноз щодо життя та відновлення функцій після ГПМК у хворих на ЦД є гіршим, ніж у пацієнтів без цього захворювання. Перебіг МІ характеризується вищим ризиком розвитку ускладнень, вищим ступенем прояву неврологічного дефіциту, тривалішими термінами госпіталізації. У дослідженні UKPDS були виявлені такі чинники ризику смерті після перенесеного інсульту у хворих на ЦД: жіноча стать, підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну, систолічного АТ, повторний інсульт, лейкоцитоз [45].

Профілактика

Профілактика та лікування ЦВЗ у хворих на ЦД полягає у комплексі заходів, спрямованих на корекцію глікемії, дисліпідемії, оптимізацію реологічних властивостей крові, у тому числі тромбоцитарного гемостазу, АТ, покращання мозкового кровообігу та метаболізму тощо [5].

Основу терапії будь-якого хронічного ускладнення ЦД становить корекція всіх видів обміну, у першу чергу вуглеводного. Ефективність проведення цукрознижувальної терапії в профілактиці ЦВЗ при ЦД показана багатьма клінічними та експериментальними дослідженнями [19, 31]. Доведено, що щоденний контроль глікемії та глюкозурії, моніторування рівня HbA_{1c} абсолютно необхідні для профілактики діабетичних ускладнень. Продемонстрована необхідність досягнення та підтримки жорстких цільових рівнів глікемії і HbA_{1c} для запобігання розвитку ускладнень ЦД.

Основна частка результатів отримана в рамках двох досліджень, що стали важливими подіями в діабетології: UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) і DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

Результати дослідження UKPDS показали, що зниження HbA_{lc} на 1% асоційоване зі зниженням ризику інсульту на 12%. Водночає інтенсивніша цукрознижувальна терапія збільшувала ризик $\Gamma\Pi$ MK

на 11% [45]. Багатоцентрове дослідження DCCT показало, що інтенсифікована інсулінотерапія і близька до нормальної глікемія дають змогу запобігти або загальмувати розвиток клінічної нейропатії на 57—69% та макросудинних ускладнень на 41% [33].

Дослідження останніх років поставили перед собою мету з'ясувати, чи отримають пацієнти будьякі додаткові переваги, у першу чергу щодо макросудинних ускладнень, при інтенсивному контролі глікемії. Результати трьох з них — ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease, Perindopril and Indapamide Controlled Evaluation), ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) і VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) свідчать про те, що інтенсивна терапія забезпечує досягнення цільових рівнів HbA_{1c} до 7% — 6,3, 6,4 і 6,9% відповідно. Але в жодному дослідженні не виявлено вірогідного зниження ризику ЦВЗ [19].

Результати масштабного дослідження ACCORD виявилися несподіваними: при зниженні НьА, нижче 6%, встановлене достовірне підвищення смертності в групі інтенсивного контролю, у зв'язку з чим дослідження довелося достроково (на 2 роки раніше) призупинити. При аналізі даних дослідження ACCORD більшості авторів не вдалося виявити якої-небудь однієї причини, що вплинула на результати лікування в групі інтенсивної терапії. Очевидно, шкідливою виявилася сама стратегія агресивної цукрознижувальної терапії [35]. У дослідженні VADT частота розвитку серцевосудинних ускладнень у групі інтенсивної терапії була вищою і становила 29,3% проти 25,9% у групі стандартного лікування. Отже, суворіший та інтенсивніший контроль глікемії не продемонстрував переваг над стандартною терапією [19]. У дослідженні ADVANCE застосовувалася інтенсивна, водночас, на відміну від дослідження ACCORD, неагресивна цукрознижувальна терапія. У цьому дослідженні виявлено підвищення смертності в групі інтенсивного глікемічного контролю. Проте не було відзначено значних позитивних змін у перебігу макросудинних захворювань, хоча щодо мікросудинних ускладнень спостерігалися сприятливі зрушення [30].

Отже, підсумовуючи отримані на сьогодні результати досліджень, висуваються рекомендації щодо глікемічного контролю у хворих на ЦД, за якими пацієнтам з ЦД 2-го типу віком старше 60 років з серцево-судинним ризиком необхідно дотримуватися рівня НbA_{1c} у межах до 7%. Також необхідно інтенсифікувати контроль інших чинників серцевосудинного ризику та мінімізувати ризик гіпоглікемії [39]. Слід зазначити, що більшість дослідників дотримуються думки, що ризик виникнення ГПМК у хворих на ЦД залежить не стільки від виду цукрознижувальної терапії, скільки від адекватності підібраного препарату та відповідності дози, яка забезпечує найбільш оптимальний глікемічний контроль.

Корекція вуглеводного обміну, особливо у хворих на ЦД 2-го типу, що мають додаткові чинники ризику серцево-судинних захворювань, сама по собі



не здатна запобігти розвитку церебральних патологічних змін. Так, висока ймовірність виникнення повторних епізодів ГПМК зберігається у хворих, що перенесли ішемічний інсульт, навіть на фоні задовільного глікемічного контролю [54]. Дослідження STENO-2.57 і STENO-2 довели необхідність комплексного підходу до профілактики ЦВЗ при ЦД, що полягає у цільовій довготривалій інтенсифікованій терапії відносно чинників ризику.

Так, обов'язковою передумовою профілактики та лікування цереброваскулярних ускладнень при ЦД вважається корекція АТ. Антигіпертензивна терапія у хворих на ЦД має деякі особливості, що полягають у цільових рівнях АТ. За результатами багатоцентрових досліджень цільовим АТ для осіб з ЦД вважають 130/80 мм рт. ст., а в осіб з нирковою недостатністю, протеїнурією > 1 г/добу 125/75 мм рт. ст. [5, 26].

У дослідженні UKPDS зниження систолічного AT на 10 мм рт. ст. або діастолічного АТ на 5 мм рт. ст. зменшувало ризик серцево-судинних ускладнень на 51%, а інсульту — на 44%. Спеціально проведені дослідження за участю пацієнтів похилого віку (зокрема Hypertension Optimal Treatment — HOT) показали, що ризик серцево-судинних ускладнень тим нижчий, чим ближчим до норми є АТ. Тому у всіх хворих незалежно від віку необхідно утримувати АТ не вище 140/80 мм рт. ст., а у хворих на ЦД — у межах 130/80 мм рт. ст. 3 іншого боку, відомо, що різке зниження АТ при церебральному атеросклерозі здатне спровокувати ішемічний інсульт. Обережності вимагає проведення антигіпертензивної терапії у хворих з гемодинамічно значущим (> 70%) двобічним стенозом внутрішніх сонних артерій, в яких надмірно агресивна антигіпертензивна терапія спричиняє підвищення ризику ГПМК. Тому найбільш обґрунтованим вважається визначення цільового рівня АТ у цієї групи хворих у межах 130-140/80 мм рт. ст., водночас досягнення його слід здійснювати дуже повільно, протягом кількох місяців. Крім того, швидкість такого зниження АТ повинна відрізнятися у різних груп хворих похилого віку (залежно від поширеності церебрального атеросклерозу або переносимості зниження АТ пацієнтом) [26].

Вважається, що профілактика ГПМК при ЦД полягає, окрім оптимізації вуглеводного обміну, у покращанні реологічних властивостей крові, зменшенні її атерогенних властивостей, зміцненні судинної стінки, підвищенні активності складових системи антиоксидантного захисту тощо [54].

Ефективним напрямком профілактики судинних ускладнень при ЦД є застосування антиагрегантів. Найширше з цією метою використовується ацетилсаліцилова кислота (АСК), що має високу ефективність та задовільні фармакоекономічні показники [51]. Стратегія первинної профілактики АСК у хворих на ЦД на сьогодні доведена багатьма дослідженнями, автори яких рекомендують застосовувати цей препарат у низьких дозах у пацієнтів з ЦД віком старше 30 років. Указується на необхідність навіть «агресивного» підходу до антитромбоцитарної терапії з метою запобігання цереброваскулярним діабетичним ускладненням. З метою профілактики серцево-судинних захворювань вважається доцільним прийом АСК у добовій дозі 1-4 мг/кг маси тіла (від 75 до 325 мг) на добу.

Вторинна профілактика обов'язково повинна проводитися всім хворим на ЦД з макросудинними ускладненнями (перенесені інфаркт міокарда, ГПМК). Найбільшу ефективність у цьому відношенні має клопідогрел. Так, у двох масштабних дослідженнях CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) Ta CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) цей блокатор аденозиндифосфат-рецепторів помітніше знижував вірогідність несприятливих змін при проведенні вторинної профілактики, ніж терапія АСК [34]. Заслуговує на увагу той факт, що на відміну від АСК, тієнопіридини не знижують антитромбоцитарної активності у хворих з високим рівнем глікемії. Іншим представником антиагрегантів є дипіридамол — інгібітор фосфодіестерази, застосування якого супроводжується підвищенням вмісту циклічного аденозинмонофосфату і циклічного гуанозинмонофосфату в тромбоцитах, унаслідок чого реалізується його судинорозширювальна та антиагрегантна дія. Крім того, дипіридамол впливає на метаболізм арахідонової кислоти і сприяє збільшенню продукції простацикліну в стінках судин. На відміну від решти препаратів цієї групи, дипіридамол вірогідно знижує експресію тромбоцитарних рецепторів тромбіну-1 [15]. Необхідну антиагрегантну активність має також тиклопідин — похідний тієнопіридину, що специфічно зв'язується з IIa/IIIb- і пуриновими рецепторами тромбоцитів. Встановлена висока ефективність цього препарату (500 мг/добу) порівняно з ацетилсаліциловою кислотою відносно попередження гострих судинних подій.

Ще одним чи не найважливішим компонентом профілактики та лікування цереброваскулярних змін при ЦД визнана корекція порушень ліпідного обміну.

Цільовий рівень ЛПНГ в плазмі крові не повинен перевищувати 2,6 ммоль/л. За даними рекомендацій AHA/ASA (Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту), у хворих на ЦД, що перенесли інсульт або скороминущі порушення мозкового кровообігу, зазначений показник слід підтримувати у межах 1,8 ммоль/л. Цільові значення загального ХС крові становлять до 4,5 ммоль/л, тригліцеридів — до 1,7 ммоль/л, XC ЛПВГ > 1,1 ммоль/л [38].

Препаратами першого вибору в лікуванні дисліпідемій при ЦД є статини. Останнім часом встановлено, що статини володіють не лише вираженими холестеринзнижувальними властивостями, але й мають додаткову протизапальну та антитромботичну дію. Блокуючи 3-гідрокси-3-метилглютарил-коензим-Аредуктазу, ці препарати знижують експресію адге-

Nº 5-6 (44-45) • 2011





PA05-06_2011_var2.indb 13



зивних молекул (Р-селектину, VCAM, ICAM), пригнічують при цьому адгезію та агрегацію тромбоцитів, зменшують утворення прозапальних цитокінів, модулюють продукцію останніх у ЦНС, покращують функціональні властивості ендотелію, зменшують окиснення ЛПНГ, стабілізують фіброзну капсулу атеросклеротичної бляшки та ліпідного ядра [27].

Вивченню ефективності корекції дисліпопротеїнемій статинами присвячено багато досліджень, серед яких заслуговують на увагу 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol and Recurrent Events), LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), HPS (Heart Protection Study), MEGA (the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult), GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation study), TNT (Treating to New Targets) тощо. У дослідженні 4S лікування симвастатином хворих на ЦД протягом 5,4 року знизило ризик ГПМК на 62%, загальну смертність — на 43%. Уперше продемонстровано, що зниження ХС ЛПНГ здатне поліпшити прогноз у хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з ІХС, а абсолютна ефективність зниження рівня ЛПНГ у пацієнтів з ЦД у поєднанні з IXC перевищувала таку в осіб без порушень вуглеводного обміну [46]. Дослідження CARE показало, що лікування правастатином знижує ризик ГПМК на 32%, а у випробуванні LIPID терапія цим препаратом зменшила частоту ішемічного інсульту на 23% [43]. Результати цих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень дали можливість дійти висновку про необхідність застосування статинів у хворих на ЦД з метою профілактики ЦВЗ, зокрема ГПМК.

Найкращу ефективність у лікуванні дисліпідемій при ЦД виявляють препарати аторвастатину. Одним із найбільш масштабних випробувань вважається CARDS. Клінічні дослідження присвячені вивченню впливу аторвастатину на серцево-судинний ризик у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Показано, що у хворих навіть з невисоким рівнем ХС ЛПНГ (нижче 3,06 ммоль/л) аторвастатин в дозі 10 мг/добу є безпечним та високоефективним відносно зниження ризику ГПМК. Отримані результати дали змогу припустити, що використання якогось цільового рівня ХС ЛПНГ як єдиного критерію при призначенні хворим на ЦД статинів є невиправданим. Принциповим визначальним чинником слід вважати загальний високий серцево-судинний ризик у досліджуваної категорії пацієнтів [16].

Серед важливих профілактичних заходів також слід зазначити нормалізацію маси тіла (цільове значення індексу маси тіла становить $< 25 \text{ кг/м}^2$, окружність талії для чоловіків — < 94 см, для жінок — < 85 см), корекцію шкідливих звичок та способу життя, що включає, насамперед, відмову від тютюнопаління, зловживання алкоголем (дозволяється помірне вживання, наприклад 2 склянок сухого вина на день), дотримання режиму дозованих

Nº 5-6 (44-45) • 2011

фізичних навантажень (не менше 30 хв на день). У разі гемодинамічно значущого стенозу сонних артерій необхідне проведення каротидної ендартеректомії. До важливих складових профілактики гострих цереброваскулярних подій у хворих на ЦД належить навчання в школах хворих на цукровий діабет, а для оптимізації комплайєнсу пацієнтів — забезпечення психологічної підтримки.

Таким чином, сучасна доказова база щодо профілактики церебральних уражень при ЦД містить практично вичерпні відомості щодо необхідної корекції чинників ризику, що дає можливість сподіватися на суттєве зниження найближчим часом частоти ГПМК у хворих на ЦД.

Література

- 1. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О.С. Ларін, В.І. Паньків, М.І. Селіваненко [та ін.] // Міжнар. ендокр. журн. -2011:3 (35): 10-18.
- 2. Батышева Т.Т. Особенности острых нарушений мозгового кровообрашения у больных сахарным диабетом / Т.Т. Батышева , А.А. Рыжак, Л.А. Новикова // Леч. врач. — 2004; 1:70-72.
- 3. Диференційні особливості перебігу гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет залежно від його типу / П.В. Волошин, Н.В. Пашковська, В.М. Пашковський [та ін.] // Вісн. наук. досліджень. -3: 19-21.
- 4. Зозуля Ю.П. Проблеми судинно-церебральної патології та шляхи їх вирішення / Ю.П. Зозуля, Т.С. Міщенко // Журн. НАМН України. — 2011; 17 (1): 19—25.
- 5. Маньковский Б.Н. Инсульт и сахарный диабет: взгляд эндокринолога / Б.Н. Маньковский // Здоров'я України. -2011; 1 (15): 38.
- 6. Маньковский Б.Н. К вопросу о вторичной профилактике инсульта у больных сахарным диабетом: взгляд эндокринолога / Б.Н. Маньковський // Практична ангіологія. 2006: 4 (05): 24-25.
- 7. Міщенко Т.С. Проблема патології нервової системи в Україні та стан вітчизняної неврологічної служби на межі десятиріччя / Т.С. Міщенко // Здоров'я України. — 2010; 3 (14): 3-4.
- 8. Паньків В.І. Сучасні підходи до корекції вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет із порушеннями мозкового кровообігу / В.І. Паньків // Раціональна фармакотерапія. — 2009; 1: 10-19.
- 9. Пашковська Н.В. Диференційні особливості дифузних змін головного мозку у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від типу основного захворювання / Н.В. Пашковська // Клін. ендокринол. та ендокринна хірургія. — 2008; 4 (25): 15-21.
- 10. Пашковська Н.В. Диференційні особливості факторів ризику виникнення гострих порушень мозкового кровообігу хворих на цукровий діабет залежно від його типу H.В. Пашковська // Укр. мед. альманах. — 2007; 4: 134—137.
- 11. Пашковська Н.В. Особливості клінічного перебігу гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет / Н.В. Пашковська // Бук. мед. вісник. — 2007; 3: 58-61.
- 12. Пашковська H.B. Особливості гемодинаміки у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від типу основного захворювання / Н.В. Пашковська // Бук. мед. вісник. — 2011; 15 (1 (57)): 63-68.

знаходиться в редакції.

[©]Практична ангіологія

Повний список літератури, який включає 59 пунктів,







Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика



Украинская медицинская ассониация



Ужгородский национальный университет

WEOBPEMEHHBIE ACT Yalta Neuro Summit 2 0 1 1 ПМЕЖДУНАРОДНЫЙ ИННОВАЦИОННЫЙ СИМПОЗИУМ НЕВРОЛ

ПРЕИМУЩЕСТВА:

- → Обучение навыкам нахождения незаангажированной информации и оценки достоверности данных

18-20 сентября 2011 Ялта

ОРГКОМИТЕТ YALTA NEUROSUMMIT:

ВОО «Украинская медицинская ассоциация» **Адрес:** 03067, г. Киев, ул. Гарматная 40, оф. 35 **Тел.:** (+38 067) 439-7258, (+38 044) 227-5676

E-mail: neuroSummit@yma.org.ua

Φaκc: (+38 044) 404-8579 www.NeuroSummit.org.ua



(

Обладатель «Золотого Гудвина» за Лучшее мероприятие СНГ, Специального приза жюри за Лучшее креативное решениие Номинации на Гран-При III Международного фестиваля Eventapизация 2010



Использование Трентала в лечении дисциркуляторной энцефалопатии

исциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) представляет собой синдром многоочагового или диффузного поражения головного мозга сосудистой этиологии, который развивается в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга [2, 3, 7, 13]. Согласно принятой в России классификации сосудистых заболеваний головного мозга, ДЭ относится к рубрике хронических нарушений мозгового кровообращения [7].

Сосудистые заболевания головного мозга [7]

- 1. Острые нарушения мозгового кровообращения
 - 1.1. Инсульт
 - 1.1.1. Ишемический инсульт (тромботический, эмболический, гемодинамический, лакунарный
 - 1.1.2. Геморагический инсульт (паренхиматозное кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние)
 - 1.2. Преходящие нарушения мозгового кровообращения
 - 1.2.1.Транзиторные ишемические атаки
 - 1.2.2. Гипертонические церебральные кризы
- 2. Хронические нарушения мозгового кровообра-
 - 2.1. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга
 - 2.2. ДЭ

Наряду с термином ДЭ в литературе широко используются другие дефиниции хронической цереброваскулярной недостаточности: хроническая ишемия мозга, ишемическая болезнь мозга, гипертоническая энцефалопатия и др. С нашей точки зрения, термин «дисциркуляторная энцефалопатия» является наиболее корректным, так как в полной мере отражает патогенетические механизмы хронического сосудистого поражения головного мозга.

Этиология и патогенез дисциркуляторной энцефалопатии

ДЭ — это полиэтиологический синдром, который развивается при различных заболеваниях сердечно-

сосудистой системы. Наиболее частыми причинами нарушения кровоснабжения головного мозга являются гипертоническая болезнь, атеросклероз магистральных артерий головы, сахарный диабет и заболевания сердца с высоким риском тромбоэмболии в головной мозг. Реже нарушения мозгового кровообращения развиваются в результате воспалительных изменений сосудов (васкулитов), нарушений свертывающей системы крови, аномалий развития сосудов и т. д. В подавляющем большинстве случаев сосудистая мозговая недостаточность развивается у лиц пожилого возраста [2, 3, 6, 19].

Как следует из определения, в формировании синдрома ДЭ участвуют два патогенетических механизма: повторные острые нарушения мозгового кровообращения и хроническая ишемия головного мозга. При этом острые нарушения мозгового кровообращения часто не сопровождаются клинической картиной инсульта так называемые «немые» инфаркты или кровоизлияния. Нейровизуализационные и морфологические методы исследования свидетельствуют, что «немые» инфаркты являются наиболее частым вариантом острого нарушения мозгового кровообращения. Следует отметить, что термин «немой инфаркт» или «немое кровоизлияние» означает, что острое нарушение мозгового кровообращения протекает без клинической картины инсульта, но не бессимптомно. Наиболее частым проявлением «немых» нарушений мозгового кровообращения являются когнитивные и/или эмоциональные расстройства, которые не распознаются, как инсульт. Обычно «немые» инфаркты или кровоизлияния весьма незначительны по объему. Наиболее частой их причиной является микроангиопатия вследствие длительно существующей неконтролируемой артериальной гипертензии, сахарного диабета или других заболеваний, поражающих сосуды небольшого калибра [2, 6, 19].

Хроническая церебральная ишемия приводит к изменению плотности белого вещества головного мозга с формированием феномена лейкоареоза. Морфологической основой лейкоареоза являются демиелинизация, глиоз и расширение периваскулярных пространств. В типичных случаях сосудистый лейкоареоз располагается перивентрикулярно, достигая максимальной





©Практична ангіологія



выраженности в области передних рогов боковых желудочков. Диффузные изменения белого вещества приводят к разобщению корковых и подкорковых церебральных структур, что обусловливает характерную клиническую картину ДЭ с наличием когнитивных, эмоционально-аффективных, поведенческих и других неврологических нарушений. Кроме того, ишемические изменения белого вещества приводят к вторичной церебральной атрофии, которая развивается по механизму валлеровской дегенерации. Как и лейкоареоз, церебральная атрофия при ДЭ максимально выражена в передних отделах головного мозга [4, 8, 9, 19, 22].

Клинические проявления дисциркуляторной энцефалопатии

Клиническая картина ДЭ весьма вариабельна. Однако в подавляющем большинстве случаев доминируют неврологические, эмоциональные и когнитивные симптомы дисфункции лобных долей головного мозга, что отражает патогенетические основы и локализацию патологического процесса при ДЭ.

В зависимости от выраженности нарушений принято выделять три стадии ДЭ. На I стадии в клинической картине доминируют субъективные неврологические симптомы: больные жалуются на головную боль, головокружение, тяжесть или шум в голове, расстройства сна, повышенную утомляемость при физических и умственных нагрузках. Субъективные неврологические симптомы имеют астено-депрессивную природу в рамках сосудистых эмоциональных нарушений вследствие дисфункции лобных долей головного мозга. Очевидно, что субъективные неврологические симптомы весьма неспецифичны и часто наблюдаются у пациентов без ДЭ в рамках астенодепрессивных нарушений иной этиологии. Поэтому наличие только субъективных неврологических симптомов у пожилого человека с сердечно-сосудистыми заболеваниями не является надежным основанием для диагноза ДЭ [3, 10].

Объективно на I стадии ДЭ выявляются легкие когнитивные нарушения: эпизодическая забывчивость, легкие трудности концентрации внимания, повышенная утомляемость при умственной работе. Для верификации когнитивных расстройств на I стадии ДЭ необходимо подробное нейропсихологическое исследование. Простые тесты (например, краткая шкала оценки психического статуса, тест рисования часов, Монреальская скрининговая шкала), как правило, не выявляют нарушений. В неврологическом статусе также может отмечаться асимметричное повышение сухожильных рефлексов, неуверенность при выполнении координаторных проб, изменения походки [12, 13].

О II стадии ДЭ говорят в тех случаях, когда имеющиеся неврологические нарушения формируют клинически очерченный синдром. Например, речь может идти о синдроме умеренных когнитивных расстройств. Такой диагноз правомерен в тех случаях, когда нарушения памяти и других когнитивных функций явно

выходят за рамки возрастной нормы, но не достигают выраженности деменции [11, 12, 23].

Диагностические критерии синдрома умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте [23]

- Снижение когнитивных функций, по словам самого пациента или по мнению его ближайшего окружения (родственников или сослуживцев)
- Снижение результатов нейропсихологических тестов по сравнению с нормативными данными
- Ухудшение когнитивных функций в последнее время
- Нет ограничений в повседневной жизни (больные однако могут испытывать затруднения в сложных и/или необычных для них видах активности)
- Деменция отсутствует

Характерной особенностью когнитивных нарушений при ДЭ является преимущественная заинтересованность регуляции произвольной деятельности, что отражает дисфункцию передних отделов головного мозга. Снижается психическая активность пациентов, возникают трудности планирования деятельности, нарушается гибкость интеллектуальных процессов и устойчивость внимания. При этом первичные механизмы памяти, восприятия и речи остаются относительно интактными. Весьма часто сосудистые когнитивные нарушения сочетаются с эмоциональными расстройствами в виде снижения фона настроения, эмоциональной лабильности, повышенной раздражительности [6, 9—12].

На II стадии ДЭ также могут развиваться такие неврологические нарушения, как псевдобульбарный синдром, пирамидная недостаточность, как правило, асимметричная, экстрапирамидные расстройства в виде гипокинезии, легкого или умеренного повышения мышечного тонуса по пластическому типу, атактический синдром и др. Субъективные неврологические симптомы на II стадии ДЭ становятся менее значимыми для пациента [3, 7].

На III стадии ДЭ отмечается сочетание нескольких из указанных выше неврологических синдромов и, как правило, присутствует сосудистая деменция (СоД). СоД развивается в результате прогрессирующего течения менее тяжелых когнитивных нарушений при отсутствии адекватного контроля сердечно-сосудистых заболеваний. Свидетельством трансформации умеренных когнитивных нарушений в деменцию является формирование зависимости пациента от посторонней помощи по причине когнитивной недостаточности. О наличии такой зависимости говорит, в частности, невозможность или значительные затруднения самостоятельного взаимодействия с врачом, когда пациент не может точно рассказать историю заболевания, не выполняет рекомендаций врача из-за забывчивости или трудностей организации деятельности [13, 21].

СоД является одним из наиболее тяжелых осложнений неблагоприятного течения сосудистой мозговой

www.angio.health-ua.com № 5-6 (44-45) • 2011



22.09.2011 15:10:17



недостаточности. По статистике, сосудистая этиология лежит в основе не менее 10-15% деменций в пожилом возрасте [21]. Важно отметить, что при ДЭ отмечается параллельное нарастание выраженности когнитивных и двигательных расстройств. Поэтому СоД в подавляющем большинстве случаев сопровождается выраженными нарушениями походки по типу лобной дисбазии и псевдобульбарным синдромом. Также типичны нарушения функции тазовых органов по центральному типу. Наличие изолированной деменции прогрессирующего течения в отсутствие очаговой неврологической симптоматики более характерно для болезни Альцгеймера и крайне редко наблюдается при сосудистом поражении головного мозга [2, 8, 9].

Диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

Для диагностики синдрома ДЭ необходимо тщательное изучение анамнеза заболевания, оценка неврологического статуса, применение нейропсихологических и инструментальных методов исследования. Важно подчеркнуть, что присутствие сердечно-сосудистых заболеваний у пожилого человека само по себе еще не является доказательством наличия сосудистой мозговой недостаточности. Необходимым условием правильной диагностики является получение убедительных доказательств причинно-следственной связи между неврологическими и когнитивными симптомами и цереброваскулярной патологией, что нашло отражение в принятых на сегодня диагностических критериях ДЭ.

Диагностические критерии ДЭ [3]

- Наличие признаков (клинических, анамнестических, инструментальных) поражения головного мозга
- Наличие признаков острой или хронической церебральной дисциркуляции (клинических, анамнестических, инструментальных)
- Наличие причинно-следственной связи между нарушениями гемодинамики и развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики
- Клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности

Важным аргументом в пользу сосудистой этиологии энцефалопатии являются характерные особенности когнитивного статуса в виде недостаточности регуляции произвольной деятельности. Для выявления данного вида когнитивных нарушений используются нейропсихологические методики, чувствительные к симптомам дисфункции лобных долей головного мозга.

В качестве скрининга можно использовать батарею лобных тестов В. Dubios, Монреальскую скрининговую шкалу когнитивных нарушений, тест рисования часов и др. [15, 20, 21, 27].

«Батарея» тестов на лобную дисфункцию [15]

- 1. Кониептуализация. Пациента спращивают: «Что общего между яблоком и грушей?» Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение («Это фрукты»). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ. Потом спрашивают: «Что общего между пальто и курткой?»... «Что общего между столом и стулом?». Каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл. Максимальный балл в данной пробе — 3, минимальный — 0.
- 2. Беглость речи. Просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву «с». При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту — 3 балла, от 7 до 9 - 2 балла, от 4 до 6 - 1 балл, 3 и менее - 0 баллов.
- 3. Динамический праксис. Больному предлагается повторить за врачом моторную серию А.Р. Лурия («кулак-ребро-ладонь»). При первом предъявлении трех серий движений больной только следит за врачом, при втором предъявлении трех серий — повторяет движения врача, наконец, следующие два раза по три серии делает самостоятельно. Результат: правильное выполнение девяти серий движений — 3 балла, шести серий — 2 балла, трех серий (совместно с врачом) — 1 балл.
- 4. Простая реакция выбора. Дается инструкция: «Сейчас я проверю ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз, вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, вы должны ударить только один раз». Выстукивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-1-1-2. Оценка результата: правильное выполнение — 3 балла, не более 2 ошибок — 2 балла, много ошибок — 1 балл, полное копирование ритма врача — 0 баллов.

- 5. Усложненная реакция выбора. Дается инструкция: «Теперь если я ударю один раз, то вы ничего не должны делать. Если я ударю 2 раза подряд, вы должны ударить только раз». Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата аналогично п. 4.
- 6. Исследование хватательных рефлексов. Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует ставится 1 балл, в противном случае — 0 баллов.

Подтверждением сосудистой природы когнитивных и других неврологических нарушений является нейровизуализация, предпочтительнее магнитно-резонансная томография. Данный метод исследования позволяет визуализировать последствия перенесенных острых нарушений головного мозга и диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) (рисунок). Наличие этих изменений является неоспоримым доказательством сосудистого поражения головного мозга. Однако даже

[©]Практична ангіологія

















ПЕРЕВІРЕНИЙ ЧАСОМ КОРЕКТОР РЕОЛОГІЇ КРОВІ*

- Клінічне покращення у 9 з 10 пацієнтів з гострим цереброваскулярним порушенням
 - М. М. Танашян, М. А. Домашенко. Трентал $^\circ$ при ишемических цереброваскулярных заболеваниях. // Атмосфера. Нервные болезни. N° 4, 2005.
- 86% загальна клінічна ефективність у пацієнтів з порушенням мозкового кровообігу
 - Т. С. Мищенко. Трентал® в лечении больных с острым ишемическим инсультом. // Здоров'я України. № 7/1, квітень 2008. Стор. 30–31.
 - ^{*}В. М. Кошкін, П. І. Богданець, О. Д. Наставшева, О. А. Алексєєва. Місце препарату Трентал[®] (пентоксифіліну) в програмі лікування хронічних облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок і різних судинних ускладнень. // РМЗ, № 5, том 17, 2009.

Інструкція до медичного застосування препарату Трентал®. Наказ МОЗ України № 751 від 17.12.08; реєстраційне посвідчення № UA/9232/01/01 (амп.). Наказ МОЗ України № 844 від 07.10.10; реєстраційне посвідчення № UA/9232/02/01 (табл.). UA.PEN.11.01.02



90.9







Рисунок. Выраженный лейкоареоз у больного с хронической неконтролируемой артериальной гипертензией (МРТ в Т2-взвешенном изображении выявляет массивные зоны гиперинтенсивного сигнала вокруг боковых желудочков)

при наличии доказанного сосудистого церебрального поражения клиническая симптоматика может вызываться также и другими причинами. Так, не менее 15% деменций в пожилом возрасте относятся к так называемой «смешанной» деменции, когда цереброваскулярная недостаточность сочетается с болезнью Альцгеймера [5, 13, 17, 18].

Лечение сосудистой мозговой недостаточности

Недостаточность мозгового кровообращения представляет собой осложнение различных сердечнососудистых заболеваний. Поэтому этиотропная терапия ДЭ должна быть в первую очередь направлена на лежащие в основе сосудистой мозговой недостаточности патологические процессы, такие как артериальная гипертензия, атеросклероз магистральных артерий головы, заболевания сердца и др. [2, 3, 16].

Патогенетически обоснованно назначение препаратов, воздействующих преимущественно на микроциркуляторное русло [2, 3, 6, 10]. К числу таких препаратов относится Трентал, представляющий собой производное метилксантина. Механизм действия данного препарата состоит в ингибировании фосфодиэстеразы 4-го типа, что вызывает увеличение содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и форменных элементах крови. На фоне применения Трентала усиливается церебральный кровоток за счет увеличения просвета сосудов, без эффекта обкрадывания. Кроме того, накопление цАМФ в тромбоцитах и эритроцитах оказывает некоторый антиагрегантный эффект, способствует увеличению деформируемости форменных элементов крови и снижению ее вязкости [1, 14, 24, 25].

Эффективность **Трентала** при хронической сосудистой мозговой недостаточности подтверждена многочисленными клиническими наблюдениями. Более чем в 20 рандомизированных контролируемых исследованиях, выполненных в европейских странах, было показано, что на фоне применения **Трентала** у пациентов с СоД и менее тяжелыми когнитивными нарушениями отмечается статистически значимая положительная динамика когнитивных показателей и других невро-

логических нарушений [25]. По некоторым данным, **Трентал** также оказывает положительный эффект при деменции, развившейся в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения [24]. В России исследование эффективности **Трентала** при сосудистой мозговой недостаточности было проведено в амбулаторно-поликлинической сети г. Москвы. В исследовании участвовало 55 больных с последствиями нетяжелого инсульта. На фоне терапии было отмечено достоверное улучшение памяти, внимания и других когнитивных функций [1].

В отечественной практике вазоактивные препараты принято назначать курсами по 2—3 мес 1—2 раза в год. Однако в последние годы широко обсуждается целесообразность более длительной сосудистой терапии.

Как уже отмечалось выше, сосудистые когнитивные нарушения в рамках синдрома ДЭ весьма часто сочетаются с эмоциональными расстройствами: сосудистой депрессией различной степени выраженности, эмоциональной лабильностью и раздражительностью. При наличии клинически значимых эмоциональных нарушений показана антидепрессивная терапия. При этом следует применять антидепрессанты без холинолитического эффекта, так как нарушение ацетилхолинергической передачи может усугубить когнитивную недостаточность. Положительно воздействуют на процессы памяти и внимания селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, флувоксамин) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, милаципран) [21].

Развитие синдрома деменции требует дополнительного назначения препаратов, преимущественно воздействующих на процессы синаптической передачи. Установлено, что наибольшей клинической эффективностью при деменциях различной этиологии обладают ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепизил, ривастигмин, галантамин, ипидакрин) и блокатор НМДА-рецепторов мемантин. На фоне применения данных препаратов отмечается регресс выраженности когнитивных расстройств, улучшается поведение больных, они становятся менее зависимыми от посторонней помощи. Лечение ацетилхолинергическими или глутаматергическими препаратами следует осуществлять длительное время (возможно, постоянно). Допустима и оправдана комбинированная терапия: назначение одного из ингибиторов и мемантина одновременно [2, 16, 26].

В заключение следует подчеркнуть, что всесторонняя оценка состояния сердечно-сосудистой системы пациентов с сосудистой мозговой недостаточностью, воздействие как на причину нарушений, так и на основные симптомы ДЭ, несомненно, способствует повышению качества жизни пациентов и предотвращению тяжелых осложнений сосудистой мозговой недостаточности, таких как СоД и двигательные расстройства.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале «Русский медицинский журнал», 29 апреля 2010 г, том 18, N 9.

№ 5-6 (44-45) • 2011 [©]Практична ангіологія





Dale Birenbaum¹, Laura W. Bancroft², Gary J. Felsberg²

Визуализация при остром инсульте

Компьютерная томография без контрастирования

По мере старения населения и появления новых методов лечения в острый период инсульта быстрая диагностическая оценка этой категории пациентов будет проводиться все чаще. В настоящее время в США компьютерная томография (КТ) без контрастирования остается первоочередным методом визуализации в начальной оценке пациентов с подозрением на инсульт (рис. 1).

В описании КТ-признаков инсульта выделяют три фазы: острая (> 24 ч), подострая (от 24 ч до 5 дней) и хроническая (недели). При остром инсульте отмечается цитотоксический отек, а изменения при этом могут иметь различную степень выраженности. Их также обозначают как «ранние ишемические изменения» и раньше называли «острейшими». Внутриклеточный отек приводит к гибели клеток серого вещества и изменениям белого вещества с последующим «сглаживанием» церебральных извилин. Иногда ви-

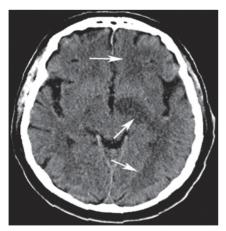


Рис. 1. Инфаркт в зоне кровоснабжения СМА Примечание: на аксиальной компьютерной томограмме без контрастирования видны зоны сниженной плотности в белом веществе слева и сглаживание борозд, что соответствует клинической картине церебрального инфаркта.

зуализируется тромб в проксимальных отделах средней мозговой артерии (СМА), который выглядит как зона повышенной плотности. При подостром инсульте отмечается вазогенный отек с большим объемным эффектом, зона низкой плотности с четко очерченными краями. Масс-эффект и риск вклинения в этот период наиболее высокие. В хронической фазе вследствие гибели нервной ткани отмечается снижение плотности.

Безконтрастная КТ головы позволяет выявить ранние признаки инсульта, но что наиболее важно исключить внутричерепное кровоизлияние и процессы, проявляющиеся похожим образом (церебральные опухоли и геморрагии). КТ также применяют для диагностики острых внутричерепных кровоизлияний, так как при исследовании хорошо контрастируется сгусток повышенной плотности («светлый») и ликвор низкой плотности («темный») (рис. 2-4). Доступность и небольшая длительность проведения исследования делают его очень эффективным при первичной оценке пациентов с подозрением на инсульт.

Компьютерная томографическая ангиография

Все более доступными становятся новые мультислайсовые компьютерные томографы. Компьютерная томографическая ангиография (КТА) является малоинвазивным исследованием, при котором проводится инъекция контрастного вещества, и затем в артериальную фазу выполняют тонкосрезовую спиральную КТ головы.

Программное обеспечение позволяет переформатировать полученные изображения в любой плоскости, делая возможной более полную оценку сосудистой системы. Трехмерная реконструкция контрастных КТ-ангиограмм позволяет получить четкие изображения церебральных сосудов. Визуализация всей внеи внутричерепной системы циркуляции начинается

www.angio.health-ua.com

Nº 5-6 (44-45) • 2011



¹University of Central Florida School of Medicine, Florida Hospital Emergency Medicine Residency Program, Orlando, FL. ²University of Central Florida School of Medicine, Florida Hospital Deptartment of Radiology, Orlando, FL.







Рис. 2. Массивное субарахноидальное (САК) и интравентрикулярное кровоизлияние

Примечание: на аксиальной компьютерной томограмме видно крупный, «яркий», повышенной плотности очаг геморрагии в области перимезенцефальной цистерны и вдоль намета мозжечка. Виден рефлюкс крови из субарахноидального пространства базальных цистерн в 3-й и 4-й желудочки. Отмечается явная гидроцефалия. Причиной САК является сосудистая мальформация (см. рис. 8).



Рис. 3. Гипертензивная интрапаренхимальная гематома

Примечание: на безконтрастной компьютерной томограмме видно крупную гематому в области базальных ядер, в которой имеется уровень жидкости (отмечены звездочкой и стрелкой соответственно).



Рис. 4. Гипертензивная интрапаренхимальная гематома с вклинением под серп большого мозга

Примечание: на безконтрастной компьютерной томограмме видно крупный очаг геморрагии в области базальных ядер справа с массэффектом и смещением срединных структур влево или вклинением под серп большого мозга. Передние рога — части латеральных желудочков. Правый передний рог сдавлен столь сильно, что он практически облитерирован. Дилатация левого переднего рога связана с обструктивной гидроцефалией вследствие компрессии третьего желудочка.

Nº 5-6 (44-45) • 2011

с аортальной дуги и захватывает Виллизиев круг большого мозга, занимая всего 60 с (рис. 5). Выявление зон сужения или окклюзии сосудов позволяет быстро и точно провести диагностику и определиться с тактикой лечения.

Если в течение 3 ч после появления симптомов на КТА выявляют окклюзию крупного церебрального сосуда, то принимают решение о проведении тромболитической терапии рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (обычно альтеплазой). Проведение внутриартериального тромболизиса или механическая экстракция тромба могут быть эффективными в ситуациях, если крупный и доступный сгусток выявляют позже чем через 3 ч после появления симптомов. Подобное решение должен принимать опытный нейрорадиолог или нейрохирург. Выявление патологии внечерепных отделов сонных артерий или дуги аорты в некоторых случаях объясняют причину ишемического события. Например, при выявлении расслоения сонной артерии проведение агрессивной механической и тромболитической терапии не показано.

Кроме диагностики стенозирующих и окклюзирующих процессов, КТА позволяет получать изображения аневризм (рис. 6 и 7), других сосудистых аномалий, таких как артериовенозные мальформации, включая



Рис. 5. Гипертензивная интрапаренхимальная гематома с вклинением под серп мозга

Примечание: на коронарной двухмерной реконструкции КТ-ангиограммы видно вклинение влево вследствие крупного правостороннего интрапаренхимального кровоизлияния. Это данные того же пациента, что и на рисунке 4.



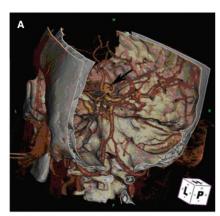
Рис. 6. Аневризма базилярной верхушки на KT-ангиограмме в аксиальной проекции

©Практична ангіологія









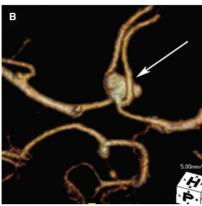


Рис. 7. Аневризма передней соединительной артерии: А — на церебральной КТ-ангиограмме с трехмерной реконструкцией и костной анатомией видно аневризму передней соединительной артерии; В — представлены КТА-изображения Виллизиева артериального круга (аневризма обозначена стрелкой)



Рис. 8. САК и интравентрикулярное кровоизлияние вследствие разрыва сосудистой мальформации

Примечание: на сагиттальных срезах переформатированных компьютерных томограмм видны повышенной плотности элементы сосудистой мальформации (показаны стрелкой), которые стали причиной внутрижелудочкового кровоизлияния (данные того же пациента, что и на рисунке 2).

их питающие артерии и вены (рис. 8). Ротация этих изображений эффективна при планировании хирургических операций и манипуляций.

Многие современные инсультные центры начинают использовать этот метод у всех пациентов с острым инсультом. Наиболее значимые ограничения к применению КТА включают аллергические реакции на контрастное вещество и почечную недостаточность.

Компьютерная томографическая перфузия

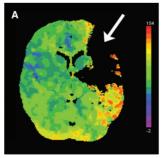
Этот метод более широкодоступен, чем магнитнорезонансная визуализация, и может быть быстро про-

изведен на любом стандартном спиральном томографе, непосредственно после проведения томографии без контрастного усиления. Во время КТ-перфузии быстро вводят контрастное вещество и повторно получают томограммы. На основании общего количества крови и скорости кровотока в различных сосудистых зонах метод позволяет диагностировать инсульт и потенциальные зоны обратимого повреждения с сохраненной мозговой тканью в зоне ишемической полутени (пенумбры).

Мозговой кровоток (МК) — это мозговой объем крови (МОК), поделенный на среднее время транзита (СВТ). СВТ — это временная разница между артериальным притоком и венозным оттоком; это наиболее чувствительный показатель оценки нарушений кровотока. Показатель повышен при таких состояниях как гипотензия наряду с окклюзированными и суженными сосудами. Время до пика (ВДП) иногда используют вместо СВТ.

Во время инсульта в зоне инфарцирования снижается как МК, так и МОК. Сниженный общий МОК является наиболее специфичным индикатором зоны, которая собственно испытывает необратимую ишемию и не восстановится.

В зонах мозга, которые потенциально могут пострадать (ишемическая пенумбра), МК снижен, а МОК — в норме или повышен. В этом участке потенциально обратимого повреждения для поддержания гомеостаза должна быть сохранена система ауторегуляции. Церебральная ауторегуляция приводит к расширению коллатеральных сосудов, повышая МОК в зонах мозга, компримированных вследствие снижения МК (рис. 9). Например, ткань, находящаяся дистальнее окклюзированного сосуда (обычно СМА), кровоснабжается близлежащими неокклюзированными сосудами (передней и задней мозговыми артериями). Перфузия этих тканей характеризуется отсроченной доставкой контрастного вещества при сохранности его общего количества (которое достигает мозговой ткани). КТ-перфузия позволяет выявить зону пенумбры. Этот метод применялся



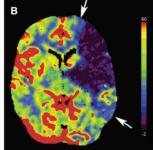


Рис. 9. Инфаркт в зоне кровоснабжения левой СМА: А — на регионарной карте церебрального кровотока, полученной с помощью метода КТ-перфузии, видно крупный перфузионный дефект в левой лобной и височной долях, заметный по причине отсутствия окрашивания цветом; В — на регионарной карте объемного церебрального кровотока видно полутень со сниженной перфузией (голубые зоны, отмеченные стрелками), которая окружает дефект (пурпурный) и является зоной потенциальной обратимой ишемии

www.angio.health-ua.com

№ 5-6 (44-45) • 2011





в некоторых исследованиях и отдельных клинических ситуациях для решения вопроса о лечении пациентов, у которых время развития симптомов инсульта неизвестно, либо симптомы последнего появились после пробуждения ото сна, или если пациент не доступен продуктивному контакту ввиду афазии. В таких ситуациях все еще может быть эффективна фармакологическая или механическая реперфузия. Метод может использоваться для диагностики вторичного вазоспазма у пациентов, перенесших САК.

Метод КТ-перфузии имеет некоторые ограничения, так как для его проведения необходим мультидетекторный компьютерный томограф и специальное программное обеспечение, позволяющее проанализировать полученные изображения и цветные карты с целью выявления потенциальных причин нарушения кровообращения. При КТ-перфузии зоны визуализации подвергаются существенной лучевой нагрузке, которая соответствует таковой при получении 40 КТ срезов этой же области. Если оборудование и программное обеспечение некорректно настроены, то это может приводить к массивному облучению.

Магнитно-резонансная томография

Время проведения рутинной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы обычно составляет до 1 ч. Исследование не очень информативно при диагностике цитотоксического или внутриклеточного отека в первые 24 ч после инсульта. Стандартные последовательности (Т1 и Т2) позволяют эффективно выявлять вазогенный отек, отмечаемый в подострой фазе инсульта. Быстрые спиновые Т2-взвешенные последовательности позволяют четко выявить зоны отека, которые невидны на КТ, и поэтому могут быть эффективны при диагностике подострого инсульта (рис. 10). Последовательности с подавлением сигнала от свободной жидкости (от англ. «fluid attenuated inversion recovery» (FLAIR)) применяют для подавления сигнала от цереброспинальной жидкости таким образом, что последняя выглядит темной. На FLAIRизображениях, по сравнению с обычными Т1- и Т2режимами, хорошо видно острое САК, что делает его эффективным при диагностике острого инсульта у пациентов с подозрением на САК. Кровоизлияние выглядит светлым на FLAIR-изображениях и поэтому его легко заметить.

Последовательность градиентного эхо (ГЭ) полезна в выявлении продуктов крови. Гипоинтенсивность вследствие парамагнитного эффекта гемосидерина, которая также известна как «свечение» (от англ. «blooming»), влияет на магнитное поле и снижает интенсивность сигнала. Поэтому на ГЭ-изображениях кровь выглядит черной (рис. 11).

Магнитно-резонансная диффузия

МР-диффузия — это метод, значительно влияющий на подход к лечению пациентов с острым ишемическим инсультом. В некоторых центрах диффузионновзвешенные изображения (ДВИ) получают в течение 10 мин, что существенно изменило подход к веде-

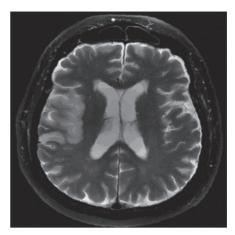
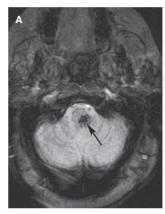


Рис. 10. Правосторонний инфаркт в зоне кровоснабжения СМА.

Примечание: на быстрой спиновой Т2-взвешенной томограмме с подавлением сигнала от жира видно гиперинтенсивный сигнал и сглаживание извилин в области правой височной доли, что соответствует картине подострого инфаркта



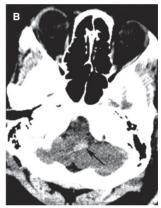


Рис. 11. Геморрагический стволовой инфаркт: А — на ГЭи МР-томограммах видно фокус гипоинтенсивного сигнала,
что обусловлено парамагнитными свойствами
гемосидерина — явление, известное как «свечение»;
В — на аксиальных компьютерных томограммах видно
зону повышенной плотности, соответствующей
кровоизлиянию в ствол мозга

нию пациентов, так как метод позволяет очень быстро верифицировать ишемический инсульт. ДВИ применяют для выявления ранних ишемических изменений (острый инсульт, ранние ишемические изменения, цитотоксический отек), причем информативность визуализации существенно выше, чем при стандартной МРТ. МРТ с диффузией быстро становится золотым стандартом визуализации при остром инсульте. После того как геморрагический инсульт был исключен с помощью КТ, получение ДВИ позволяет улучшить выявление инсульта с 50% до более чем 95%.

Таким образом, метод MP-диффузии позволяет выявлять ишемические изменения через минуты после развития инсульта.

Именно способность количественной оценки движения молекул воды делает возможным проведение исследования методом МР-диффузии. В нормальных неповрежденных нервных клетках отмечается равное движение воды между здоровыми клетками. Во время острого ишемического инсульта происходит

№ 5-6 (44-45) • 2011

©Практична ангіологія



цитотоксическое внутриклеточное повреждение, и вода накапливается внутри поврежденных клеток, так как способность клетки пропускать воду уменьшается. Разница в содержании и диффузии воды между поврежденными и неповрежденными клетками может быть измерена, что и позволяет выявлять ишемизированные клетки при диффузионной МРТ. Зоны повреждения на томограммах выглядят яркими.

Для того чтобы легче определить зоны ишемии, применяют ADC-картирование (от англ. «apparent diffusion coefficient» — внешний коэффициент диффузии); зоны яркие при диффузии и темные на ADC, соответствуют очагу инфарцирования (рис. 12). АДСкарты следует использовать, поскольку некоторые зоны с высоким сигналом (вазогенный отек) могут выглядеть яркими. Это происходит потому, что диффузионная последовательность основана на Т2 и это «просвечивание» может стать причиной появления некоторых ярких сигналов, но эти зоны не являются вторичными относительно острого инфаркта и легко определяются на ADC-картах, позволяя установить точный первичный диагноз. Со временем эти изменения будут уменьшаться, так как инсульт переходит в подострую фазу (от 24 ч до 5 дней). Определенные паттерны повреждения, которые выявляют при МРдиффузии, позволяют квалифицированным нейрорадиологам определить временные показатели (начало события, его прогрессирование и разрешение).

МР-диффузионные изображения позволяют врачам проводить дифференциальную диагностику и отличать инсульт от других состояний (гемиплегическая мигрень, паралич Тодда (судороги), патология периферических или черепных нервов), имитирующих его.

Магнитно-резонансная перфузия

Визуализация всего мозга является одним из основных преимуществ MP-перфузии (перфузионновзвешенная визуализация — ПВВ), при этом генерируются карты СВТ и ВДП перфузии всего мозга. Как перфузионное КТ, метод ПВВ позволяет выявлять ишемическую полутень. Последняя представляет собой разницу между диффузионным (цитотоксический отек, необратимая ишемия, ишемическое ядро) и перфузионным дефектом аналогичным с СВТ и ВДП образом. Полутень — это диффузионно-перфузионное несоответствие, точное выявление которого помогает определиться с тактикой дальнейшего лечения, например, с целесообразностью расширения временного окна.

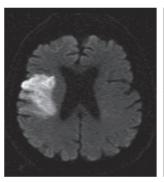
Магнитно-резонансная ангиография

Магнитно-резонансная ангиография (MPA) может проводиться пациентам с инсультом в сочетании с MPT головы с тем, чтобы способствовать определению тактики ведения. Метод позволяет выявлять выраженные атеросклеротические изменения сосудов области шеи и головы. Он также эффективен в диагностике менее распространенных причин ишемиче-

ского инсульта, таких как расслоение сонных и позвоночных артерий, фиброзно-мышечная дисплазия и венозный тромбоз. Как и при других вариантах МРТ, метод не может применяться у пациентов с кардиостимуляторами, некоторыми металлическими имплантатами, при аллергии к контрастным веществам и у пациентов с выраженной клаустрофобией.

Сонография

Транскраниальная допплерография (ТКДГ) сосудов головы и шеи является эффективным вспомогательным методом оценки при остром инсульте. Он рекомендован пациентам, которые пребывают в нестабильном состоянии. ТКДГ могут выполнять для оценки базальных внутричерепных артерий у больных с острым ишемическим инсультом, которым по каким-либо причинам не подходят стандартные методы визуализации, такие как КТА или МРА (рис. 13). Лучше всего визуализируются артерии, находящиеся на основании мозга (СМА, передняя мозговая артерия, сифон сонной артерии, позвоночная, базилярная и глазная артерии). Тем не менее, исследование неинформативно вследствие импеданса височной кости у 30% пациентов. Первичное назначение ТКДГ состоит в выявлении и количественной оценке состояния внутричерепных сосудов и коллатералей



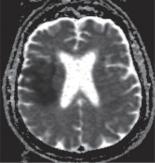


Рис. 12. Правосторонний инфаркт в зоне кровоснабжения СМА

Примечание: ограниченная диффузия в зоне инфарцирования приводит к повышению интенсивности сигнала на ДВИ (A) и снижению его интенсивности на ADC-изображениях (B).

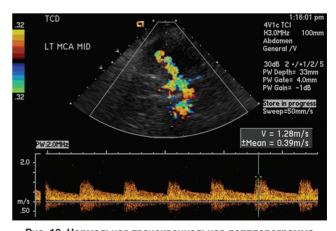


Рис. 13. Нормальная транскраниальная допплерограмма

Примечание: на цветном допплеровском изображении левой средней церебральной артерии продемонстрирован нормальный кровоток и формы волн с максимальной скоростью 1,28 м/с.

www.angio.health-ua.com

Nº 5-6 (44-45) • 2011







(стеноз, тромбоз, эмболия и др.) и, в частности, наличия церебрального вазоспазма (особенно после САК). Было показано, что допплерографическое исследование сонных артерий является точным методом оценки степени окклюзии внечерепных отделов внутренних сонных артерий.

Ангиография

Катетерная церебральная ангиография или цифровая субтракционная ангиография является стандартом, с которым обычно сравнивают результаты всех неинвазивных методов обследования, свидетельствующих о сужении просвета сонных артерий, и представляет собой золотой стандарт в диагностике многих видов цереброваскулярной патологии. Ангиография — динамическое исследование, которое является необходимым инструментом визуализации медленного кровотока через суженный сосуд и замедленного наполнения капиллярных сосудов. Кроме того, во время проведения церебральной ангиографии специалист может лечить окклюзии или сужения, а также сосудистые мальформации.

Выводы

В лечении пациента с острым инсультом необходимо точное практическое понимание методов визуализации. Из-за широкой доступности и скорости проведения исследования безконтрастная КТ остается исследованием выбора для первичной оценки пациента с острым инсультом — она используется для исключения кровоизлияния. После определения уровня креатинина можно провести КТА с тем, чтобы получить дополнительные данные о стенозах и окклюзии кровеносных сосудов. Если на КТ-ангиограммах определяется больших размеров тромб за пределами 3-часового временного окна, тогда может быть показан механический или интраартериальный тромболизис, который выполняется квалифицированным интервенционным нейрорадиологом.

Перфузионная КТ- и МРТ-визуализация помогает диагностировать инсульт и определить потенциально жизнеспособную мозговую ткань (ишемическая полутень).

Эти методы способствуют решению вопроса о дальнейшей тактике лечения и целесообразности реперфузии в случаях, когда пациент поступает вне временного окна, то есть позже чем через 3 ч после появления симптомов или если время начала неизвестно.

Традиционная МРТ, благодаря ее превосходным способностям контрастировать мягкие ткани, оста-

ется важнейшим инструментом оценки пациентов с инсультом в подострой фазе. Специализированные методики МРТ также имеют большое значение для исключения кровоизлияния у пациентов с подозрением на САК. МР-диффузия позволяет неинвазивным образом диагностировать ишемические изменения и в некоторых центрах проводится в течение 10 мин, резко изменяя тактику ведения пациента, так как ишемический инсульт может быть быстро верифицирован. МРТ с диффузией стремительно становится золотым стандартом визуализации при остром инсульте, но его применение ограничено из-за отсутствия повсеместного доступа к этой дорогостоящей технологии, а также опытных нейрорадиологов, способных интерпретировать результаты.

МРА эффективна при диагностике менее частых причин ишемического инсульта, таких как расслоение сонных и позвоночных артерий, фиброзномышечная дисплазия и венозный тромбоз. Метод также позволяет выявлять аневризмы.

Сонография в настоящее время является вспомогательным методом в диагностике инсульта в ряде случаев. Ангиография по-прежнему остается золотым стандартом диагностики многих вариантов цереброваскулярной патологии. Катетерная ангиография является важным инструментом в руках опытного интервенциониста и продолжает оставаться методом, на основании которого постоянно развиваются и с которым постоянно сравниваются новые подходы к диагностике и лечению инсульта.

Несмотря на то что Американское общество радиологии предпочитает использовать при диагностике острого инсульта МРТ, а не КТ, практически этот метод в настоящее время недоступен в большинстве центров. Рекомендуемые последовательности МРТ включают Т1, Т2, FLAIR, ГЭ (для крови), ДВИ при острой ишемии, МРА и ПВИ (для визуализации ишемической полутени). В большинстве отделений неотложной помощи МРТ как инструмент диагностики острого инсульта недоступна. Нередко в отделениях неотложной помощи применяют ДВИ-МРТ с целью дифференциальной диагностики в сомнительных случаях.

Статья печатается в сокращении. Western Journal of Emergency Medicine, 2011, Vol. XII, 1: 67–76.

Перевод подготовил Константин Кремец













Е.А. Коваль.

Днепропетровская государственная медицинская академия

Стратификация рисков у пациентов с острым коронарным синдромом в условиях реальной клинической практики и совершенствование подходов к дифференцированному применению антитромботической терапии

овышение эффективности антитромботической терапии острого коронарного синдрома (ОКС) закономерно связано с ее интенсивностью, но сопровождается также увеличением количества кровотечений. Данные регистра GRACE (2003) указывают на 3-кратное повышение риска госпитальной смерти у больных, имевших большие кровотечения [1, 2]. Это было справедливо и высоко достоверно (р = 0,001) как для общей популяции больных (5,1-18,6%), так и для пациентов со всеми вариантами ОКС: нестабильной стенокардией (3-16,1%), NSTEMI (5,3-16,3%) и STEMI (7-22,8%) [2]. Повышение летальности, непосредственно связанное с кровотечениями, заставило кардиологов более внимательно отнестись к предотвращению геморрагических осложнений. Подробный анализ результатов регистров GRACE, CRUSADE изменил парадигму подходов к интегральной оценке антикоагулянтной терапии ОКС. Начиная с рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) (2007) и в их последних положениях (2011) [1] отмечается, что применение антикоагулянтной терапии, показанное уже всем больным с ОКС, должно оцениваться не только по снижению риска повторных ишемических/ тромботических событий, но и по уменьшению количества кровотечений индивидуально для каждого пациента. Такая тактика является основой современной стратификации риска для индивидуального выбора оптимальной антикоагулянтной терапии с учетом формы ОКС и вида предполагаемой реваскуляризации.

В Украине правильная стратификация риска при применении антикоагулянтов имеет особое значение вследствие доминирования тромболизиса при OKC с элевацией сегмента ST и длительной (до 8 сут) антикоагуляции при тотально преобладающей консервативной медикаментозной стратегии ведения больных с ОКС без элевации сегмента ST. Однако этот вопрос является актуальным и при использовании инвазивной стратегии реперфузии.

В связи с этим началось проведение активной работы по выделению чувствительных, достаточно специфичных, но быстро и легко применимых в широкой практике критериев риска развития кровотечений для гармонизации антитромботической терапии. Так, многовариантный анализ данных того же регистра GRACE [1, 2] показал, что возраст — 1,22 (на каждые 10 лет), женский пол — 1,36, хроническая почечная недостаточность (XПH) -1,53 и кровотечения в анамнезе — 2,18 — самые значимые факторы оценки риска кровотечений, которые можно использовать непосредственно при госпитализации больного. Авторы американского регистра CRUSADE (2005, 2009, 2011) предложили формализовать оценку и рассчитывать CRUSADE score — шкалу, включающую такие показатели, как исходный гематокрит, уровень клубочковой фильтрации, частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (АД), сосудистые заболевания в анамнезе, сахарный диабет (СД), признаки застойной сердечной недостаточности (3СН) и пол. Внесение

Nº 5-6 (44-45) • 2011 www.angio.health-ua.com





данных в режиме online в специальную программу (www.crusadebleeding.org/) позволяет рассчитать риск внутригоспитальных кровотечений, однако подобный ресурс нельзя считать широкодоступным для ежедневной ургентной практики в нашей стране, и, кроме того, программа анализирует гемодинамические параметры (АД, ЧСС), которые могут быть более связаны со степенью ишемии и, соответственно, тромботическим риском. Многие факторы риска кровотечений были обобщены М. Моѕсиссі (2003) и основаны преимущественно на данных регистра GRACE. Практически без изменений они были изложены в Европейских рекомендациях по ведению больных с ОКС без стойкой элевации сегмента ST (2007, 2011) [1, 2]. Р. Сагпо и соавторы [3] обследовав 1017 больных, последовательно поступивших в клинику с ОКС (средний возраст 63 ± 11 лет, 89% мужчин, 36% с инфарктом миокарда (ИМ) с зубцом Q), установили, что показатель годичной смертности при ИМ составил у лиц с большими кровотечениями 15,1% и был в три раза выше, чем в общей популяции. L. Ricon и соавторы [4] определили, что более значимым для оценки риска кровотечений является клиренс креатинина, так как среди 456 больных в реальной популяции с ОКС, имевших кровотечения разной тяжести и поступивших с нормальным уровнем креатинина плазмы крови, у 80% этот показатель был ниже 60 мл/мин и только у 5% не отмечали в анамнезе ни снижения функции почек, ни снижения клиренса креатинина < 90 мл/мин. В то же время развитие кровотечений и наличие анемии продолжают сказываться на долгосрочном прогнозе больных с ОКС даже в течение 2 лет. А. Тотазек и соавторы [5] на основании анамнеза 603 последовательных госпитализаций больных с ОКС в 2003-2004 гг. показали, что годичная и 2-летняя смертность больных с Hb > 100 г/л и Hb < 100 г/л составили соответственно 18-52% за год и 22-65% за 2 года (p = 0,001). Закономерно большее внимание зарубежных исследователей привлекает изучение риска кровотечений у больных, которым планируется проведение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). S. Mehta и соавторы [6] недавно предложили алгоритм оценки клинического риска, основываясь на базе Национального кардиоваскулярного регистра, включившего результаты 302 152 ЧКВ. Частота кровотечений в этой популяции составила 2,4%. Большая база данных позволила авторам выявить 15 клинических переменных, ассоциированных с пост-ЧКВ-кровотечениями и, используя их в дальнейшем как тренировочную когорту, создать усовершенствованную систему из минимального количества 9 переменных. Они включили возраст (1,4), пол (1,83), СН в анамнезе (1,25), уровень клубочковой фильтрации (1,11), заболевания периферических артерий (1,21), отсутствие предшествующих ЧКВ, наличие 3CH IV функционального класса (1,46), STEMI (2,6) NSTEMI (1,41) как форм ОКС и кардиогенного шока (2,16). В результате первичного анализа из модели были исключены как незначимые артериальная гипертензия (АГ), цереброваскулярные заболевания

(ЦВЗ), ЗСН III функционального класса, масса тела и операции на клапанах в анамнезе. Авторы справедливо отметили, что данная модель более предназначена именно для оценки риска при проведении ЧКВ. Но если рассмотреть результаты обобщения данных на первом этапе исследования, можно отметить, что значимыми оказались те же факторы: возраст, женский пол, масса тела. Не оказавшее влияния на риск кровотечений наличие СД, ЦВЗ, курения, дислипидемии, семейного анамнеза ишемической болезни сердца (ИБС), по нашему мнению, отражает, прежде всего, уровень тромботического риска у больных. Среди более узконаправленных моделей следует отметить тщательное изучение возраста и риска кровотечений при STEMI, предложенное R. Lopes [7], R. Mehran, А Budaj и соавторами [11, 12], на основании анализа результатов 13 819 больных с ОКС, включенных в исследование ACUITY. Однако и в этом проекте было отмечено достоверное влияние массы тела, женского пола, клиренса креатинина, исходного уровня гемоглобина, транзиторных ишемических атак (ТИА)/ инсульта, курения, АГ. Последние 3 переменные имели меньшее влияние, что также связано (по нашему мнению) с тем, что они отражают преимущественно тромботический риск в популяции. Риск кровотечений с возрастом больных повышался в данном исследовании в зависимости от характера терапии (бивалирудин/нефракционированный гепарин (НФГ)+ IIb/IIIa-блокаторы) с 1,7 против 3,2 у лиц моложе 55 лет до 2,2-4,6 от 55 до 64 лет, 3,6-6,4 от 65 до 74 лет и закономерно был максимальным у больных старческого возраста -5,8-10,1%.

Если рассмотреть классическую для ОКС шкалу оценки риска TIMI, то можно отметить, что ряд факторов, а именно: прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) в последние 7 дней (+ 1), более 2 ангинозных приступов за последние сутки (+ 1) и позитивный тропониновый тест или повышение активности МВфракции креатинфосфокиназы (+1), отклонение сегмента $ST \ge 0.5$ мм (+ 1) в большей степени относятся к факторам, повышающим риск тромботических осложнений, а наличие ИБС в анамнезе или стеноз коронарной артерии > 50% (+ 1), наличие 3 и более факторов риска ИБС (общий холестерин, семейный анамнез, АГ, СД, курение (+ 1)) не носят конкретной окраски, определяющей характер последующего эффекта антитромботической терапии, но больше отражают тромботический риск как риск последующих преимущественно неблагоприятных ишемических событий. Факторы риска геморрагических осложнений почти не представлены — только возраст 65 лет и старше (+1), а также A Γ , не отмеченная как самостоятельный фактор риска, и СД (в смысле возможного наличия поражения почек и изменения длительности циркуляции антитромботического препарата). Как было продемонстрировано в ранее проанализированных моделях, АГ и СД сами по себе действительно не работают как факторы только геморрагического риска. Таким образом, несмотря на большую значимость применения подобной стратификации, она



№ 5-6 (44-45) • 2011 [©]Практична ангіологія



Таблица 1. Оценка тромботических и геморрагических рисков при назначении базисной антикоагулянтной терапии больным с фибрилляцией предсердий согласно ESC Guideline, 2010 (данные G. Lip)

Балльная оценка по шкале CHD2DS2-VASc*	N-7329	Частота инсульта, %	HAS-BLED	Признак	Масса тела, баллы
0	1	0	Н	Гипертензия (Hypertension)	1
1	422	1,3	А	Нарушение функций почек/ печени (Abnormal renal/liver Functions)	1 + 1 1 – 2
2	1230	2,2	S	Инсульт (Stroke)	1
3	1730	3,2	В	Кровотечение (Bleeding)	1
4	1718	4,0	L	Лабильное MHO (Labile INR)	1
5	1159	6,7	Е	Лица пожилого возраста (стар- ше 65 лет) (Elderly (> 65))	1
6	679	9,8	D	Лекарственные средства/ алкоголь (Drugs/alcohol)	1 + 1 1 - 2
7	294	9,6			
8	82	6,7			
9	14	15,2			

носит несколько односторонний характер. Если использовать шкалу оценки риска GRACE (возраст, ЧСС, систолическое АД, креатинин, класс по шкале Killip при госпитализации, наличие изменений ST, позитивные кардиальные биомаркеры, остановка сердца), то клиническая картина также кардинально не изменится, хотя здесь факторы риска/пользы интенсивности антикоагуляции распределены более равномерно. Если рассмотреть один из последних алгоритмов (ESC, 2010) по определению геморрагического риска у пациентов с мерцательной аритмией, получающих антикоагулянты [8], то можно отметить, что его подсчет сочетается с дальнейшей углубленной оценкой тромботического риска по расширенной шкале CHADS, но оба риска для каждого больного существуют как бы отдельно, что и сказывается на колебании количества осложнений, пропорционально не связанном с повышением уровня тромботического риска, например: 6-7 пунктов — 9,6-9,8% осложнений, а 5 и 8 пунктов — 6.7% (табл. 1).

Однако у каждого больного с ОКС реально сочетаются оба вида рисков: тромботический и геморрагический. Данная проблема в Украине перестала носить сугубо академический характер в связи с широким внедрением в практику новых видов антикоагулянтов для консервативного ведения больных: эноксапарина, фондапаринукса, бивалирудина и эптифибатида при инвазивном ведении больных, вытеснивших стандарт НФГ. Так, результаты исследования OASIS-5 у больных без элевации сегмента ST и OASIS-6 с элевацией сегмента ST, ExTRACT TIMI 25 [1, 9] указали на преобладание антиишемической эффективности эноксапарина по сравнению с фондапаринуксом, явное при применении инвазивных стратегий и фибринспецифического тромболитического препарата, однако за счет меньшей безопасности и увеличения количества кровотечений, что сказалось на исходах заболеваний. Так, в исследовании OASIS-6 частота основных клинических событий (смерть/ИМ/большие кровотечения) к 30-му дню в группе фондапаринукса была на 14% ниже, чем в группе НФГ/плацебо. С другой стороны, в исследовании ExTRACT TIMI 25на 1 тыс. пролеченных эноксапарином пациентов отмечали уменьшение количества больных с нефатальным ИМ на 15 человек, ургентных реваскуляризаций — на 7; повышение количества выживших за счет лечения эноксапарином на 6 человек сопровождалось увеличением кровотечения только на 4 случая, хотя и нефатальных и нецеребральных.

Все вышеизложенное заставило нас провести клиническое исследование, направленное на сравнительное изучение тромботических и геморрагических рисков в реальной популяции больных со всеми видами ОКС в условиях крупного (около 2 тыс. госпитализаций в год) специализированного коронарного центра г. Днепропетровска при применении консервативной стратегии ведения пациентов [10]. Были оценены данные 507 больных с ОКС, последовательно госпитализированных в инфарктные отделения центра, путем заполнения в течение первых суток при поступлении дополнительной формы, отражающей тромботические и геморрагические риски с расчетом суммы отдельных рисков, согласно предложенной нами схеме градации (табл. 2), и проведена последующая бивалентная (одновременная) стратификация больных в группы высокого, среднего и низкого тромботического и геморрагического рисков для подбора последующего характера и интенсивности антитромботической терапии. Предложенная градация рисков была разработана на основе анализа вышеизложенных международных градаций тромботических и геморрагических рисков и предшествующего анализа собственных многолетних клинических данных. Она включила все значимые и легко определяемые при госпитализации клинические переменные: женский пол, возраст 65 лет и старше, возраст 75 лет и старше, хронические заболевания почек (ХЗП), ХПН в анамнезе, повышение уровня креатинина, кровотечения в анамнезе, массу тела ≤ 70 кг, язвенную болезнь в анамнезе, фибромиому,

www.angio.health-ua.com

Nº 5-6 (44-45) • 2011









Таблица 2. Критерии оценки геморрагического и тромботического риска при назначении антитромботической терапии

Геморрагический риск	Баллы	Тромботический риск	Баллы
Возраст 65 лет и старше	1,5	Регулярный прием АСК в последние 7 дней	2
Возраст 75 лет и старше	2,5	ИБС, ЦВЗ, периферический атеросклероз в анамнезе	1
Женский пол	1,5	Острые сосудистые события (ИМ, ишемический инсульт/ТИА) в анамнезе	2
X3П, XПН в анамнезе, повышение уровня креатинина	1,5	СД	2
Кровотечения в анамнезе или анемия	2,0	Прием селективных НПВП > 3 мес	1
Масса тела ≤ 70 кг	1,5		
Язвенная болезнь в анамнезе	1,0		
Фибромиома в анамнезе	1,0		
Геморрагический инсульт в анамнезе	2,0		

Примечание: геморрагический риск: низкий — 1-2,5 балла, средний — 3,0-4,5 балла, высокий — > 5 баллов; тромботический риск: низкий — 1-2 балла. средний — 3-4 балла. высокий — 5-7 баллов.

геморрагический инсульт в анамнезе. Данные 8 критериев были предложены для расчета уровня геморрагического риска. Для одновременной оценки уровня тромботического риска у пациента были предложены следующие 5 основных переменных: постоянный прием АСК в последние 7 дней, ИБС, ЦВЗ, периферический атеросклероз в анамнезе, острые сосудистые события (ИМ, ишемический инсульт/ТИА) в анамнезе, СД, прием селективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) > 3 мес. Суммация и деление рисков были сделаны аналогично делению больных согласно шкале ТІМІ. Естественно, что больные с ОКС имели преобладающие тромботические риски: только 32% — низкий уровень риска, а 68% — высокий и средний. В то же время уровень геморрагических рисков был значительно ниже: высокий риск отмечен лишь у 13% больных, а низкий — выявлен практически у половины (49%). Как показало традиционное деление больных по шкале TIMI, предложенные нами уровни риска соответствовали общей тяжести всех клинических форм ОКС. Так, высокий и средний риск при ОКС без элевации сегмента ST зафиксирован в 82% случаев, а у больных со STEMI низкому уровню риска соответствовали лишь 7% пациентов. Среди критериев тромботического риска фигурировали с убывающей частотой нестабильное течение атеросклероза многих сосудистых бассейнов (79%), осложненные ЦВЗ (45%), прием АСК (43%), наличие СД (15%), регулярный прием НПВП в течение последних 3 мес (4%). Для повышенного геморрагического риска наиболее частой детерминантой был возраст (69%), женский пол (52%), затем масса

тела (17%), язвенная болезнь в анамнезе (13%), известные заболевания почек (13%), незначительная частота предшествующих кровотечений, перенесенного геморрагического инсульта. Сопоставление уровней тромботических и геморрагических рисков у каждого больного индивидуально для гармонизации антитромботической стратегии показало, что более чем в половине случаев определение дальнейшей терапевтической стратегии (более агрессивной при преобладании тромботических и щадящей при высоких геморрагических рисках) конкретно не прописано в рекомендациях и остается на усмотрение врача (43%). Это прежде всего пациенты с сочетанием высоких геморрагического и тромботического рисков, а также больные со средним геморрагическим риском и всеми уровнями тромботического риска.

На втором этапе исследования была проведена ретроспективная валидация критериев риска, особенно геморрагического, на основе клинических данных, эффективности процедуры и госпитальных исходов у 153 больных, получивших тромболитическую терапию. Течение госпитального периода в этой популяции осложнилось двумя большими кровотечениями (TIMI major). В обоих случаях, согласно предложенным нами критериям, рассчитанный исходный геморрагический риск был средним (женский пол, возраст старше 65 лет, ХЗП в анамнезе — 4,5 балла) и высоким (то же + масса тела < 70 кг — 4,5 + 1,5 — 6 баллов), а тромботический риск — высоким (5 и 6 баллов соответственно). Еще одно небольшое кровотечение наблюдалось у больного со средними как тромботическим, так и геморрагическим рисками.

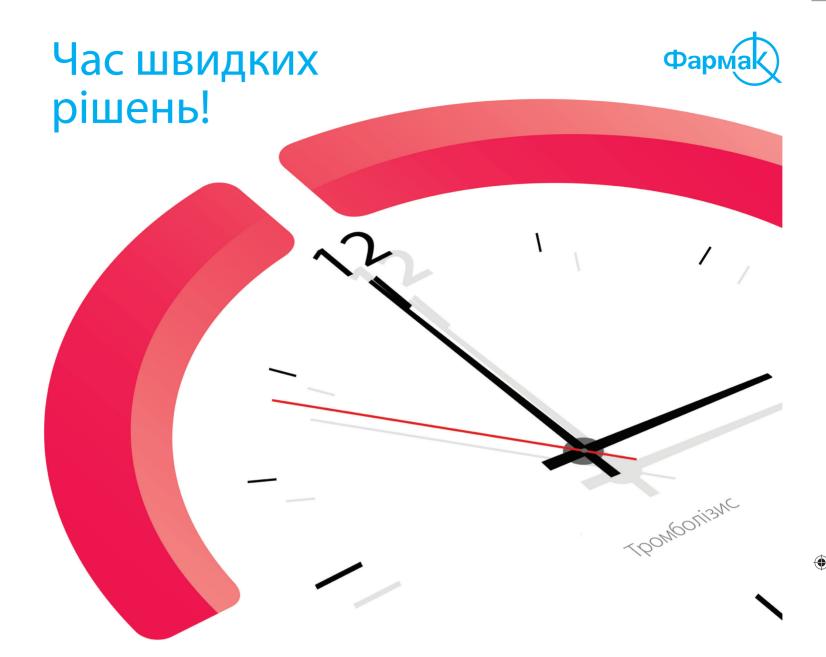
Таблица 3. Результаты одновременной оценки тромботических и геморрагических рисков (507 последовательных госпитализаций с ОКС)

Риск	Геморрагии	Высокий	Средний	Низкий
Тромбоза	Высокий	2%	6%	24%
	Средний	5%	10%	20%
	Низкий	8%	25%	

№ 5–6 (*44–45*) • 2011 [©]Практична ангіологія







Фармакіназа[®] – препарат вибору для тромболітичної терапії!



www.farmak.ua

Виробник: Фармак, м. Київ, вул. Фрунзе, 63 0 (44) 239 19 44





Ж КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

К ограничениям исследования следует отнести открытый характер, одноцентровость, меньший объем выборки по сравнению с крупномасштабными регистрами ОКС.

Таким образом, подытожив результаты проведенных исследований, можно сделать следующие выводы.

- Проведено первое в реальной клинической практике исследование распространенности и выраженности тромботических и геморрагических рисков в украинской популяции больных с ОКС.
- Предложены критерии оценки отдельно тромботических и геморрагических рисков на основании синтеза шкалы ТІМІ, дополнительных факторов тромботического риска, предложенных в научной периодике, рекомендаций ESC (2007, 2011), регистров GRACE, CRUSADE по оценке геморрагического риска. Проведена индивидуальная оценка частоты сочетания разных степеней тромботических и геморрагических рисков.
- Изучена частота сочетания различных уровней тромботического и геморрагического рисков у больных со всеми формами ОКС.
- Ретроспективный анализ уровней тромботического и геморрагического риска у больных с развитием геморрагических осложнений в госпитальный период показал валидность предложенной градации и ее применимость в реальной практике.

Литература

- 1. ESC guideline for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. 2007 and 2011 versions. www.escardio.org/guidelines
- 2. Moscucci M. et al. Impact of bleedings on the hospital outcomes of the patients with acute coronary syndromes according to the GRACE registry data // EHJ. -2003; 24: 1815.
- 3. Carno P. et al. Negative impact of major bleedings on ACS outcomes in real world population // ACCare. 2008; 10/S3 (abstr. 340).
- 4. Ricon L. et al. Creatinine clearance and GRACE bleeding score in ACS patients with normal serum creatinine concentration at admission // ACCare. 2008; 10/S3 (abstr. 135).
- 5. Tomasek A. et al. Anemia and longterm ACS prognosis // ACCare. 2008; 10/S/3 (abstr. 126).
- 6. Mehta S. et al. Elaboration of new algorithm of bleeding risk assessment on the base of National Cardiovascular Data Registry // Clin. Cardiovasc. Interven. 2009; 2: 222—229.
- 7. Lopes et al. Age as criterion of high risk of bleeding complications // JACC. -2009; 53: 1021-1030.
- 8. ESC guideline on atrial fibrillation. 2010 version. www.escardio.org/guidelines
- 9. OASIS-6 investigators. Effects of Fondaparinux on Mortality and RI in patientswith acute ST-segment elevation MI // JAMA. 2006; 295: 1519–1530.
- $10.\,\mathrm{E.A.}$ Коваль и др. Результаты сравнительного открытого одноцентрового исследования стратификации рисков у пациентов с ОКС в условиях реальной клинической практики // Здоровье Украины. 2010.
- 11. Mehran R. et al. Association of major bleeding and myocardial infarction with the evidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST elevation acute coronary syndrome: a risk model from the ACUITY trial // EHJ. 2009; 30 (16): 1942.
- 12. Budaj A. et al Age and bleeding complications in OASIS-5 trial // Eur. Heart J. 2009; 30: 655–661.

АНОНС

Европейское общество кардиологов Французское общество кардиологов

VIII Глобальный форум по клиническим исследованиям в кардиологии (CVCT)

2-3 декабря 2011 года, г. Париж, Франция

Цели CVCT-форума

- Ознакомление практикующих врачей и молодых исследователей с научной базой клинических исследований, начиная с дизайна протокола клинического исследования и до интерпретации результатов
- Изучение базовых знаний, которые приводят к разработке дизайна основных клинических исследований
- Определение и понимание наилучших доказательств, полученных в клинических исследованиях
- Изучение влияния результатов клинических исследований на обновление руководств
- Определение наиболее важных положений в кардиологии
- Поиск новых направлений клинических исследований в кардиологии

Зарегистрировавшись в качестве участника форума, вы получаете возможность:

- посетить и принять участие в пленарных заседаниях;
- участвовать во всех основных секциях, дискуссиях и семинарах;
- представить постерное сообщение.

Цена участия составляет **400 евро** для представителей стран Центральной и Восточной Европы.

Научный комитет также предоставляет ограниченное количество грантов (оплата регистрационного взноса и проживание в отеле) для молодых ученых (до 35 лет).

Просим всех желающих представить свои научные работы до 1 октября 2011 г.

Регистрация и подача тезисов осуществляется через сайт конгресса www.globalcvctforum.com

Тезисы, принятые Научным комитетом, будут опубликованы в материалах форума.

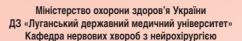
Организационная поддержка конгресса в Восточной Европе осуществляется компанией **East Site Management & Research**: тел.: +38 (057) 702-63-76; факс: +38 (057) 702-63-77;

Анна Терентьева — e-mail: aterentyeva@esmar.com.ua, **Музычко Ольга** — e-mail: omuzychko@esmar.com.ua www.globalcvctforum.com



№ 5-6 (44-45) • 2011 [©]Практична ангіологія





НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ НЕЙРОЕНДОКРИНОЛОГІЇ

20-21 жовтня 2011 року, м. Луганськ

(Згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і НАМН України)

Тематика наукової програми конференції

20 жовтня 2011 року	21 жовтня 2011 року
Пленарне засідання	Секційні засідання
 Сучасні погляди на особливості функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи Механізми розвитку нейроендокринних розладів 	 Клінічна характеристика окремих нейроендокринних патологічних станів Методи діагностики і лікування нейрогормонально-обмінних порушень Засоби профілактики неврологічних ускладнень ендокринопатій

Просимо надсилати тези, статті та заявки на участь у конференції до 15 вересня 2011 року у друкованому варіанті за адресою: 91015, м. Луганськ, кв. Степний, 1/51, Сорокіну Юрію Миколайовичу (моб. тел.: +38 (095) 290-99-01; +38 (067) 643-49-47) та в електронномуваріанті на e-mail: lynxet@gmail.com

Просимо обов'язково (до 15 вересня 2011 року) повідомити форму участі у конференції на e-mail: lynxet@gmail.com:

- 1. Публікація статті або тез у збірнику матеріалів конференції (без участі).
- 2. Особиста участь у роботі конференції:
 - 1) з усною доповіддю (до 15 хв); 2) з усним повідомленням (до 15 хв); 3) зі стендовою доповіддю; 4) як слухач.
- 3. Виставка апаратури, інструментарію, лікарських препаратів.

Місце проведення: м. Луганськ, Луганський музично-драматичний театр, вул. Оборонна, 11.

Адреса університету: м. Луганськ, кв. 50 років Оборони Луганська, 1 Г.

Додаткову інформацію про участь у конференції можна отримати за електронною адресою: Neuron-LSMU@yandex.ru

Оргкомітет: Мироненко Тетяна Василівна— тел.: (0642) 77-05-09; (0642) 77-05-60; (0642) 63-93-79; моб.: (050) 292-90-27; Сорокін Юрій Миколайович— тел.: (095) 290-99-01, e-mail: lynxet@gmail.com; Василенко Вікторія Миколаївна— тел. (050) 558-58-98, e-mail: vikvas007@gmail.com; тел./факс: (0642) 77-05-09.

AHOHC

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії МОЗ України

Науково-практична конференція Актуальні питання клінічної ендокринології та ендокринної хірургії

18 листопада 2011 року, м. Київ. (Згідно з Реєстром конгресів, з'їздів, конференцій МОЗ України на 2011 р.)

Програма симпозіуму

- Патології щитоподібної та прищитоподібних залоз, надниркових залоз
- Діагностика і лікування цукрового діабету та його ускладнень

Планується ознайомити слухачів з новітніми рекомендаціями Американської та Європейської тиреоїдних асоціацій, консенсусу Европейського товариства ендокринних хірургів щодо диференційної діагностики пухлин надниркових залоз, новими розробками в лікуванні діабету, а також відбудеться презентація монографії з первинного гіперпаратиреозу та клінічних протоколів з діагностики та лікування основних форм ендокринопатій.

Матеріали доповідей, схвалені оргкомітетом, будуть надруковані у вигляді статей у фаховому журналі «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія».

Детальніша інформація щодо конференції та програма будуть розміщені на веб-сайті www.endosurg.com.ua в розділі новини та конференції.

Місце проведення: м. Київ, Кловський узвіз, 13 А, 5-й поверх, конференц-зала) Український науково-практичний центр ендокринної хірургії МОЗ України.

Адреса оргкомітету:

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії; Кловський узвіз, 13 А, Київ-01021, Україна; тел./факс: (044) 253-66-26; (044) 564-09-20; тел./факс: (044) 560-75-46;

> e-mail: endosurg@unet.net.ua; www.endosurg.com.ua











СИДНОФАРМ Molsidomine

табл. 2 мг

Ефективне лікування СТЕНОКАРДІЇ без розвитку толерантності

- Зменшує частоту нападів стенокардії
- Підвищує толерантність до фізичного навантаження
- Не викликає звикання при тривалому застосуванні

Sopharma PHARMACEUTICALS

Ліцензія № UA/2305/01/01 від 22.10.2009 Представництво АД "Софарма" в Україні: вул.. Машинобудівельна, 50–і, м. Київ, 03067, Україна, тел..: (044) 351–1369, е—mail: office@sopharma.net.ua

**:



В.В. Косарев, С.А. Бабанов, Самарский государственный медицинский университет

Современные подходы к антиангинальной терапии при ишемической болезни сердца: в фокусе сиднонимины

шемическая болезнь сердца (ИБС; лат. *morbus ischaemicus cordis*) — патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий сердца. ИБС известна человечеству около 2 тыс. лет. Еще в I веке н. э. Плиний в своей книге «История природы» описал случаи внезапной смерти, сочетавшиеся с интенсивными болями за грудиной.

Гиппократ указывал, что «боль в области сердца, которая появляется с определенной частотой у старых людей, является предзнаменованием внезапной смерти». Бартолетти (1576—1630), Гарвей (1527—1658), Морганьи (1684—1771) описывали случаи возникновения у лиц пожилого и старческого возраста сильных острых болей в левой половине грудной клетки, сопровождавшихся беспокойством, страхом, удушьем, обмороком во время приступа.

Первое описание классической стенокардии принадлежит У. Гебердену (1772), который для ее обозначения в своем докладе Лондонскому королевскому обществу впервые применил термин «angina pectoris» и подробно и точно охарактеризовал клиническую картину «грудной жабы» («геберденова грудная жаба»). Раггу (1799) первым указал на связь стенокардии с изменением структуры сердца и поражением коронарных артерий. Он же первым высказал предположение, что ангинозная (стенокардитическая) боль возникает вследствие уменьшения снабжения сердца кровью.

В 1909 г. на I Съезде российских терапевтов было дано классическое описание клинической картины инфаркта миокарда в основополагающем труде В.П. Образцова и Н.Д. Стражеско «К симптоматологии и диагностике тромбоза коронарных артерий». (Стражеско Николай Дмитриевич — известный советский терапевт, организатор науки, академик АН СССР и Академии наук Украины, Герой Социалистического Труда).

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания занимают 1-е место среди всех причин смертности в экономически развитых странах, являясь одной из наиболее распространенных патологий среди хронических неинфекционных заболеваний. Несмотря на это, начиная со второй половины XX века в странах Западной Европы и Северной Америки наблюдается устойчивое снижение смертности от сердечнососудистых заболеваний. Эта тенденция отмечается в последние годы и в странах Восточной Европы [1, 2].

В Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 1 млн человек, то есть примерно 700 человек на 100 тыс. населения. ИБС часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную и трудовую деятельность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [1–4].

Основой снижения заболеваемости и смертности при ИБС является борьба с управляемыми факторами риска заболевания. Так, еще в классическом Фремингемском исследовании, начатом в США в 1949 г., показано, что риск развития ИБС связан с повышенным артериальным давлением (АД), высоким уровнем холестерина, курением, нарушением толерантности к глюкозе и гипертрофией левого желудочка (результаты Фремингемского исследования см. на интернет-сайте Национального сердечного института США — www.nhlbi.nih.gov/about/framingham, 1998).

- 1. Немодифицируемые (неизменяемые) факторы риска ИБС [5–7]:
 - возраст старше 50–60 лет;
 - пол (мужской);
 - отягощенная наследственность.
- 2. Модифицируемые (изменяемые) факторы риска ИБС [5–7]:
- дислипидемии (повышенное содержание в крови холестерина, триглицеридов и атерогенных липопротеинов и/или снижение содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности);

www.angio.health-ua.com № 5-6 (44-45) • 2011

22.09.2011 15:10:25



- артериальная гипертензия (АГ);
- курение;
- ожирение;
- нарушения углеводного обмена (гипергликемия, сахарный диабет);
 - гиподинамия;
 - хронический стресс;
 - нерациональное питание;
 - гипергомоцистеинемия и др.

Сочетание у одного человека нескольких факторов риска значительно повышает опасность заболевания ИБС и, как правило, отягощает ее течение.

Фармакотерапия ИБС предусматривает обязательное проведение профилактических мероприятий, направленных на устранение модифицируемых факторов риска ИБС. Важная роль при этом отводится коррекции АГ, нормализации уровня глюкозы у больных сахарным диабетом, отказу от курения, комплексной модификации диеты, борьбе с избыточной массой тела, физическим тренировкам [1–3].

Лечение стенокардии напряжения предусматривает применение различных групп лекарственных средств, воздействующих на те или иные звенья патогенеза ИБС [3].

Основным патогенетическим фактором ИБС является нарушение кровотока в коронарных артериях, приводящее к дисбалансу между перфузией и метаболическими потребностями миокарда.

Потребность миокарда в кислороде определяется напряжением миокардиальной стенки, частотой сердечных сокращений и сократимостью миокарда и зависит от метаболических процессов, связанных, в том числе, и с трансмембранными токами ионов кальция, объема желудочков сердца и величины систолического АД. Сократимость зависит от характера органического поражения сердца. Снабжение сердечной мышцы кислородом напрямую связано с состоянием коронарного кровотока, а величина последнего зависит от коронарного сопротивления, активности симпатической нервной системы, уровня перфузионного давления, гемореологических свойств крови, в частности от уровня агрегации тромбоцитов [3, 8–11].

Основными целями лечения пациентов с ИБС являются: улучшение качества жизни пациента за счет снижения частоты приступов стенокардии и других актуальных для больного симптомов; профилактика острого инфаркта миокарда; улучшение выживаемости.

Препараты, применяемые при лечении ИБС:

- антиангинальные средства:
- донаторы оксида азота нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида-5мононитрат);
 - сиднонимины (молсидомин (Сиднофарм));
- β -адреноблокаторы (атенолол, бисопролол, пропранолол и др.);
- антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем и др.);
- противоатеросклеротические (гиполипидемические) средства;

- антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел);
 - метаболические средства (триметазидин).

Целью антиангинальной терапии при ИБС является уменьшение количества приступов стенокардии в течение суток вплоть до полного их устранения. Это дает возможность больному быть в повседневной жизни достаточно активным, не чувствовать жизненного дискомфорта в связи со многими ограничениями, предшествовавшими лечению. Подобные изменения физического и психологического статуса больного объективно приводят к существенному улучшению качества его жизни. Кроме того, во многих случаях симптоматическая терапия позволяет больному продолжать профессиональную деятельность, если она не связана с тяжелым физическим трудом.

Эффективным антиангинальное лечение считается в случае полного или почти полного устранения приступов стенокардии и возвращения больного к нормальной активности (стенокардия не более I функционального класса, когда болевые приступы возникают только при значительных нагрузках) и при минимальных побочных эффектах терапии [13—15].

Нитраты

Препараты нитратов при «грудной жабе» применяются уже около полутора столетий. Нитроглицерин был открыт Асканио Собреро в 1847 г. в Турине. А. Собреро также первым обратил внимание на сильную головную боль, вызываемую при пробе на язык небольших количеств нитроглицерина. В 1849 г. К. Геринг, исследуя на добровольцах фармакологическое действие нитроглицерина, подтвердил, что его применение достаточно закономерно вызывает головную боль. В 1876 г. Уильям Меррелл (William Murrell) впервые использовал нитроглицерин при стенокардии, хотя в то время нитроглицерин был занесен в Британскую фармакопею лишь как лекарственное средство от повышенного АД. Меррелл, врач-практик, работавший в двух лондонских госпиталях одновременно, экспериментально определил оптимальную дозировку из соотношения эффективности и безопасности: 1% спиртовый раствор нитроглицерина по 3 капли с пол-унцией воды 3 раза в сутки. В таком виде препарат действовал значительно дольше, чем амилнитрит, и более мягко. Публикация Меррелла, подводившая итоги нескольких лет исследований сначала на себе, а потом на пациентах со стенокардией, вошла в золотой фонд медицины. Год спустя фармацевтом Уильямом Мартиндейлом (William Martindale) была разработана твердая форма препарата: 1/100 грана нитроглицерина в шоколаде, которая, помимо удобства в применении, имела лучшую усвояемость. В 1882 г. в США известная фирма Parke, Davis & Co. стала производить нитроглицерин уже в пяти различных дозировках. При этом рабочие предприятий по производству нитроглицерина подвергались значительному воздействию паров органических нитратов. Результаты воздействия проявились в виде явлений привыкания к нитратам (о чем







свидетельствовали симптомы «болезни понедельника» («Monday disease»), исчезающие к концу недели) и синдрома отмены (воскресные сердечные приступы («Sunday Heart Attacks»)).

Механизм антиангинального действия нитратов заключается в уменьшении потребности миокарда в кислороде, что обусловлено снижением напряжения стенки желудочков, систолического АД и объема желудочков. Кроме того, антиангинальное действие реализуется путем улучшения снабжения миокарда кислородом: за счет увеличения коронарного кровотока, снижения коронарного сопротивления, уменьшения спазма коронарных артерий и увеличения коллатерального кровотока. Они обладают также ингибирующими адгезию и агрегацию тромбоцитов и, очевидно, антитромботическими свойствами. Антиагрегационные эффекты нитратов могут рассматриваться как важное дополнение их антиишемического действия [1, 2, 12, 14, 15].

Нитраты легко проникают через все слизистые оболочки, а также через кожу, поэтому они доступны в многочисленных лекарственных формах, которые можно подразделить на следующие (таблица) [2].

- 1. Всасывающиеся через слизистую оболочку полости рта:
- а) классические таблетки нитроглицерина для приема под язык, так называемые буккальные (то есть предназначенные для аппликации на слизистую оболочку щеки или десны) лекарственные формы нитроглицерина и изосорбита динитрата;
- б) аэрозоли нитроглицерина и изосорбита динитрата способны оказывать такое же быстрое действие, как и сублингвальные таблетки нитроглицерина (эффект начинается в течение 60–90 с), но значительно более удобны в применении.
- 2. Для приема внутрь: различные таблетки и капсулы изосорбита динитрата, изосорбита мононитрата и нитроглицерина. Таблетки могут быть обычными либо специальными, сделанными таким образом, чтобы продлить действие препарата.
- 3. Для нанесения на кожу. Мази нитроглицерина и специальные наклейки (пластыри) нитроглицерина для аппликации на кожу. Такие пластыри рассчитаны на действие в течение 24 ч.
- 4. Для внутривенного введения: ампулы с раствором нитроглицерина и изосорбита динитрата.

 β -адреноблокаторы. Препараты этой группы применяются для лечения пациентов с ИБС на протяжении более 40 лет. β -блокаторы являются препаратами первого выбора для лечения стенокардии, особенно у больных, перенесших инфаркт миокарда, так как они оказывают быстрое антиангинальное действие и к тому же приводят к снижению смертности и частоты повторного инфаркта при длительном применении [1–3, 14–15].

β-адреноблокаторы оказывают антиангинальное действие путем уменьшения потребности миокарда в кислороде (за счет снижения частоты сердечных сокращений, снижения АД и сократительной способности миокарда), увеличения доставки к миокарду кис-

лорода (в силу усиления коллатерального кровотока, перераспределения его в пользу ишемизированных слоев миокарда — субэндокарда), антиаритмического и антиагрегационного действия, снижения накопления кальция в ишемизированных кардиомиоцитах.

Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция). Основной точкой приложения препаратов данной группы на уровне клетки являются медленные кальциевые каналы, по которым ионы кальция переходят внутрь гладких мышечных клеток кровеносных сосудов и сердца. При наличии ионов кальция происходит взаимодействие актина и миозина, обеспечивающих сократимость миокарда и гладких мышечных клеток. Кроме того, кальциевые каналы «задействованы» в генерации пейсмекерной активности клеток синусового узла и проведении импульса по атриовентрикулярному узлу. Установлено, что вазодилатирующий эффект, вызванный антагонистами кальция, осуществляется не только посредством прямого действия на гладкие мышцы сосудистой стенки, но и опосредованно — через потенцирование высвобождения оксида азота эндотелием сосудов. Этот феномен был выявлен у большинства дигидропиридинов и исрадипина, в меньшей степени у нифедипина и негидропиридиновых препаратов. Для длительного лечения стенокардии из производных дигидропиридинов рекомендуется применять только пролонгированные лекарственные формы или длительно действующие препараты антагонистов кальция. Блокаторы кальциевых каналов — мощные вазодилататоры, они уменьшают потребность миокарда в кислороде, расширяют коронарные артерии. Препараты могут применяться при вазоспастической стенокардии, сопутствующих обструктивных легочных заболеваниях [1–2, 15]

Любой практикующий врач хорошо знает о высокой эффективности нитратов при стенокардии. В то же время нитраты нередко вызывают различные побочные эффекты — головную боль (иногда непереносимую), тошноту, гиперемию лица, артериальную гипотензию, учащенное сердцебиение; при регулярном приеме возможно развитие толерантности к данной группе препаратов. Кроме того, установлено, что применение нитратов показано далеко не всем пациентам с ИБС. Согласно результатам исследований ISIS-4 и GISSI-3 (58 050 и 19 394 пациентов соответственно), применение нитратов у пациентов с инфарктом миокарда не приводит к улучшению их прогноза. Кроме того, более длительные исследования MSMI (1072 пациента) и MDPIT (1779 пациентов) продемонстрировали, что длительный прием нитратов после инфаркта миокарда приводит к существенному ухудшению прогноза у этих больных. В последние годы появилось еще одно обстоятельство, затрудняющее применение органических нитратов у мужчин с ИБС: они несовместимы с приемом ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, к которым относятся силденафил, тадалафил и варденафил, применяемые при часто сочетающейся с ИБС эректильной дисфункции [16].

www.angio.health-ua.com № 5-6 (44-45) • 2011

PA05-06_2011_var2.indb 37



В качестве серьезной альтернативы нитратам могут рассматриваться, пожалуй, только препараты из группы сиднониминов. Первый и типичный представитель — Сиднофарм, один из широко применяемых препаратов молсидомина, его отличительной характеристикой является соотношение стоимость/эффективность.

Молсидомин является антиангинальным средством из группы сиднониминов. Не являясь нитратом по химическому строению, Сиднофарм (молсидомин) оказывает схожее с ними действие, поскольку способен отщеплять молекулу оксида азота - NO; сиднонимины и нитраты в настоящее время нередко объединяют в группу антиангинальных препаратов — донаторов оксида азота.

При попадании в организм молсидомин метаболизируется в печени, превращаясь в активное производное — SIN-1. Последний, попадая в кровь, активируется (SIN-1A), и от него отщепляется NOгруппа, воздействующая на процесс активации гуанилатциклазы. В результате гуанозинтрифосфат превращается в циклический гуанозинмонофосфат, что приводит к расслаблению клеток мышечной оболочки сосудов и вазодилатации.

Таким образом, вазодилатирующий эффект Сиднофарма близок к эффекту эндотелиального расслабляющего фактора. В коронарной системе расширяются главным образом эпикардиальные артерии. В венозной системе молсидомин расширяет преимущественно мелкие и средние сосуды, что способствует депонированию крови в ней, уменьшает приток крови к сердцу и преднагрузку на сердце. Молсидомин в высоких дозах оказывает расширяющее действие на артерии и артериолы, что способствует снижению периферического сопротивления, АД и постнагрузки. В отличие от органических нитратов, активирующих гуанилатциклазу лишь после образования S-нитрозотиола, Сиднофарм стимулирует образование циклического гуанозинмонофосфата без предварительного взаимодействия с SH-группами. Поскольку действие молсидомина не зависит от SH-групп, толерантность к нему не развивается, в то время как истощение SH-групп является причиной развития толерантности к нитратам. Снижается сопротивление коронарных артерий и на 20% увеличивается кровоток, что улучшает кровоснабжение ишемизированных участков миокарда. При этом не наблюдается феномена обкрадывания миокарда. Снижается агрегация тромбоцитов, уменьшается образование тромбоксана, подавляется адгезия тромбоцитов к сосудистой стенке, повышается синтез простагландина (простациклина), который ингибирует агрегацию тромбоцитов и оказывает сосудорасширяющее действие [2, 3].

Гемодинамические эффекты SIN-1 включают снижение систолического и конечного диастолического давления в левом желудочке, ударного объема, среднего АД и системного сосудистого сопротивления, увеличение частоты сердечных сокращений и диастолического коронарного кровотока [17]. Кроме того, SIN-1 ингибирует внутрикоронарную агрегацию тромбоцитов in vitro [18] и при внутрикоронарном введении [19], а также способствует высвобождению простациклина, препятствующего тромбообразованию [20]. В то же время прием молсидомина внутрь в дозе 8 мг 3 раза в сутки значимо не влиял на реологию крови у пациентов с ИБС [21]. Возможно также, что метаболит молсидомина SIN-1C обладает иммуномодулирующими свойствами, что может благоприятно влиять на течение иммунных процессов в очаге некроза при инфаркте миокарда. При длительном применении сиднониминов толерантность к ним или нитратам не развивается [16, 22].

Действие молсидомина проявляется через 15-20 мин, продолжительность действия — от 1 до 6 ч (в среднем 4 ч). Для профилактики приступов стенокардии таблетки по 2-4 мг принимают 2-3 раза в сутки после еды либо применяется форма пролонгированного действия — таблетка 8 мг (ретард) 1 раз в сутки. В более тяжелых случаях можно применять таблетку по 4 мг (форте) 3 раза в сутки или по 8 мг (ретард) 2 раза в сутки. Для купирования приступов стенокардии при плохой переносимости нитроглицерина можно принять сублингвально 1-2 мг молсидомина ($\frac{1}{2}-1$ таблетку по 2 мг).

Биодоступность препарата при приеме внутрь составляет 44-59%, концентрация в плазме крови достигает максимума в течение 1-2 ч, дальнейший метаболизм с высвобождением оксида азота и образованием метаболитов происходит быстро; период полувыведения $(T^1/_2)$ SIN-1 составляет 1—2 ч. Препарат не выделяется в неизмененном виде, 90% метаболитов выводятся из организма с мочой. У лиц пожилого возраста при печеночной и сердечной недостаточности эффект первого прохождения через печень уменьшается, а период полувыведения увеличивается [23]. При тяжелой печеночной недостаточности (увеличение бромсульфалеиновой пробы до 20-50%) отмечено замедление выведения и повышение концентрации молсидомина в плазме крови. Препарат не кумулирует (в том числе у больных с почечной недостаточностью).

Молсидомин расширяет периферические венозные сосуды, оказывает антиагрегантное, анальгезирующее и антиангинальное действие. Его венодилатирующая активность обусловлена выделением после ряда метаболических превращений оксида азота, стимулирующего растворимую гуанилатциклазу, в связи с этим молсидомин рассматривается как донатор оксида азота. В результате этого происходит накопление циклического гуанозинмонофосфата, который способствует расслаблению гладких мышц стенки сосудов (в большей степени — вен). Снижение преднагрузки даже без прямого влияния на сократимость миокарда приводит к восстановлению нарушенного при ИБС соотношения между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением (на 26% уменьшается потребность в кислороде). Препарат снимает спазм коронарных артерий, улучшает коллатеральное кровообращение, увеличивает переносимость нагрузок,

Nº 5-6 (44-45) • 2011

[©]Практична ангіологія





уменьшает количество приступов стенокардии при физической нагрузке, подавляет раннюю фазу агрегации тромбоцитов, снижает выделение и синтез серотонина, тромбоксана и других проагрегантов.

У больных с хронической сердечной недостаточностью молсидомин, снижая преднагрузку, способствует уменьшению размеров камер сердца. Он снижает давление в легочной артерии, уменьшает наполнение левого желудочка и напряжение стенки миокарда, ударный объем крови.

Клиническая эффективность молсидомина при ИБС оценена в ряде клинических исследований. В частности, R. Messin и соавторы [24] провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 6-недельное исследование эффективности обычной (4 мг) и ретардированной (8 мг) форм препарата у 90 больных со стабильной стенокардией напряжения. На фоне терапии выявлены достоверные повышение толерантности к нагрузке и уменьшение депрессии сегмента ST во время нагрузочных проб, снижение частоты ангинозных приступов и уменьшение потребности в нитроглицерине, причем пролонгированная форма оказалась несколько эффективнее.

В 1997 г. во Франции было проведено исследование ACCORD, в котором изучалось влияние сиднониминов на просвет коронарных артерий и прогноз у 700 больных, перенесших баллонную транслюминальную ангиопластику [Lablanche J.-M. et al., 1997]. Препаратом сравнения был дилтиазем. В качестве первичной точки отслеживалась 6-месячная летальность в группах сравнения, вторичными точками были частота рестенозов и изменение просвета коронарных артерий при повторной коронарографии через полгода.

В исследовании установлено, что линсидомин и молсидомин в большей степени увеличивают просвет коронарных артерий, снижают частоту рестенозов по сравнению с дилтиаземом, но не влияют на прогноз жизни пациентов с ИБС. Этим данным отчасти противоречат результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного J. Wohrle, М. Ноher и соавторами [25]. Исследование включало 166 пациентов после коронарной ангиопластики, получавших в течение 6 мес молсидомин 8 мг/сут или плацебо. На фоне фармакотерапии частота рестенозов оказалась такой же, как в группе плацебо, однако функциональный класс стенокардии заметно снижался.

Наряду с нитратами сиднонимины можно применять у больных с сердечной недостаточностью. Так А. Spring и соавторы изучали динамику изменения фракции выброса у 30 пациентов с сердечной недостаточностью. На фоне базовой терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающегося фермента, диуретики, сердечные гликозиды) фракция выброса составляла 33,8%, а через 3 мес после добавления к терапии молсидомина (6 мг/сут) она значимо увеличилась (до 44,8%). Проведенное сравнение влияния 24-часовой инфузии молсидомина и изосорбида-5-мононитрата на уровень давления в легочной артерии [Lechman et al., 1998] в рандомизи-

рованном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у 15 пациентов с NYHA II—III показало, что молсидомин в большей степени снижает давление в легочной артерии.

Интересное наблюдение сделали S.-D. Lee и соавторы (2001), описавшие трех пациентов с неспецифическим аортоартериитом и легочной гипертензией, у которых ингаляция оксида азота эффективно снижала давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление. Молсидомин (в отличие от нифедипина) в дозе 4 мг оказывал такой же эффект на длительное время, снижая одышку, улучшая гемодинамические параметры и увеличивая толерантность к нагрузке. В последнее время появились также данные о возможности применения молсидомина при лечении первичной легочной гипертензии у новорожленных.

Также одним из показаний для применения молсидомина может быть цирроз печени с явлениями портальной гипертензии. Известно, что применение нитратов и β-блокаторов позволяет снизить давление в системе воротной вены. N. Ногі и соавторы (1996) опубликовали результаты экспериментального исследования на крысах, в ходе которого было показано, что молсидомин эффективнее, чем пропранолол, снижает давление в воротной вене у экспериментальных животных, а комбинация этих препаратов имеет полный аддитивный эффект. Полученные данные создают предпосылки для продолжения исследования эффективности молсидомина (Сиднофарма) при легочной и портальной гипертензии.

Таким образом, Сиднофарм (молсидомин) может применяться при следующих клинических состояниях.

- Стабильная стенокардия напряжения— при стенокардии напряжения II функционального класса препарат может применяться эпизодически в дозе 2—4 мг за 30—60 мин до физической нагрузки (или иной ситуации, стереотипно вызывающей приступ стенокардии). При стенокардии напряжения III—IV функционального класса препарат может назначаться в суточной дозе 16 мг (4 мг 4 раза в сутки).
- Острый коронарный синдром применение Сиднофарма целесообразно в случаях непереносимости органических нитратов или быстрого развития толерантности к ним. Не следует применять Сиднофарм при наличии нестабильной гемодинамики.
- *Ранняя постинфарктная стенокардия* Сиднофарм не менее эффективен, чем органические нитраты, уменьшает количество приступов стенокардии в суточной дозе 16 мг (простая или ретардная формы).
- Застойная сердечная недостаточность Сиднофарм может применятся как дополнение к стандартной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающегося фермента, диуретики, сердечные гликозиды, β-адреноблокаторы) в случаях ее недостаточной эффективности. Кроме того, Сиднофарм (молсидомин) может назначаться на ночь при развитии ночных приступов сердечной астмы.

На фоне терапии молсидомином возможно развитие побочных явлений, включая артериальную

www.angio.health-ua.com № 5-6 (44-45) • 2011



22.09.2011 15:10:26





Таблица. Клиническая фармакокинетика препаратов из группы нитратов

_					
Препарат	Доза	Плазменная кинетика	Метаболизм	Клинические эффекты	Комментарии
Нитроглицерин сублингваль- ный	0,15—1,5 мг Таблетки 0,15, 0,3, 0,5 или 0,6 мг; применять каждые 5 мин до исчезновения боли, или до 4—5 таблеток	Очень низкие уровни (нг/мл) Биодоступность около 36% Т½— несколько минут	Очень высокий уровень метаболизма для динитратов при первом прохождении через печень; также короткий Т½. Обширный внепеченочный сосудистый клиренс	Среднее время купирования приступа стенокардии 1,9 мин	Лучше применять в качестве профилактики приступа
Мазь нитрогли- цериновая	От 0,5 (7,5 мг) до 2 дюймов (30 мг) накладывается на площадь 36 кв. дюймов (6 × 6 или 15 × 15 см)	Уровень в крови повышается до постоянного в течение 1 ч применения и убывает в течение полужизни (30 мин) после удаления Т½ — около 3 мин	Как выше	Единичная аппликация дает антиангинальный эффект в течение 7 ч. Аппликация 2 раза в сутки в течение 3 нед приводит к толерантности	Продолжительность антиангинального действия во время постоянного применения неизвестна
Пластырь с нитроглице- рином	Должна превышать 50 мг/сут, но применяться только 12 ч	Концентрация возрастает в течение часов, пока пластырь находится на коже; затем уровни могут изменяться, особенно вследствие вариаций трансдермальной биодоступности после каждого применения	Как выше	Быстрое развитие Эффективен в течение 24 ч от первого применения Эффективен в течение 4–8 ч интермиттирующей терапии	Применение в течение 12 ч, затем рекомендуется снять
Нитроглицерин в/в	5–200 мкг/мин в течение 24–48 ч, иногда до 1000 мкг/мин	Уровень около 5 нг/мл во время длительной инфузии в дозе около 50 мкг/мин	Как выше	Нестабильная стенокардия: тетрация дозы в сторону повы- шения каждые 5—10 мин, пока сохраняется боль в груди или САД не станет ниже 90 мм рт. ст. или не появятся побочные эффекты; затем дозу снижают Острый ИМ: контроль посред- ством среднего АД, снижение для негипертоников на 10% и для гипертоников на 30%; не сни- жать ниже 80 мм рт. ст.	Может потребоваться повышение дозы, особенно вследствие толерантности
Изосорбид динитрат сублингваль- ный	2,5—15 мг при необходимости	Биодоступность около 40–60% Т½ для активного метаболита мононитрата 4 ч	Превращается в печени в изосорбид- 5-мононитрат и 2-мононитрат	Среднее время купирования приступа 3—4 мин	Медленнее, чем НГ
Изосорбид динитрат пероральный	5-80 мг 1 раз в сутки (эффективность более частого применения не установлена)	Биодоступность 30% Пик концентрации в плазме крови 30–60 мин Т½ 30–50 мин	Как выше	После единичной дозы антиангинальный эффект поддерживается в течение 8 ч В дозе 30 мг 3 раза в сутки антиангинальный эффект снижается с каждой последующей дозой в течение дня	Необходим 14—18-часовой свободный от нитратов интервал для преодоления толерантности
Изосорбид динитрат с контролируе- мым высвобож- дением	40 мг 1 раз в сутки	Биодоступность — см. выше	Как выше	Применение только 1 раз в сутки во время длительной терапии, которое уступает 8-часовой защите	Если применяется 2 раза в сутки (8.00 и 14.00), не превышает плацебо во время длительной терапии
Изосорбид-5- мононитрат (таблетки)	20 мг 2 раза в сутки, 7-часовой перерыв	Биодоступность около 100% Время до пиковой концентрации 30–60 мин Т½ около 5 ч	Нет эффекта первого прохождения через печень, затем системный метаболизм до неактивных глюкуронидов, экскретируемых с мочой	Антиангинальный эффект более 11 ч от приема первой дозы еще сохраняется в течение 2—3 нед; сохраняется 30—40% активности вследствие полной толерантности	В этой дозе предотвращается толерантность
Изосорбид-5- мононитрат с контролируе- мым высвобож- дением (капсу- лы или таблетки)	40 мг 1 раз в сутки	Биодоступность около 100% Время достижения терапевтической концентрации — 30 мин Время до пиковой концентрации 2,6 ч Длительность действия — 19 ч	Как выше	-	-

\P



№ 5-6 (44-45) • 2011

гипотензию (особенно при одновременном приеме алкоголя), головную боль в начале лечения; редко наблюдаются головокружение, тошнота, аллергические реакции в виде кожных высыпаний, бронхоспазма. Возможны замедление скорости психомоторных реакций, тошнота, потеря аппетита, диарея. Противопоказаниями к применению препарата являются кардиогенный шок; артериальная гипотония; глаукома (особенно закрытоугольная); І триместр беременности и период лактации; снижение центрального венозного давления; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Одновременное применение Сиднофарма с сосудорасширяющими, антигипертензивными средствами и этанолом увеличивает выраженность гипотензивного эффекта. При одновременном применении Сиднофарма с ацетилсалициловой кислотой повышается ее антиагрегантное действие.

Таким образом, к преимуществам препарата относятся доказанная эффективность при ИБС, стенокардии напряжения и застойной сердечной недостаточности, лучшая по сравнению с нитратами переносимость и отсутствие толерантности к препарату при регулярном приеме в течение длительного времени. Все это определяет широкие перспективы применения в широкой клинической практике антиангинального препарата молсидомина (Сиднофарм), особенно в условиях повышения заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, повышения резистентности к нитратам и зачастую их плохой переносимости.

Литература

- 1. Щукин Ю.В., Рябов А.Е. Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте. Пособие для врачей. Самара: Волга—Бизнес, 2008. 44 с.
- 2. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно—сосудистых заболеваниях. Самара: Офорт, 2010. 140 с.
- 3. Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия / Под ред. В.К. Лепахина. М.: Эксмо, 2009.
- 4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4 (1): 4—9.
- 5. Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Секция атеросклероза ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 2 (приложение): 36 с.
- 6. The Cholesterol and Recurrent Events Trail Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patientd with average cholesterol levels // N. Engl. J. Med. 1998; 335: 1001-1009.
- 7. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. The Greak Atorvastatin and acoranary heart disease Evaluation (GREECE) Study // Curr. Med. Res. Opin. 2002; 18: 220—228.
- 8. Serruys P.W., de Feuter P., Macaya C. et al. Intervention Prevention Study (LIPID) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trail // JAMA. 2002; 287: 3215—3222.
- 9. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin

- in men with hypercholesterolemia // N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1301-1307.
- 10. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al., for the Research Group. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS // JAMA. 1998; 279: 1615—1622.
- 11. Kleemann R., Kooistra T. HMG-CoA Reductase Inhibitors: Effects on Chronic Subacute Inflammation and Onset of Atherosclerosis Induced by Dietary Cholesterol // Curr. Drug. Targets. Cardiovasc. Haematol. Disord. 2005; 5 (6): 441–453.
- 12. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. 2000: 6: 4—8.
- 13. Ольбинская Л.И., Лазебник Л.Б. Донаторы оксида азота в кардиологии. М., 1998. 172 с.
- 14. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Качество жизни // Медицина. 2003; 2: 16-24.
- 15. Лупанов В.П. Стабильная стенокардия: тактика лечения и ведения больных в стационаре и амбулаторных условиях // Рус. мед. журн. 2003; 11 (9): 556-563.
- 16. Agvald P., Adding L.C., Gustafsson L.E. et al. Nitric oxide generation, tachyphylaxis and cross-tachyphylaxis from nitrovasodilators in vivo // Eur. J. Pharmacol. 1999; 385 (2–3): 137–145
- 17. Arkonac B.M., Kersten J.R., Wynsen J.C. et al. Differential hemodynamic effects of the nitric oxide donor pirsidomine in comparison to SIN-1, nitroprusside, and nitroglycerin // Pharmacology. 1996; 52: 92–100.
- 18. Darius H., Ahland B., Rucker W. et al. The effects of molsidomine and its metabolite SIN-1 on coronary vessel tone, platelet aggregation, and eicosanoid formation in vitro: Inhibition of 12-HPETE biosynthesis // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1984; 6:115—121.
- 19. Ovize M., Lorgeril M., Cathignol D. et al. Inhibition of coronary artery thrombosis by SIN-1, a donor of nitric oxide // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990; 16: 641–645.
- 20. Salvemini D., Currie M.G., Mollace V. Nitric oxide—mediated cyclooxygenase activation: A key event in the antiplatelet effects of nitrovasodilators // J. Clin. Invest. 1996: 97: 2562—2568.
- 21. Wohrle J., Nusser T., Hoffmeister A. et al. Effect of molsidomine on rheological parameters and the incidence of cardiovascular events // Dtsch. Med. Wochenschr. 2003; 128 (24): 1333—1337.
- 22. Schror K., Forster S., Woditsch I. On-line measurement of nitric oxide release from organic nitrates in the intact coronary circulation // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1991; 344: 240—246.
- 23. Rosenkranz B., Winkelmann B.R., Parnham M.J. Clinical pharmacokinetics of molsidomine // Clin. Pharmacokinet. 1996; 30 (5): 372—384.
- 24. Messin R., Karpov Y., Baikova N. et al. Short- and long-term effects of molsidomine retard and molsidomine nonretard on exercise capacity and clinical status in patients with stable angina: a multicenter randomized double-blind crossover placebo-controlled trial // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31 (2): 271–276.
- 25. Wohrle J., Hoher M., Nusser T. et al. No effect of highly dosed nitric oxide donor molsidomine on the angiographic restenosis rate after percutaneous coronary angioplasty: a randomized, placebo controlled, double-blind trial // Can. J. Cardiol. 2003; 19 (5): 495—500.
- 26. Lee S.-D., Kim D.-S., Shim T.-S. et al. Nitric Oxide and Molsidomine in the Management of Pulmonary Hypertension in Takayasu's Arteritis // Chest. 2001; 119 (1): 302—307.

Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале «Русский медицинский журнал», 2011, том 19, № 14.

www.angio.health-ua.com № 5-6 (44-45) • 2011





Т.А. Сікорська,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Вплив метаболічної терапії на функціональний стан центральної нервової системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поєднаною із хронічною ішемією мозку

ахворювання системи кровообігу вважаються найпоширенішою патологією в Україні. Серцевосудинні й цереброваскулярні захворювання є причиною майже двох третин усіх випадків смерті та становлять третину причин інвалідності. Саме ці захворювання істотно впливають на тривалість життя населення [6]. За даними офіційної статистики в Україні на сьогодні зареєстровано понад 11 млн осіб з артеріальною гіпертензією (АГ), що становить близько 30% дорослого населення [12]. Чим вищий артеріальний тиск (АТ), тим вищий ризик мозкового інсульту, ішемічної хвороби серця та передчасної смерті. Довготривала АГ призводить до ураження органів-мішеней, у тому числі мозку, що в свою чергу призводить до розвитку мозкових інсультів, хронічної ішемії мозку (XIM) тощо [5, 12]. Суттєве місце серед ускладнень АГ посідає хронічна недостатність мозкового кровообігу, або XIM, яка наразі залишається поза пильною увагою кардіологів і терапевтів, незважаючи на те, що цей патологічний стан спостерігається в клінічній практиці дуже часто. Зумовлене це тим, що гострі та хронічні форми цереброваскулярної патології посідають 2-ге місце у світі за показниками смертності й 1-ше місце — як причина інвалідізації [3, 5, 11, 12].

Згідно з епідеміологічними даними, дисциркуляторні енцефалопатії, або XIM, відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, становлять до 67% у структурі цереброваскулярних захворювань. З них 15–20% випадків зумовлені кардіогенною патологією, 47-55% — атеросклеротичним ураженням судин мозку в поєднанні з $A\Gamma$ [8].

На відміну від гострих порушень мозкового кровообігу, пов'язаних із патологією великих екстра- й інт-

ракраніальних артерій або кардіогенними емболіями, XIM зумовлена ураженням дрібних мозкових артерій (мікроангіопатією) [7, 10]. Концепція «ішемічної напівтіні», яка отримала визнання в патогенезі порушень мозкового кровообігу, заснована на наявності двох критичних порогів — для електричної активності й іонного клітинного гомеостазу. Клітини, що знаходяться в ділянках мозку, де рівень кровотоку знаходиться в межах від 20 до 15 мл/100 г/хв, утворюють так звану зону «ішемічної напівтіні», в якій функціональна активність нервових клітин пригнічена, але може бути відновлена. Ця ділянка за об'ємом значно перевищує зону інфаркту мозку, де функції нервових клітин незворотно порушені. Ураження дрібних дистальних судин проявляється не тільки їх стенозом, але й ареактивністю, що призводить до порушення авторегуляції мозкового кровообігу. У результаті коливання АТ призводять до ішемії. Прогресування процесу спричинює кірково-підкіркове роз'єднання з появою когнітивних розладів і подальшим розвитком деменції [10]. Медикосоціальне значення когнітивних розладів зумовлене значною кількістю факторів: високою поширеністю когнітивних розладів; погіршенням інтелектуального розвитку й зниженням здатності до навчання в молодому, працездатному віці; погіршенням побутової й соціальної адаптації дорослих осіб; зниженням ефективності лікування й профілактики основного й супутніх захворювань, що призводять до когнітивних розладів; зменшенням тривалості життя осіб із тяжкими когнітивними розладами; погіршенням фінансового стану пацієнта і його родини; якісним і кількісним обмеженням трудових ресурсів суспільства; величезними витратами часу й матеріальних ресурсів на медичну й соціальну допомогу, а також на дослідницькі роботи [2, 16].

№ 5-6 (44-45) • 2011



22.09.2011 15:10:26

[©]Практична ангіологія





КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Серед препаратів метаболічної терапії сьогодні все більшу увагу клініцистів привертає тіотриазолін інноваційний вітчизняний кардіопротекторний препарат, фармакологічні властивості якого включають протиішемічну, антиоксидантну та мембраностабілізувальну дію. Це новий клас препаратів метаболічної дії на основі речовин, що активують власні біоенергетичні процеси клітини, спрямовуючи їх по природному фізіологічному шляху, знижуючи активність радикал-ініціюючих реакцій та координуючи реакції циклу [1, 14, 17]. Препарат посів гідне місце серед метаболічних засобів із вираженою антиоксидантною дією. Як представник групи метаболічних препаратів, завдяки наявності в хімічній структурі сірки, тріазолового кільця й метильної групи, тіотриазолін має широкий спектр фармакологічної активності, що особливо важливо з точки зору клінічної фармакології [15]. Тіотриазолін має антиоксидантну, протиішемічну, мембраностабілізувальну, антиаритмічну, імуномодулюючу, протизапальну, гепатопротекторну, кардіопротекторну, нейропротекторну активність [13].

Матеріали й методи

У дослідження були включені хворі з есенціальною АГ (гіпертонічною хворобою) у поєднанні з XIM. Використовували такі методи дослідження: клінічні, статистичні, інструментальні. Електроенцефалографію (ЕЕГ) проводили за допомогою системи комп'ютерної ЕЕГ Brain Test SPECTR EP (м. Харків, Україна). Для реєстрації ЕЕГ використовувалася модифікована система «10-20%», що містить 16 активних електродів із референтним усередненим вушним. Буквені й цифрові позначення електродів відповідали міжнародній схемі розташування «10-20%». Процедура реєстрації ЕЕГ при звичайному обстеженні тривала близько 15-20 хв і містила в собі запис «фонової кривої» і запис ЕЕГ при різних функціональних станах. Стандартний протокол включав пробу з відкриванням очей, 3-хвилинну гіпервентиляцію, фотофоностимуляцію на частоті 2 і 10 Гц. При оцінці реакції на гіпервентиляційну пробу враховували ступінь і характер змін, час їхньої появи після початку гіпервентиляції й тривалість їхнього збереження після закінчення проби. При світловій ритмічній стимуляції аналізували появу на ЕЕГ ритмічних відповідей різного ступеня вираженості, що повторюють ритм світлових блимань. За допомогою комп'ютерного комплексу детально аналізували ЕЕГ: проводили статистичні розрахунки домінування ритму, його дисперсії, когерентності, аналізували спектральні, частотні діаграми. Оцінку когнітивних порушень здійснювали за шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE). MMSE — це короткий опитувальник із 30 пунктів, який широко використовується для первинної оцінки когнітивних функцій і скринінгу їх розладів, а також для оцінки динаміки когнітивних функцій на фоні проведеної терапії.

Залежно від методу лікування пацієнтів було розподілено на 2 основні групи: перша група — карведилол + тіотриазолін (K + T) - 60 пацієнтів, друга карведилол (К) — 60 пацієнтів та контрольна група — 30 осіб. При лікуванні пацієнтів використовували антигіпертензивний препарат карведилол та метаболічний препарат тіотриазолін. Спостереження за основними групами (К + T, K) проводили на початку лікування та через 6 міс. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з використанням методів описової статистики та параметричних і непараметричних критеріїв оцінки статистичної вірогідності. Кількісні дані описували за допомогою медіани, 25-й, 75-й персентилі (Me (LQ; HQ)). При нормальному розподілі даних та за умови рівності дисперсій для порівняння значень до лікування й після лікування було застосовано парний критерій Стьюдента. Для порівняння двох незалежних значень при неправильному розподілі використовували критерій Манна — Уїтні, при порівнянні трьох незалежних значень — критерій Краскела — Уоллеса. Для порівняння двох залежних показників використовували критерій рангових знаків Уілкоксона. При застосуванні всіх статистичних методів було взято рівень значущості, який дорівнював р < 0,05. Для розрахунків використовували програми MS Excel 2007 та SPSS 17.0.

Результати та їх обговорення

Усім пацієнтам до і після лікування проводили дослідження психічного статусу (MMSE). Оцінка отриманих результатів проводилася шляхом сумації балів. Залежно від результатів усіх пацієнтів (контрольна група, К + Т, К) було розподілено на групи: перша група — помірні когнітивні порушення (КП) (24— 25 балів), друга — легкі КП (26—27 балів), третя норма (28-30 балів).

До лікування в першій групі з помірними КП перебувало 60,0% пацієнтів групи К + Т, 61,6% пацієнтів із групи K, у контрольній групі — 0.0%. Пацієнтів другої групи з легкими $K\Pi$ у групі K + T було 40,0% (24), у групі K - 38,4% (23) та 3,2% (1) з контрольної групи. Пацієнтів третьої групи з нормальними показниками когнітивних функцій в основних групах взагалі не було, тоді як у контрольній групі цих пацієнтів було 97,8% (29). Середній бал за шкалою MMSE до лікування в K + T становив 25,25, у K - 25,24, у контрольній групі — 29,30. Статистично достовірної різниці між двома основними групами до лікування не було (табл. 1, рис. 1). Після проведеного лікування в групі пацієнтів, які приймали метаболічний препарат, спостерігалася виражена, статистично вірогідна (р < 0,001) позитивна динаміка, яка проявлялася в зменшенні кількості хворих у першій групі (помірні КП) на 66,7% (р < 0,001) та збільшенні кількості пацієнтів у третій групі з нормальними показниками когнітивних функцій на 40,0% (р < 0,001). Таким чином, у 40,0% пацієнтів групи К + Т після проведеного лікування когнітивні функції знаходилися в межах допустимої вікової норми, у 40,0% пацієнтів було діагностовано легкі КП, та лише в 20,0% (12) пацієнтів зберігалися помірні КП. Менш виражений

Nº 5-6 (44-45) • 2011 www.angio.health-ua.com





Таблиця 1. Кількість пацієнтів у групах за шкалою MMSE в динаміці лікування в пацієнтів із гіпертонічною хворобою в поєднанні з XIM та в осіб контрольної групи, n, p, %

Бали	Контроль n = 30		K + T, n = 60			p (K + T, T)		
		до лікування	після лікування	%, p	до лікування	після лікування	%, p	після лікування
Перша група (24–25)	0	36 (60,0%)	12 (20,0%)	-66,7% p < 0,001*	37 (61,6%)	32 (53,3%)	-13,1% p = 0,025*	p < 0,001*
Друга група (26–27)	1 (3,2%)	24 (40,0%)	24 (40%)	0,0% p = 1,000	23 (38,4%)	22 (36,7%)	-4,3% p = 0,317	p < 0,001*
Третя група (28–30)	29 (97,8%)	0	24 (40,0%)	+40,0% p < 0,001*	0	6 (10,0%)	+10,0% p < 0,001*	p < 0,001*
Середній бал	29,30	25,25	27,12	+7,4% p < 0,001*	25,24	25,85	+2,4% p = 0,025*	p < 0,001*

Примітка: *p < 0,05 порівняно з контрольною групою; **p < 0,05 при порівнянні між основними групами (K + T, K) до лікування.

ефект спостерігався в групі К: кількість пацієнтів першої групи зменшилася лише на 13,1%, а пацієнтів третьої групи збільшилося на 10,0%. Середній бал за шкалою MMSE був вищим у групі метаболічної терапії й становив після лікування 27,12 (+7,4%), а в групі К — 25,85 (+2,4%), р < 0,001 (див. табл. 1, рис. 1).

Оцінка показників ЕЕГ до лікування в обох основних групах (K+T) виявила значні відхилення від нормальних вікових параметрів (табл. 2). Наявність альфа-ритму в лобних відділах мозку з індексом більше 50,0% спостерігалася в 35 (58,3%) пацієнтів групи K+T та в 33 (55,0%) пацієнтів групи K, у контрольній групі — 0,0%. Амплітудна міжпівкульна асиметрія альфа-ритму більше 30,0% була наявною в 17 (28,3%) пацієнтів групи K+T та 16 (26,6%) обстежених із групи K. Частотна міжпівкульна асиметрія альфаритму більше 1 коливання за 1 с) виявлялася в 23 (38,3%) пацієнтів у групі K+T та в 20 (34,0%) хворих у групі K, у контрольній групі — в 1 пацієнта (3,3%). Були наявними порушення паттерну та зонального



Рис. 1. Розподіл пацієнтів за групами за шкалою MMSE в динаміці лікування

розподілу альфа-ритму в групі К + Т у 48 (79,9%) і 56 (96,6%) пацієнтів, у групі K-y 42 (70,0%) і 51 (85,0%), у контрольній групі — у 6 (20,0%) і 5 (23,3%). Також у групах спостереження (К + T, K) виявлялися спалахи та пароксизми генералізованої, повільнохвильової активності, які свідчили про дисфункцію діенцефально-стовбурових структур — у групі К + Т у 12 (20,0%) обстежених, у групі K - y 9 (15,0%), у контрольній групі не відзначалися (0,0%). Парадоксальна реакція альфа-ритму при функціональних навантаженнях спостерігалася у 16 (26,7%) осіб у групі К + Т та в 14 (23,3%) у групі К. Індекс повільнохвильової активності (табл. 3) був вищим у першій та другій групах (К + Т, К) порівняно з контрольною — K + T, K — 34,0% (23,0; 45,0), у контрольній групі — 19,0% (14,0; 25,2). Амплітудна міжпівкульна асиметрія альфа-ритму була більш вираженою в основних групах — K + T - 18,0% (12,0; 31,0), K - 18,0% (12,4; 26,0), у контрольній групі — 8,0% (6,0; 10,7). Амплітуда альфа-ритму в групі K + T - 34,0 (23,0; 56,0) мкВ, у групі К — 34,0 (23,0; 59,2) мкВ, а в контрольній групі — 67,0 (56,0; 76,0) мкВ. Також в обох групах індекс альфа-ритму був значно зниженим: у групі K + T - 39,0%, у групі K - 44,0%, у контрольній групі — 79,0%.

Через 6 міс після лікування в групі К + Т спостерігалася позитивна динаміка показників ЕЕГ; в більшості випадків вони практично наближалися до ЕЕГ-показників контрольної групи (див. табл. 2, 3). Відсоток амплітудної міжпівкульної асиметрії альфаритму в групі К + Т зменшився на 70,6%, а в групі К лише на 6.7% (p < 0.001). На 65.7% зменшився відсоток альфа-ритму в лобних відділах мозку в групі К + Т (p < 0.001), у групі K це зменшення було не таким вираженим — 10.0% та статистично недостовірним (р = 0,083). Статистично вірогідною на користь групи К + Т була динаміка частотної міжпівкульної асиметрії (менше на 73,0% (р < 0,001), ніж у групі К), зонального розподілу альфа-ритму — порушень розподілу менше на 24,3% (p < 0,001), ніж у групі K, спалахів та пароксизмів генералізованої повільнохвильової активності (менше на 33,3% (p = 0,046), ніж у групі K). Аналогічна динаміка спостерігалася відносно амплітуди альфа-ритму: кількість ЕЕГ з альфа-ритмом

№ 5–6 (44–45) • 2011 [©]Практична ангіологія







Таблиця 2. ЕЕГ-показники в динаміці лікування в пацієнтів із гіпертонічною хворобою в поєднанні з XIM та в осіб контрольної групи, n, p, %

	Контроль n = 30	K + T, n=60				p (K + T, T)		
Показник		до лікування	після лікування	%, p	до лікування	після лікування	%, p	після лікування
Наявність альфа-ритму в лобних відділах мозку (індекс > 50%)	0	35* (58,3%)	12* (20,0%)	-65,7% p < 0,001*	33* (55,0%)	30* (50,0%)	-10,0% p = 0,083	p < 0,001*
Амплітудна міжпівкульна асиметрія альфа-ритму (> 30%)	4 (13,3%)	17* (28,3%)	5 (8,3%)	-70,6% p < 0,001*	16* (26,6%)	15* (25,0%)	-6,7% p = 0,317	p < 0,001*
Частотна міжпівкульна асиметрія альфа-ритму (> 1 коливання за 1 с)	1 (3,3%)	23* (38,3%)	5* (23,3%)	-78,2% p < 0,001*	20* (34,0%)	18* (30,%)	-5,2% p = 0,157	p < 0,001*
Порушення паттерну альфа-ритму	6 (20,0%)	48* (79,9%)	36* (60,0%)	-25,5% p < 0,001*	42* (70,0%)	35* (58,3%)	-16,7% p = 0,008*	p = 0,317
Порушення зонального розподілу альфа-ритму	5 (23,3%)	56* (96,6%)	32* (53,3%)	-42,9% p < 0,001*	51* (85,0%)	42* (70,0%)	-18,6% p = 0,003*	p < 0,001*
Амплітуда альфа-ритму (< 20 мкВ, > 90 мкВ)	3 (10,0%)	13* (21,7%)	4 (6,7%)	-69,2% p < 0,001*	18* (30,0)	16* (26,7%)	-12,5% p = 0,083	p < 0,001*
Спалахи та пароксизми генералізованої, повільнохвильової активності	0	12* (20,0%)	2* (3,3%)	-83,3% p < 0,001*	9* (15,0%)	6* (10,0%)	-50,0% p < 0,001*	p = 0,046*
Пародоксальна реакція альфа-ритму при функціональних навантаженнях	5 (16,7%)	16* (26,7%)	5 (8,3%)	-68,8% p < 0,001*	14* (23,3%)	11* (18,3%)	-21,3% p < 0,001*	p < 0,001*
Наявність зон іритації	4 (13,3%)	25* (41,7%)	7 (11,7%)	-68,0% p < 0,001*	28* (46,7%)	18* (30,0)	-35,7% p < 0,001*	p < 0,001*

Примітка: *p < 0,05 порівняно з контрольною групою; **p < 0,05 при порівнянні між основними групами (K + T, K) до лікування.

Таблиця 3. Основні кількісні характеристики альфа-ритму в динаміці лікування у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з XIM та в осіб контрольної групи , Me (LQ; HQ), n, p, %

	Контроль n = 30	K + T, n = 60				p (K + T, T)		
Показник		до лікування	після лікування	%, p	до лікування	після лікування	%, p	після лікування
Амплітудна міжпівкульна асиметрія альфа-ритму, %	8,0% (6,0;10,7)	18,0%* (12,0; 31,0)	10,0% (8,7;12,2;)	-42,3% p < 0,001*	18,0%* (12,4;26,0)	15,0%* (12,4;23,6)	-9,2% p = 0,012*	p < 0,001*
Амплітуда альфа-ритму, мкВ	67,0 (56,0; 76,0)	34,0* (23,0; 56,0)	60,0 (47,5; 72,5)	+76,4% p < 0,001*	34,0* (23,0; 59,2)	42,0* (24,0; 57,2)	+18,1% p = 0,005*	p < 0,001*
Індекс альфа-ритму, %	79,0% (76,5; 89,0)	39,0%* (23,0; 49,5)	56,0%* (50,0; 75,0)	+43,6% p < 0,001*	44,0%* (34,0; 55,0)	45,0%* (34,0; 56,0)	+2,2% p = 0,082	p < 0,001*
Індекс повільнохвильової активності, %	19,0% (14,0; 25,2)	34,0%* (23,0; 45,0)	22,0% (12,0; 34,0)	-35,3% p < 0,001*	34,0%* (23,0; 45,0)	30,0%* (19,0; 41,0)	-13,3% p = 0,001*	p < 0,001*

Примітка: *p < 0,05 порівняно з контрольною групою; **p < 0,05 при порівнянні між основними групами (K + T, K) до лікування.

більша ніж 90 мкВ та менша ніж 20 мкВ, у групі K+T зменшилася на 69,2%, а в групі K- на 12,5% (p < 0,001). У групі метаболічної терапії на 68,0% зменшилася кількість ЕЕГ із зонами іритації, а в групі K- лише на 35,7% (p < 0,001). На 47,5% у групі K+T була меншою парадоксальна реакція альфа-ритму у відповідь на функціональні навантаження. Амплітудна міжпівкульна асиметрія альфа-ритму була менш виражена в першій групі (K+T), де вона становила 10,0%, та взагалі зменшилася на 42,3% (p < 0,001), тоді як у групі K асиметрія альфа-ритму зменшилася лише на 9,2% і дорівнювала 15,0%. Індекс повільнохвильової активності в групі K+T був меншим на 12,0%, ніж у групі K, p < 0,001. Дуже важливою була кількісна

динаміка показників альфа-ритму як основного та обов'язкового компонента нормальної ЕЕГ. Амплітуда та індекс альфа-ритму в групі K+T стали більшими, ніж у групі K, та практично наблизилися до показників контрольної групи: амплітуда становила 60,0 мкВ (K-42,0 мкВ), індекс -56,0% (K-45,0%), p<0,001 (рис. 2,3).

Аналіз та обговорення результатів

Профілактика розвитку й прогресування XIM полягає, насамперед, у контролі підвищеного АТ. Крім базової антигіпертензивної терапії, лікування хворих на А Γ із XIM повинне проводитися також препаратами, що мають нейропротекторні, метаболічні та

www.angio.health-ua.com

Nº 5-6 (44-45) • 2011

45





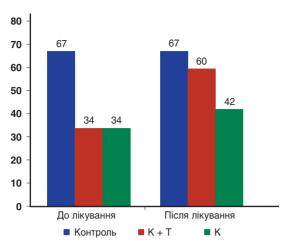


Рис. 2. Амплітуда альфа-ритму в динаміці лікування у пацієнтів контрольної та основних груп (K + T, K)

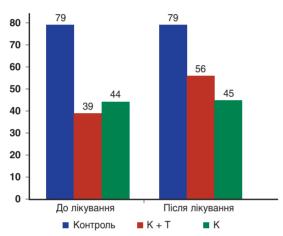


Рис. 3. Індекс альфа-ритму в динаміці лікування у пацієнтів контрольної та основних груп (K + T, K)

антиоксидантні властивості [4, 9, 10]. Подібна терапія може бути спрямована на корекцію місцевих патофізіологічних механізмів і, в першу чергу, змінених метаболічних процесів і мікроциркуляції в судинах головного мозку, що може суттєво поліпшувати стан пацієнтів із XIM і захищати нейрони від гіпоксії в умовах гострої й хронічної ішемії. Вчасно розпочате адекватне лікування сприяє повній реверсії клінічних симптомів і відновленню порушених когнітивних функцій. XIM потребує свого підходу до лікування як із погляду нормалізації рівня АТ, так і можливості хорошої переносимості проведеного лікування, що може бути досягнуте, у тому числі за рахунок застосування метаболічної та нейропротекторної терапії. Безумовно, метаболічна терапія виходить на перший план, коли мова йде про корекцію когнітивних розладів у пацієнтів із XIM. На наш погляд, повне розкриття ще недооціненого потенціалу метаболічної та нейропротекторної терапії з використанням у комплексній терапії тіотриазоліну в найближчому майбутньому зробить її невід'ємним компонентом комплексного підходу в лікуванні пацієнтів із гіпертонічною хворобою при наявності XIM і стане прерогативою не тільки неврологів, але й лікарів інших спеціальностей, зокрема кардіологів і терапевтів.

Висновки

- 1. Тіотриазолін сприяє повноцінному відновленню когнітивних функцій у пацієнтів з АГ в поєднанні з ХІМ та покращанню функціонального стану центральної нервової системи. Вчасно розпочате адекватне лікування з використанням тіотриазоліну сприяє повній реверсії клінічних симптомів і відновленню порушених когнітивних функцій.
- 2. Метаболічний препарат тіотриазолін добре переноситься й не має побічних ефектів, тому він може безпечно застосовуватися в комплексній терапії у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, поєднаною із XIM.

Література

- 1. Болдырев В.А. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2000; 30 (9):244—251.
- 2. Васильева Н.Ю., Жаринов О.Й., Куць В.А., Епанчинцева О.А. Диагностика когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. 2009; 10 (інтернет-версія).
- 3. Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Хронические формы цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертонией: частота выявления, динамика развития, особенности терапии // Болезни сердца и сосудов. 2006; 3.
- 4. Кисляк О.А., Болотов А.В. Возможности применения метаболической терапии при гипертонической энцефалопатии // Cons. Medicum. 2006; 7:. 5—9.
- 5. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2004) Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», Москва.
- 6. Лазоришенець В.В. Підсумки діяльності у сфері охорони здоров'я України за перше півріччя 2010 року. К.: МОЗ України, 2010.
- 7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. M., 2004. 302 с.
- 8. Маколкин В.И. Церебральные осложнения гипертонической болезни в практике терапевта // Лечащий врач. 2009; 2 (интернет-версия).
- 9. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: терапевтическая или неврологическая проблема? // Тер. архив. 2009; 1.
- 10.Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия // Внутренняя медицина. 2007; 7: 48—54.
- 11. Сиренко Ю.Н., Радченко Г.Д., Шараевский О.А. и др. Прогрессирование поражения мозга у пациентов с тяжелой артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии // Укр. кардіол. журн. 2007; 5: 81—90.
- 12. Свіщенко $\mathfrak{E}.\Pi$., Багрій А. \mathfrak{E} ., Коваленко В.М. та ін. (Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів) Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (4-те вид., випр. і доп.). Інститут кардіології АМН України, 2008. К., 86 с.
- 13. Тиотриазолин / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман и др. Львов: Наутилус, 2005. 156 с.
- 14. Турпаев И.Т. // Биохимия. 2002; Т. 67: 339—352.
- 15. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. и др. Кардиопротекторы. — К., 2005. — 204 с.
- 16.Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства и кардионеврология / I Национальный Конгресс «Кардионеврология». М., 2008. С. 17–23.
- 17. Ryter S.W., Tyrell R.M. // Free Radic. Biol. Med. 2004; 34: 131–142.





№ 5–6 (44–45) • 2011 [©]Практична ангіологія



19 - 21 ДНІПРОПЕТРОВСЬК, ПАЛАЦ СТУДЕНТІВ (парк ім. Шевченка)



III З'ЇЗД СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ УКРАЇНИ

III з'їзд сімейних лікарів України входить до затвердженного Міністерством Охорони Здоров'я України та Президіумом НАМН України реєстру зїздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2011 році.

Планується участь більше ніж 400 делегатів. В рамках програми з'їзду будуть висвітлені питання з позицій мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів. Будуть обговорені актуальні питання профілактики і лікування хвороб з кардіології, пульмонології, гастроентерології, неврології, педіатрії, онкології, інфекційних хвороб, здоров'я жінок і чоловіків, шкірних і венеричних хвороб, психології і психіатрії, офтальмології та отолярінгології.

> Наукова програма з'їзду включає лекції і доповіді провідних вчених, майстер-класи, виставки фармацевтичних компаній, конкурси, дискусії за круглим столом, а також неформальні зустрічі.

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі з'їзду.

Реєстрація учасників та делегатів з'їзду буде проходити у вестибюлі Палацу студентів з 7:30 години 19-20.10.2011 р. (м. Дніпропетровськ, пл. ім. Шевченка, парк ім. Шевченка) Початок роботи з'їзду 19.10.2011 о 10:00 годині.

Організаційний комітет конференції:

Відповідальний секретар: Чухрієнко Н.Д. Секретаріат конференції: Гайдук О.І., Маяцька О.В., Василевська І.В., Пучкова Н.В., Росицька О.А., Башкірова Н.С., Черніловський А.В.

Контакти:

Організаційний комітет. факс/тел.: (056) 726 44 81 e-mail: Chuhrienkond@mail.ru e-mail: manager6@fartop.dp.ua



ΠΑΡΤΗΕΡ-ΟΡΓΑΗΙЗΑΤΟΡ





ГЕНЕРАЛЬНІ СПОНСОРИ:



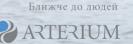






























В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Значение лизиноприла в клинической практике

Введение

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему доминируют в структуре общей смертности, составляя в России 57% [1, 2]. В последние годы наиболее социально значимые ССЗ рассматриваются с позиций сердечно-сосудистого континуума [3]. Он представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода [4]. В основе патогенеза сердечно-сосудистого континуума важная роль принадлежит изменениям нейрогуморальных факторов и прежде всего — активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (PAAC) [3, 4].

Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: лизиноприл

В арсенале врача имеются три группы препаратов, способных блокировать активность РААС, — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы AT_1 -рецепторов ангиотензина (БРА), прямой ингибитор ренина. Первыми лекарственными средствами, блокирующими РААС, стали иАПФ, разработка которых началась еще в 60-х годах XX века. К настоящему моменту иАПФ принадлежит лидирующая роль среди антигипертензивных препаратов [5], доказана способность иАПФ улучшать прогноз жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ишемической болезнью сердца (ИБС) [6].

Механизм действия иАПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ, что приводит к уменьшению образования ангиотензина II — основного эффектора РААС, а также снижает деградацию брадикинина, калликреина и субстанции Р. Основные фармакологические эффекты иАПФ едины для всего класса, однако выбор конкретного препарата может иметь большое значение.

Среди множества представителей класса и АП Φ особого внимания заслуживает лизиноприл. Лизиноприл — один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами, что позволяет применять его в самых различных ситуациях. Механизм действия лизиноприла основан на блокировании активного цинксодержащего домена АПФ, вследствие чего происходит снижение синтеза ангиотензина II и активности РААС в целом. В химической структуре лизиноприла наблюдается карбоксильная группа, которая и связывает цинксодержащий домен АПФ. В отличие от большинства иАПФ, лизиноприл не является пролекарством, поэтому при всасывании в желудочнокишечном тракте он не подвергается дальнейшим метаболическим превращениям и выделяется в неизмененном виде почками. Препарат обладает достаточно вариабельной биодоступностью — от 6 до 60% — и практически не связывается с белками плазмы крови. Его действие начинается через 1 ч после приема внутрь, пик эффекта развивается через 4—6 ч, а продолжительность действия достигает 24 ч, что обеспечивает удобный режим назначения — однократно в сутки [7]. Выраженность ингибирующего эффекта лизиноприла на активность АПФ была изучена *in vitro* на легких кролика. Константа сродства АПФ к лизиноприлу была сопоставима с таковой у эналаприла и каптоприла, однако диссоциационный период полувыведения препаратов составил 105, 27 и 9 мин соответственно, что свидетельствует о большем сродстве лизиноприла к АПФ [8].

Артериальная гипертензия

Для лечения артериальной гипертензии (АГ) лизиноприл применяется давно, и в настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность лизиноприла. Сравнение эффективности двух иАПФ — эналаприла и лизиноприла — проводилось в работе М. Diamant и соавторов [9]. Эффективность антигипертензивной терапии оценивалась с помощью суточного мониторирования артериального давления (АД). Доза препаратов титровалась до достижения целевого уровня АД 140/90 мм рт. ст., при необходимости





№ 5–6 (44–45) • 2011 [©]Практична ангіологія





добавлялся гидрохлортиазид. Средние дозы препаратов в конце исследования составили 18 мг эналаприла / 8 мг гидрохлортиазида в первой группе и 17 мг лизиноприла / 6 мг гидрохлортиазида во второй группе [9]. Оба препарата хорошо переносились больными и значимо снижали АД, но эффект лизиноприла был более выраженным. Авторы сделали вывод, что при приеме лекарственных препаратов однократно в сутки лизиноприл обладает большей продолжительностью действия, чем эналаприл [9].

В Норвежском многоцентровом исследовании проводилось сравнение эффективности, переносимости и влияния на качество жизни больных АГ терапии лизиноприлом и нифедипином [10]. В исследование были включены 828 пациентов с мягкой и умеренной АГ, продолжительность лечения составила 10 нед. Лизиноприл значительно больше снижал АД и лучше переносился пациентами, чем нифедипин. Оба препарата одинаково хорошо влияли на качество жизни больных [10].

Антигипертензивная эффективность лизиноприла оценивалась в рандомизированном клиническом исследовании PREVAIL (The Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril study) [11]. В исследование были включены 1213 пациентов с АГ 1—3-й степени. Больные получали валсартан в дозе 160 мг/сут или лизиноприл 20 мг/сут. Через 4 нед при недостаточной эффективности к терапии добавлялся гидрохлортиазид. Снижение АД оказалось идентичным в обеих группах больных, антигипертензивный эффект лизиноприла был сопоставим с эффективностью валсартана [11].

В многоцентровом рандомизированном исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) проводился сравнительный анализ влияния терапии различными классами препаратов (хлорталидон, амлодипин, лизиноприл, доксазозин) на частоту развития сердечнососудистых осложнений у пациентов с АГ [12]. В исследование были включены более 15 тыс. пациентов, период лечения в среднем составил около 5 лет. Анализ общей смертности не выявил преимуществ какого-либо препарата. По влиянию на сердечнососудистый прогноз лизиноприл оказался сопоставимым с препаратами других групп. Однако лизиноприл значительно превосходил амлодхипин относительно профилактики декомпенсации сердечной недостаточности у европейцев, а у лиц негроидной расы эффективность лизиноприла и амлодипина существенно не отличалась [12]. К наиболее интересным результатам этого исследования можно отнести также данные о снижении риска новых случаев сахарного диабета (СД) у больных, получавших лизиноприл, по сравнению с пациентами, получавшими хлорталидон. Частота новых случаев СД, выявленных через 2 года лечения, была почти в 2 раза выше у больных, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через 4 года от начала лечения [12].

Лизиноприл можно считать препаратом выбора для лечения $A\Gamma$ у больных с ожирением, так как это един-

ственный гидрофильный иАПФ с продолжительностью действия 24—30 ч, не распределяющийся в жировой ткани. В исследовании TROPHY изучалась эффективность монотерапии лизиноприлом и гидрохлортиазидом у больных АГ с ожирением II—III степени [13]. Целевых значений диастолического АД удалось достичь у 60% пациентов при лечении лизиноприлом в дозе 10 мг и у 43% больных, получавших гидрохлортиазид. Оба препарата не оказали существенного влияния на уровень инсулина и липидный профиль, однако уровень глюкозы в крови через 12 нед лечения существенно различался: в группе лизиноприла средние значения показателя уменьшились на 0,21 ммоль/л, а в группе гидрохлортиазида наблюдалось увеличение глюкозы крови в среднем на 0,31 ммоль/л (р < 0,001) [13].

Гипертрофия миокарда левого желудочка

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является независимым фактором риска у больных АГ. ИАПФ считаются лидерами по способности вызывать регресс ГМЛЖ, поскольку именно активация тканевого звена РААС является центральным патогенетическим механизмом в развитии ГМЛЖ. В исследовании SAMPLE была доказана способность лизиноприла уменьшать ГМЛЖ у пациентов с АГ. На фоне терапии лизиноприлом в дозе 20 мг/сут у больных АГ с ГМЛЖ наблюдалось снижение индекса массы миокарда ЛЖ на 15,8% [14].

В исследовании ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) изучалось влияние лизиноприла и амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию ЛЖ у больных АГ пожилого возраста [15]. Больные первой группы получали амлодипин в дозе 2—10 мг/сут, пациенты второй группы принимали лизиноприл в дозе 10—20 мг/сут. Индекс массы миокарда снизился на 25,7 г/м² в группе амлодипина и на 27 г/м² в группе лизиноприла [15]. Авторы сделали вывод, что лизиноприл обладает высоким кардиопротективным эффектом и достоверно уменьшает ГМЛЖ.

ИАПФ являются основной группой нефропротективных средств. Результаты клинических исследований доказали, что назначение лизиноприла больным СД 1-го типа улучшает показатели азотвыделительной функции почек, уменьшает экскрецию белка с мочой и снижает смертность больных с хронической почечной недостаточностью [16]. Кроме того, у пациентов с АГ и СД 2-го типа при приеме лизиноприла наблюдалось снижение уровня гликозилированного гемоглобина и липидов крови. В исследовании EUCLID (Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patientswith insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria ormicroalbuminuria) была доказана способность лизиноприла замедлять развитие и прогрессирование начальной стадии диабетической нефропатии у больных СД 1-го типа. При этом наибольшие нефропротективные свойства препарата проявлялись на стадии микроальбуминурии. По завершении 2-летнего периода наблюдения у пациентов, получавших лизиноприл, отмечалось значимое снижение альбуминурии на 18,8%, а микроальбуминурии — на 49,7% [16].

www.angio.health-ua.com

Nº 5-6 (44-45) • 2011







Инфаркт миокарда

Лизиноприл стал одним из первых иАПФ, для которого была доказана способность улучшать прогноз жизни пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). Результаты исследования GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravviienza nell'Infarto Miocardico) показали, что назначение лизиноприла с первых суток ИМ значимо снижает общую смертность больных [17]. Даже через 6 мес после ИМ показатели общей смертности были значительно ниже в группе лизиноприла при сравнении с контрольной группой и группой пациентов, получавших трансдермальный нитроглицерин. Прием лизиноприла в течение первых 6 нед после ИМ способствовал существенному улучшению инотропной функции ЛЖ [17].

В исследовании SMILE-2 (Survival of Myocardial Infarction) проводилось прямое сравнение двух иАПФ: зофеноприла и лизиноприла у больных с ИМ, получавших тромболитическую терапию [18]. Лечение иАПФ начиналось не позднее 12 ч после завершения тромболизиса и продолжалось 42 дня. Значимых различий в риске сердечно-сосудистых осложнений у пациентов первой и второй группы не выявлено [18].

Хроническая сердечная недостаточность

Способность лизиноприла улучшать прогноз жизни пациентов с ХСН была продемонстрирована в рандомизированном исследовании ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival). Целью исследования было сравнение эффективности и переносимости длительной терапии лизиноприлом в низких (2,5-5 мг) и высоких (32,5-35 мг) дозах у 3164 больных с XCH II-IV функционального класса и фракцией выброса ЛЖ < 30%. У пациентов, получавших препарат в высоких дозах, снижался риск общей и сердечнососудистой смертности и уменьшалось количество госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [19]. Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что, несмотря на то, что применение лизиноприла в высоких дозах стоило дороже, в итоге терапия препаратом в высоких дозах позволила сэкономить средства, затраченные на лечение в целом. На 1 тыс. больных, пролеченных в течение 3 лет, было предотвращено 37 смертей и 250 госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

Заключение

Таким образом, лизиноприл обеспечивает органопротекцию на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и улучшает прогноз жизни больных с XCH. Лизиноприл — один из эталонных иАПФ, что позволяет рекомендовать его применение для лечения большого количества пациентов с АГ, ИБС и XCH.

Литература

Nº 5-6 (44-45) • 2011

- 1. Ezzati M., Hoorn S.V., Rodgers A. et al. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors // Lancet. 2003; 362 (9380): 271–280.
- Здравоохранение в России 2007: статистический сборник.
 Федеральная служба государственной статистики. М., 2007.
- 3. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // Am. Heart. J. 1991; 121 (4 Pt 1): 1244—1263.

- 4. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // Circulation. 2006; 114 (25): 2850–2870.
- 5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2007; 25 (6): 1105—1187.
- 6. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. 2004; 25 (16): 1454—1470.
- 7. Semple P.F., Cumming A.M., Meredith P.A., et al. Onset of action of captopril, enalapril, enalaprilic acid and lisinopril in normal man // Cardiovasc. Drugs. Ther. 1987; 1 (1): 45–50.
- 8. Bull H.G., Thornberry N.A., Cordes M.H. et al. Inhibition of rabbit lung angiotensin-converting enzyme by N alpha-[(S)-1-carboxy-3-phe-nylpropyl]L-alanyl-L-proline and N alpha-[(S)-1-carboxy-3-phenyl-propyl]L-lysyl-L-proline // J. Biol. Chem. 1985; 260 (5): 2952—2962.

 9. Diamant M., Vincent H.H. Lisinopril versus enalapril:
- 9. Diamant M., Vincent H.H. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough:peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring // J. Hum. Hypertens. 1999; 13 (6): 405–412.
- 10. Os I., Bratland B., Dahlof B. et al. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients // J. Hypertens. 1991; 9 (12): 1097—1104.
- 11. Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A. et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study // Clin. Ther. 2004; 26 (6): 855–865.
- 12. Davis B.R., Cutler J.A., Gordon D.J. et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group // Am. J. Hypertens. 1996; 9 (4 Pt 1): 342—360.
- 13. Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension. 1997; 30 (1 Pt 1): 140—145
- 14. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation // Circulation. 1997; 95 (6); 1464—1470.
- 15. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial // J. Hypertens. 2001; 19 (2): 303—309.
- 16. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoal buminuria or microal buminuria. The EUCLID Study Group // Lancet. 1997; 349 (9068): 1787–1792.
- 17. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico // Lancet. 1994; 343 (9806): 1115–1122.
- 18. Borghi C., Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study // Am. Heart. J. 2003; 145 (1): 80–87
- 19. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of lowand high doses of the angiotensin-converting inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group // Circulation. 1999; 100 (23): 2312—2318.

Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», 2010; 6 (4): 565—568.

mepunun 6 napononoceum, 2016, 6 (1). 555 56







ВГО «Українська Асоціація боротьби з інсультом» за підтримки

Міністерства Охорони Здоров'я України
Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка
Всесвітньої організації боротьби з інсультом (WSO)
Європейської асоціації боротьби з інсультом (ESO)

до Всесвітнього дня боротьби з інсультом

3-4 листопада

м. Київ, НМАПО, вул. Дорогожицька, 9



Для фахівців



5 листопада

м. Київ, Будинок Кіно, вул. Саксаганського, 6



Інформаційно-освітній форум для лікарів первинної ланки, сімейних лікарів та населення

Інформаційно-освітній тиждень **СТОП ІНСУЛЬТ – 2011**

ПРОГРАМА ТИЖНЯ

3-4 листопада

- Зіркові лекції
- Клуб фахівців тромболізису
- Міжнародна інтернет-зустріч лікарів «Гострі питання в інсультології» за участю д-ра Michael De Georgia (США), д-ра Andrew Demchuk (Канада)
- Школа реабілітації після інсульту
- Семінар «Бобат концепт»
- Арт-сесія «Мистецтво проти інсульту»

Позапрограмна освітня сесія

2 листопада

 Школа тромболізису при гострому ішемічному інсульті

5 листопада

• European Teaching course «Stroke for physicians» за участю Prof. Michael Brainin, Prof. Natan Bornstein

<u>Участь в сесії</u> за попередньою реєстрацією

5 листопада

- Науково-практична конференція для лікарів первинної ланки «СТОП ІНСУЛЬТ»
- Школи самоконтролю та Майстерні здоров'я для населення
- Конкурс соціальної медичної реклами «СТОП ІНСУЛЬТ 2011»



















Оргкомітет: ел.пошта: office@uabi.org.ua, тел./факс +38 (044) 5305489 Координатор Проекту Марина Віталіївна Гуляєва, контактний телефон +38 (067) 4655661, mgulyayeva@gmail.com



S. Mustanoja, A. Meretoja, J. Putaala, V. Viitanen, S. Curtze, S. Atula, V. Artto, O. Häppölä, M. Kaste*

Исходы инсультов различной этиологии у пациентов, которым проводили тромболизис

оказано, что проведение внутривенного тромболизиса (ВВТ) человеческим рекомбинантным активатором тканевого плазминогена (РАТП) в течение 3–4,5 ч после появления симптомов ишемического инсульта (ИИ) является безопасным и эффективным методом лечения. Вне зависимости от подтипа инсульта, были показаны более благоприятные неврологические исходы у пациентов, получавших РАТП внутривенно в течение 3 ч после появления симптомов, по сравнению с группой плацебо.

Тем не менее, малоизвестно о том, существуют ли отличия в эффективности или частоте осложнений, в частности внутричерепных кровотечений, при проведении BBT у пациентов с ИИ различных этиологических подгрупп. В клиническом исследовании, которое финансировал Национальный институт неврологических расстройств и инсульта (National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)), не было отмечено отличий в безопасности и эффективности ВВТ РАТП при его проведении у пациентов с 4 различными подтипами ИИ, связанными, в частности, с окклюзией мелких и крупных сосудов, кардиоэмболией (КЭ) и др.; напротив, в исследовании European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) отличия благоприятного эффекта в зависимости от этиологических подгрупп не изучали.

Ранее отмечали лишь тенденции относительно более или менее благоприятных исходов в различных этиологических подгруппах, однако не было выявлено значимых отличий. Целью данного ретроспективного одноцентрового исследования было выяснение связи этиологии инсульта с исходом и частотой геморрагических осложнений после проведения ВВТ РАТП у пациентов с ИИ различной этиологии на основании диагностических данных, полученных в крупной, этнически гомогенной популяции.

Субъекты и методы

Исследование проводилось в лечебном учреждении Мейлахти (Meilahti) центральной университетской клиники Хельсинки, Финляндия. Это подразделение является единственным в стране полноценным инсультным центром, в составе которого есть отделение неотложной неврологии, обслуживающее Хельсинки и регион Уусимаа (Uusimaa) с популяцией в 1,5 млн человек. Ежегодно здесь проходят лечение 1200 пациентов с ИИ, 250 — с внутричерепными и 50 — с субарахноидальными кровоизлияниями и 400 — с транзиторными ишемическими атаками. Хельсинкский регистр тромболизиса при инсульте (Helsinki Stroke Thrombolysis Registry) является обсервационным регистром пациентов с острым ИИ и включает всех пациентов, которым проводили ВВТ РАТП в период с 1995 по 2008 г. в клинике Мейлахти. В ретроспективное исследование было включено 957 пациентов, которым проводили ВВТ (после исключения 18 пациентов с оценкой по модифицированной шкале Rankin > 2, 119 — с окклюзией базилярной артерии и 14 с состояниями, клинически похожими на инсульт). Оценку тяжести инсульта проводили сертифицированные неврологи по шкале NIHSS до и после проведения ВВТ, через 2 и 24 ч и на 7-й день после терапии. Практически всем пациентам проводили рутинную компьютерную томографию (КТ) головы до ВВТ, и лишь 1 пациенту первично провели магнитно-резонансную томографию (МРТ). Кроме того, 151 пациенту выполнили перфузионное КТ и КТ-ангиографию. Контрольную КТ или МРТ проводили рутинно через 24 ч с целью выявления внутримозгового кровоизлияния (ВМК).

Оценка этиологии основывалась на клинических и радиологических данных и проводилась специалистами в области инсульта в соответствии с критериями TOAST. В анализ были включены все семь

[©]Практична ангіологія

*Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group, Department of Neurology, Helsinki University, Central Hospital, Helsinki, Finland.



Nº 5-6 (44-45) • 2011





классических этиологических подгрупп: атеросклероз крупных артерий (АКА), КЭ, патология мелких артерий (ПМА), другие уточненные варианты, полиэтиологические варианты, неуточненная этиология, несмотря на комплексную диагностику, неуточненная этиология вследствие недостаточной диагностики. Исходы оценивали через 3 мес по модифицированной шкале Rankin, частоте геморрагических осложнений и летальных исходов. Для анализа клинических исходов по модифицированной шкале Rankin последняя была дихотомически поделена на 0–1 к 2–6 (отличный исход) и 0–2 к 3–6 (хороший исход). Симптомные внутричерепные кровоизлияния оценивали согласно критериям NINDS и ECASS (таблица).

Статистический анализ

Для проведения статистического анализа пациенты были поделены на 7 подгрупп в зависимости от этиологии. Показатели различных категорий сравнивали, используя непараметрическое тестирование по методу Краскела — Уоллиса (Kruskal — Wallis) или Манна — Уитни. Для оценки независимого влияния

этиологии на хороший исход (балл по модифицированной шкале Rankin от 0 до 2 через 3 мес) применяли многовариантную логистическую регрессию с поправкой на 20 переменных; они включали возраст, пол, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, диабет, фибрилляцию предсердий, застойную сердечную недостаточность, инсульт в анамнезе, препараты, которые ранее применяли (антитромбоцитарные, статины, пероральные антигипертензивные или антикоагулянты), систолическое и диастолическое артериальное давление, балл по NIHSS при поступлении, уровень глюкозы в крови до проведения тромболизиса, инфарцирование при первичной визуализации, окклюзию артерии или повышение плотности последней при первичной визуализации, время от появления симптомов до введения иглы и год, когда случился инсульт. Из перечисленных 4 переменные (возраст, балл по NIHSS при поступлении, гликемия до проведения тромболизиса, повышение плотности артерии при первичной визуализации) значительно влияли на исход и были включены в конечную модель. Показатель функционального статуса до инсульта не использовался, так как пациенты с оценкой

Таблица. Исходы, летальность и частота BMK (согласно критериям NINDS, ECASS) в различных этиологических подгруппах

	AKA	КЭ	ПМА	Другие уточненные варианты	Полиэтио- логические варианты	Неуточненная этиология после комплексного обследования	Неуточненная этиология при недостаточном обследовании	Всего	
Этиологические подтипы	217 (23)	389 (41)	101 (11)	27 (2,8)	28 (2,9)	130 (14)	65 (6,8)	957 (100)	
Спонтанное ВМК (по критериям NINDS)	23 (11)	40 (10)	0 (0)	2 (7,4)	3 (11)	9 (6,9)	15 (23)	92 (9,6)	
Спонтанное ВМК (по критериям ECASS)	16 (7,4)	27 (6,9)	0 (0)	2 (7,4)	2 (7,1)	8 (6,2)	13 (20)	68 (7,1)	
Любое ВМК	36 (17)	102 (26)	2 (2,0)	3 (11)	4 (14)	25 (19)	22 (34)	194 (20)	
Средний (межквартильный размах), балл по mRS через 3 мес	2 (1–4)	2 (1–4)	1 (10–2)	2 (2–3)	3 (1–4)	2 (0–3)	3 (1–6)	2 (1–4)	
Летальность через 3 мес	18 (8,5)	47 (12)	1 (1,0)	1 (4,0)	5 (18)	9 (7,1)	16 (26)	97 (10)	
Отличный исход	64 (31)	128 (34)	56 (57)	4 (16)	8 (29)	63 (50)	19 (31)	342 (37)	
OP	0,69	0,80	2,48	0,32	0,68	1,85	0,77	_	
95% ДИ	0,50-0,96	0,61-1,06	1,63-3,79	0,11-0,94	0,30-1,56	1,27–2,70	0,44–1,34	_	
Хороший исход	115 (55)	196 (52)	81 (82)	18 (72)	13 (46)	91 (72)	29 (48)	543 (58)	
OP	0,81	0,63	3,59	1,86	0,61	1,96	0,63	_	
95% ДИ	0,60-1,11	0,48-0,82	2,12-6,10	0,77–4,50	0,29-1,29	1,30–2,96	0,37-1,05	_	
Хороший исход с учетом поправки на исходный балл по NIHSS, возраст, пол									
OP	0,78	1,00	1,81	0,66	0,88	1,23	0,84	_	
95% ДИ	0,54–1,11	0,73–1,39	1,01–3,23	0,22-1,99	0,36–2,19	0,75–2,02	0,44–1,61	-	

Примечание: mRS и летальность через 3 мес в цифрах и процентах. Отличный исход соответствует оценке по mRS 0–1, а хороший — 0–2. При любом BMK балл по NIHSS может не увеличиваться как при симптомных, так и асимптомных геморрагиях. Спонтанные BMK сопровождаются ухудшением неврологического статуса и повышением балла по NIHSS на 1 и более (NINDS) или 4 и более (ECASS). Данные представлены цифрами (или процентами), кроме случаев, когда указано иначе.

www.angio.health-ua.com № 5-6 (44-45) • 2011



22.09.2011 15:10:28







по модифицированной шкале Rankin > 2 были исключены из исследуемой популяции.

Результаты

В изучаемой популяции (n = 957, средний возраст 68 ± 13 лет) было больше женщин (n = 432, 45%), чем мужчин (n = 525, 55%), и женщины были значительно старше (70 \pm 13 лет и 66 \pm 12 лет соответственно). Однако были отмечены одинаковые исходные показатели по NIHSS (10,9 \pm 5,6 и 10,3 \pm 5,7), одинаковые исходы по модифицированной шкале Rankin через 3 мес $(2.5 \pm 1.9 \text{ и } 2.3 \pm 1.8)$, одинаковая летальность (n = 44 (10,5%) и n = 55 (10,4%)) и частота ВМК (критерии NINDS: n = 41 (9,5%) и n = 51 (9,7%)). Согласно критериям TOAST, в 41% (n = 389) случаев инсульт развился вследствие КЭ, в 23% (n = 217) -AKA, в 11% (n = 101) — патологии мелких сосудов, 2,8% (n = 27) были представлены другими уточненными этиологическими вариантами, в 2,9% (n = 28) выявляли множественные возможные причины, 14% (n = 130) инсультов имели неуточненную этиологию и в 6,8% не была выполнена полная диагностическая опенка.

Отмечались значимые различия среднего балла по NIHSS среди этиологических подгрупп во всех временных точках и баллу по модифицированной шкале Rankin через 3 мес. Также отмечались значительные различия в частоте отличных и хороших исходов среди пациентов подгрупп TOAST. В подгруппах не было отмечено различий в показателях времени от появления симптомов до иглы (англ. «onset-to-needle time»). Основные факторы риска (гипертензия, диабет, гиперхолестеринемия, транзиторные ишемические атаки) равномерно распределялись по всем подгруппам.

У пациентов с КЭ и патологией крупных артерий (ПКА) примерно в 30% случаев отмечался отличный исход, а еще 20% хорошо восстановились, имея балл по модифицированной шкале Rankin в ≤ 2 . Баллы по NIHSS были значительно выше в группе КЭ до и после тромболизиса. Не отмечалось разницы в частоте ВМК, в том числе спонтанных, летальных исходов в группах КЭ и АКА по сравнению с общими группами. При сравнении пациентов с ПМА и без ПМА оказалось, что в большинстве случаев это были мужчины (64 и 54%), и у них чаще ранее отмечались инсульты (20 и 11%). Среди пациентов с ПМА балл по NIHSS во всех временных точках до проведения ВВТ и после него был ниже. В группе ПМА не отмечали спонтанных ВМК, что было статистически значимо как по критериям NINDS, так и по ECASS, причем общая частота ВМК была низкой. Средний балл по модифицированной шкале Rankin через 3 мес был значительно ниже, и у пациентов с ПМА отмечался хороший или отличный исход.

Летальность была значительно ниже (1 и 11,6% соответственно).

Из 20 показателей, которые принимали во внимание в модели логистической регрессии, 4 базовых фактора являлись предикторами хорошего исхода:

меньший возраст, меньший балл по NIHSS, меньший показатель гликемии и отсутствие признака повышения плотности артерии или ее окклюзии. После учета поправки на исходные характеристики ПМА было предиктором хорошего исхода. Среди других этиологических подгрупп КЭ была ассоциирована с меньшей вероятностью хорошего исхода, а в группе неуточненных вариантов вероятность хорошего исхода при анализе без учета поправок была выше, но после учета поправок стала несущественной.

Обсуждение

В данном исследовании у пациентов с ПМА, которым проводили ВВТ РАТП, клинические исходы были лучше даже после учета поправки на исходный балл по NIHSS, гликемию, возраст и признаки повышенной плотности артерий при визуализации. Более того, у пациентов с ПМА не отмечались спонтанные ВМК. Во многих исследованиях была показана связь ПМА с хорошим исходом вне зависимости от тяжести инсульта. Это представляется важным ввиду того, что тромболитическую терапию у пациентов с ПМА часто не применяют ввиду слабовыраженных симптомов или риска развития ВМК, связанного с патологией мелких сосудов.

Известно, что в острой фазе у пациентов с ПМА исходы лучше, ниже летальность и частота спонтанных ВМК как в группе плацебо, так и в группе ВВТ ниже, но эти эффекты нивелируются при учете поправки на исходные показатели. В исследовании NINDS пациентам с ПМА, получавшим ВВТ, диагноз первично устанавливали на основании клинических симптомов, а в недавнем швейцарском многоцентровом исследовании (Swiss Multicenter Study) пациентам с ПМА, которым проводили ВВТ, диагноз устанавливали ретроспективно после исключения АКА и КЭ. В этом исследовании летальность в группе ПМА была ниже, и пациенты чаще оставались независимыми от посторонней помощи (балл по mRS ≤ 2) по сравнению с пациентами с инсультом другой этиологии, но после учета поправки на возраст, пол и балл по NIHSS различия нивелировались, и лишь показатель гликемии и в некоторой мере тяжести инсульта, но не возраст пациентов, были ассоциированы с независимостью от посторонней помощи через 3 мес.

Отмечались и другие противоречивые наблюдения о том, что у пациентов с ПМА, которым проводили ВВТ, исходы были хуже, чем у пациентов без ПМА. Также сообщали о повышенном риске внутричерепного кровотечения вследствие лейкоареоза, который наблюдают у пациентов с ПМА.

Следует также отметить, что можно предполагать некоторые отличия нашей популяции от других наличием меньшего количества пациентов с АКА и КЭ. Наша популяция скорее похоже на таковую в исследовании NINDS по показателям возраста, пола и процента пациентов с КЭ, но частота тяжелых инсультов ниже (исходный балл по NIHSS 11 по сравнению с 14 в NINDS), а количество пациентов с ПМА

№ 5–6 (44–45) • 2011 [©]Практична ангіологія





и АКА — меньше. В ретроспективном исследовании, в котором процент пациентов с АКА был идентичен таковому в нашем исследовании, было меньше пациентов с ПМА и не было отмечено значимой разницы в исходах после учета поправки на исходный показатель по NIHSS. Среди наших пациентов с АКА и ПМА отличный исход отмечали примерно в 30% случаев, а в 20% он был хорошим. После учета поправки на базовые показатели различия в исходах в группе КЭ нивелировались, вероятно ввиду того, что пациенты были старше и имели более высокий исходный балл по NIHSS. Наименьшую летальность отмечали в группе ПМА, а наибольшую — среди пациентов с тяжелыми инсультами, у которых неврологическое обследование не могло быть проведено в полной мере, или при полиэтиологических вариантах инсульта. Наши показатели частоты ВМК, видимо, соответствуют таковым в других исследованиях. Было показано, что хотя ВВТ повышает риск ВМК при наличии «немой» цереброваскулярной патологии, он не влияет на общий благоприятный эффект лечения, и поэтому не представляется возможным выделить четкую пороговую выраженность лейкоареоза, при которой можно было бы говорить о пользе и риске от предстоящего ВВТ.

Соотношения трех самых крупных TOAST подгрупп — КЭ, АКА и ПМА — практически одинаковы в популяциях пациентов, которым не проводили ВВТ, в то время как в исследованиях по ВВТ меньше лакунарных инсультов, чем инфарктов, обусловленных КЭ и АКА. В исследовании ECASS I лакунарные инфаркты не распознавали на основании клинических данных или результатов первичной визуализации (КТ головы), однако диагноз (как и в исследовании NINDS) устанавливали на основании клинических некортикальных синдромов. Предполагали, что эффект ВВТ у пациентов с лакунарным синдромом без артериальной окклюзии ниже, чем в других клинических подгруппах, и что лишь в половине случаев лакунарных инсультов отмечена окклюзия сосудов. В острой фазе ИИ диагноз ПМА сложен, потому что он требует исключения кардиальной и атеросклеротической этиологии, что достигается посредством вспомогательного обследования, и кроме того, невозможно визуализировать окклюзии мелких артерий диаметром 0,2-0,8 мм при КТ-ангиографии. Однако все основные исследования о применении ВВТ при ИИ проводили с применением КТ. Несмотря на то что мультимодальное МРТ позволяет достоверно отдифференцировать инфаркты, обусловленные ПКА и ПМА, относительно длительное время

сканирования значительно повышает время от двери до иглы («door-to-needle») и время от появления симптомов до иглы («onset-to-needle»), что неприемлемо ввиду особенной значимости наиболее раннего лечения. В более ранних исследованиях количество пациентов с ПМА, которым проводили ВВТ, также было меньше, что, видимо, связано с меньшей тяжестью инсультов. Отказываться от ВВТ при ПМА не рекомендуется, но так как этот вариант ИИ обычно протекает легче, чем при КЭ или АКА, в некоторых центрах тромболизис таким пациентам не проводят.

Польза ВВТ при острой церебральной ишемии очень сильно связана с временным фактором, и поэтому у пациентов, которые попадают в клинику в течение 60 мин после появления симптомов, шанс получить пользу от реканализации наибольший. Несмотря на то что среднее время от появления симптомов до иглы составляет 115 мин, среднее время «от двери до иглы» уменьшилось до 20 мин, а процент проводимых ВВТ увеличился до 22%. В нашей клинике у пациентов, которым проводится ВВТ, этиологию инсульта до решения о проведении тромболитической терапии рутинно не уточняют — это делается позже. Ввиду экономии времени специфическая этиологическая диагностика до проведения ВВТ представляется ненужной, так как вне зависимости от подтипа ИИ было показано, что исходы у пациентов, которым проводят ВВТ РАТП в течение 3 ч после появления симптомов, лучше, чем у тех, которые получают плацебо.

Выводы

Неуточненная этиология является предиктором исхода у пациентов с ИИ, которым проводили ВВТ. У пациентов с ПМА, которым выполняли ВВТ, хороший исход отмечался чаще, чем у пациентов с ИИ другой этиологии как до, так и после учета поправки на сопутствующие факторы. У них реже наблюдаются спонтанные ВМК после тромболизиса и отмечается меньший показатель летальности, а значит отказываться от проведения ВВТ у этих пациентов не стоит.

Статья печатается в сокращении. Stroke, 2011; 42: 102—106.

Перевод подготовил Константин Кремец

www.angio.health-ua.com № 5-6 (44-45) • 2011



22.09.2011 15:10:28





Міністерство охорони здоров'я України
Академія медичних наук України
Науково-практичне об'єднання неврологів, психіатрів та наркологів України
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»
Нью Віво Комунікейшн Груп
Благодійний фонд «За безпечну медицину»

III Національний психоневрологічний тиждень

Науковий симпозіум

«МЕДИЧНІ ТА СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ РЕАБІЛІТАЦІЇ В НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ»

24-25 листопада 2011 р. Київ, Будинок кіно (вул. Саксаганського, 6)

ОСНОВНІ НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ:

- цереброваскулярні розлади
- інсульти: профілактика, лікування, реабілітація
- метаболічний синдром як фактор ризику інсульту: профілактика, лікування
- полінейропатії, в т.ч. діабетичні
- біль у неврології
- запаморочення: сучасний підхід до лікування
- розсіяний склероз

- корекція психосоматичних розладів в первинній медико-соціальній мережі
- депресивні розлади
- діагностика та лікування шизофренії
- лікування наслідків черепно-мозкової травми
- лікування розладів сечовиведення у пацієнтів з розладами ЦНС
- залежності: алкогольна, наркотична діагностика та підходи до лікування

Учасники конференції отримають Сертифікат Реєстрація на сайті **www.chil.com.ua**

Симпозіум проводиться згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2011 році

Інформаційні партнери











Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп» Адреса: 03150, м. Київ, вул. Боженка, 86е, 2 під'їзд, офіс 7, тел./факс: +38044-200-17-73 Адреса для листування: 03150, м. Київ, а/с 72, e-mail: office@newvivo.com.ua



S. Micheli¹, M. Paciaroni², F. Corea³, G. Agnelli², M. Zampolini³, V. Caso²

Расслоение артерий шеи: известные факторы риска

асслоение артерий шеи (РАШ) является причиной 20% ишемических инсультов (ИИ) у взрослых в возрасте до 45 лет, которые составляют 2% всех ИИ.

РАШ наблюдаются редко — частота расслоения сонной артерии (РСА) составляет 2,5-3 случая на 100 тыс. населения в год, расслоения позвоночной артерии (РПА) — 1-1,5 случая на 100 тыс. населения в год. Растущее в последние годы количество пациентов отражает не только большую осведомленность об этом непростом клиническом состоянии, но и значительный прогресс в диагностике. В процессе старения многие другие факторы способствуют развитию ИИ, поэтому считается, что РАШ является причиной лишь 2-3% всех ИИ у пациентов пожилого возраста, однако в этой популяции спонтанное РАШ обычно диагностируется необоснованно редко.

Заболеваемость спонтанным РАШ видимо недооценивают, что связано с трудностями диагностики при самых различных состояниях. По сути, при инсульте расслоение артерий являлось наиболее релевантной причиной головной боли, а по данным недавнего исследования, до 8% пациентов со спонтанным РАШ в качестве первых симптомов инсульта испытывают головную боль или боль в шее.

Нет существенных половых различий, однако состояние развивается в среднем примерно на 5 лет раньше у женщин, чем у мужчин. Чаще всего расслоение случается в наиболее мобильных участках сонных и позвоночных артерий, что подчеркивает значение сопутствующих механических факторов в патогенезе спонтанного РАШ. Рецидивное спонтанное РАШ явление редкое и по данным ранее проведенных исследований наблюдается в 3-8% случаев; примечательно, что в соответствии с новыми доказательными данными отсроченные рецидивы отмечаются чаще, чем ранее предполагалось, и могут развиваться на уровне прежнего расслоения. Сообщалось, что среди пациентов со спонтанным РАШ, риск повторного расслоения составлял 3% в течение среднего периода наблюдения в 36 мес и достигал 8% по данным исследования со средним периодом наблюдения в 7,4 года при наибольшей частоте рецидивов (2%) в течение первого месяца после первичного события. Тем не менее, частоту рецидивов оценить сложно, так как иногда рецидив протекает бессимптомно, в особенности если он случается в течение нескольких недель, а расслоения, проявляющиеся изолированными локальными симптомами, вероятно, диагностируются необоснованно редко.

По данным крупного мультицентрового исследования, частота развития симптомного рецидива РАШ составляет 0,3% в год, то есть несколько меньше, чем сообщалось в более ранних исследованиях, в которых рецидивы в наибольшем количестве случаев отмечались среди пациентов с заболеваниями соединительной ткани или РАШ в семейном анамнезе. Так, Schievink отмечает, что частота рецидивов расслоения составляет 50% среди лиц с отягощенным семейным анамнезом по сравнению с 6% у пациентов с несемейной формой заболевания.

Сезонность

Описаны сезонные колебания заболеваемости РАШ, ввиду чего сезонность рассматривается как средовой фактор, приводящий к развитию расслоения. Некоторые авторы наблюдали сезонный паттерн РАШ у 200 пациентов, проходивших лечение в клинике Мауо в период с 1970 по 1990 г. Авторы наблюдали пик заболеваемости в октябре. Сезонная вариабельность была значительной, причем примерно в 58% случаев расслоение происходило осенью, а не в другое время года. Эти предположения поддерживаются результатами подгруппового анализа данных пациентов, живших в диапазоне 500 км того же сообщества (Rochester), проведенного с целью нивелирования влияния значительных изменений климатических условий, характерных для Миннесоты (США). С тем, чтобы объяснить сезонные колебания заболеваемости, были предложены многочисленные теории, включая связанные с погодой изменения артериального давления (АД), показателей системы свертывания крови, реологических

www.angio.health-ua.com

Nº 5-6 (44-45) • 2011





¹Department of Rehabilitation, SC Riabilitazione Intensiva Neuromotoria, Trevi, Italy

²Stroke Unit and Division of Cardiovascular Medicine, University of Perugia, Italy.

³Department of Rehabilitation, UO Gravi Cerebrolesioni Acquisite, Ospedale San Giovanni, Foligno, Italy.





параметров, физической активности, диеты или загрязнения воздуха. Несомненно, сезонные вариации АД хорошо известны — в более холодное время года АД выше, что связано с вероятным сужением периферических сосудов вследствие воздействия холода.

С другой стороны, невозможно исключить, что во время холодных сезонов создаются условия, благоприятствующие развитию инфекций верхних дыхательных путей и/или частому сморканию и кашлю, которые могут являться причиной РАШ. Недавно сообщалось о связи РАШ с респираторной хламидийной инфекцией. В недавнем исследовании показана умеренная сезонная вариация в показателях частоты спонтанного РАШ и его рецидивов с пиковыми показателями зимой; в этом исследовании не была отмечена сезонность в развитии спонтанного РПА, однако меньшее количество пациентов этой группы могло препятствовать выявлению достоверных результатов.

Сосудистые факторы риска

В западных странах менее 5% всех инсультов развиваются у лиц в возрасте моложе 45 лет, причем в развивающихся странах этот показатель колеблется в пределах 19—30%. У взрослых молодого возраста в 20—25% случаев в качестве причины предполагают преждевременное развитие атеросклеротического процесса, поражающего крупные вне- и внутричерепные сосуды, в основном, как следствие классических факторов риска (гипертензия, диабет, курение, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия).

Потенциальная связь классических сосудистых факторов риска с РАШ систематически не изучалась, но в значительном количестве исследований изучали факторы риска, которые обычно связывают с атеросклерозом, такие как гипертензия, диабет, курение, применение оральных контрацептивов и уровень холестерина. В недавно проведенном исследовании типа «случай контроль» была выявлена сильная связь артериальной гипертензии со спонтанным РАШ и церебральным инфарцированием; Konrad и соавторы также показали, что курение и гипертензия ассоциированы с недостаточной реканализацией. Baumgartner и соавторы наблюдали высокую распространенность гиперхолестеринемии у пациентов с РСА и ишемией по сравнению с теми, у которых ишемии не отмечалось; вероятно, наличие гиперхолестеринемии приводит к значимым субинтимальным повреждениям и вторичной окклюзии. В систематическом обзоре факторов риска РАШ сообщается о том, что в целом РАШ с меньшей вероятностью было связано с сосудистыми факторами риска, чем ИИ, не связанный с РАШ. ИИ, ассоциированный с РАШ, намного чаще отмечается у лиц в возрасте моложе 45 лет, то есть в возрасте, когда риск атеросклероза еще умеренный, хотя по мере старения атеросклероз прогрессирует экспоненциальным образом, а РАШ наблюдается редко.

Гомоцистеинемию как отдельный фактор риска также ассоциировали с РАШ, причем сильная связь была отмечена при уровне гомоцистеина > 12 мкмоль/л. По сравнению с атеросклеротическими процессами

рецидив РАШ — явление редкое (риск составляет 0.3% в год). В различных исследованиях сообщается о связи мигрени и РАШ.

На основании данных одного исследования типа «случай — контроль» сообщается, что мигрень является независимым фактором риска развития расслоения, причем связь этих явлений сильнее, чем таковая для мигрени и ИИ, не связанного с РАШ; это наводит на мысль о том, что, возможно, патология артериальной стенки, которая приводит к развитию расслоения, является предрасполагающим фактором мигрени. Однако ввиду отсутствия данных мультивариантных анализов и слепой оценки эта информация может расцениваться самым разным образом.

Патология соединительной ткани

Большинство случаев РАШ являются идиопатическими. Вопрос в том, почему ежедневная активность может вызывать расслоение артерий шеи? Часто утверждают, что у этих пациентов отмечается артериопатия, приводящая к так называемой слабости сосудистой стенки, в особенности в случаях, когда страдает более чем одна артерия, а пациент молодого возраста: так, сообщалось, что у 55% пациентов наблюдается патология соединительной ткани, в то время как у лиц с ИИ, не связанным с РАШ, подобных изменений не отмечено. Ультраструктурные изменения сосудистой стенки, которые в целом обозначаются как фибродисплазия, выявляются примерно у 15% пациентов с ИИ и РАШ. Все еще спорным остается вопрос о том, связан ли дефицит альфа-1-АТ со спонтанным РАШ. Так, Vila и соавторы выявили сильную связь низкого уровня альфа-1-АТ с развитием расслоения, однако в более новых и крупных исследованиях отличий генотипов у исследуемых лиц и лиц контрольной группы не отмечено.

Другие неспецифические заболевания, связанные с РАШ, включают синдром Элерса — Данлоса (тип 4), синдром Марфана, несовершенный остеогенез (osteogenesis imperfecta) 1 типа, кистозный медиальный некроз внутричерепных сосудов, аномалии сосудов и потенциальные предрасполагающие генетические состояния. Фибромышечная дисплазия выявляется у 20% пациентов с РАШ. Состояние может неспецифичным образом развиваться при синдроме Марфана и кистозном медиальном некрозе. В некоторых случаях с РАШ ассоциируется фибромышечная дисплазия почечных артерий, что предполагает системную, ранее существовавшую патологию артерий; более того, в таких случаях может развиваться инфаркт почки. Высокая частота расслоения артерий и церебральных аневризм у пациентов с известной наследственной патологией соединительной ткани, такой как синдром Элерса — Данлоса (тип 4), свидетельствует о том, что существующая патология соединительной ткани приводит к структурной нестабильности артериальной стенки. Однако эти наследственные состояния выявляют лишь у 1-5% пациентов с РАШ. Существует предположение, что большая часть случаев спонтанного РАШ представляет собой проявление генетической предрасположенности у пациентов с сосудистым фенотипом.

©Практична ангіологія





В исследованиях сообщается о существовании различных аберраций коллагеновых фибрилл и эластических волокон в структуре ретикулярной дермы по типу синдрома Элерса — Данлоса или других ультраструктурных патологических изменений соединительной ткани у более чем половины пациентов со спонтанным РАШ. Те же авторы отмечают, что лишь у 1 из 23 пациентов с травматическим РАШ выявляются подобные аберрации, предполагая таким образом различный патогенез этих двух видов патологических изменений при спонтанном РАШ. Относительное изменение диаметра (> 11,8%) общей сонной артерии за время сердечного цикла связывали с расслоением общей сонной артерии, в то время как по другим данным диаметр аорты > 34 мм был ассоциирован с расслоением. В патофизиологии РАШ могут иметь значение генетические факторы, которые являются частью мультифакторной предрасположенности. В недавних исследованиях сообщалось о связи с различными «генами-кандидатами»: ICAM-1, COL3A1 и MTHFR. Связь с ICAM-1 E469К и COL3A1 3'UTR 2bp пока что воспроизвести не удалось. Продолжающиеся в настоящее время многоцентровые исследования, такие как консорциум CADISP (www.cadisp.org), в которых изучают подобную связь, очевидно позволят получить более точную информацию относительно этого вопроса.

Мануальные (хиропрактические) манипуляции

Манипуляции с шейным отделом позвоночника могут привести к цереброваскулярным катастрофам, прежде всего к РПА. Это может быть связано с анатомией последней: прежде чем войти в полость черепа, артерия огибает атлант. Сосуд изменяет свой ход с вертикального на горизонтальный, и в этой точке он подвержен повреждению при ротации и экстензии. Хотя сонная артерия лежит свободно в мягких тканях шеи, она более мобильна и менее уязвима по сравнению с позвоночной артерией, в некоторых ситуациях она может сдавливаться поперечными отростками или костными массами верхних шейных позвонков во время мануальных манипуляций.

Сообщается, что распространенность расслоений после тривиальной травмы в исследованиях с крупными когортами колеблется в пределах 12—34%. В ряде исследований отмечают связь мануальных манипуляций и РАШ.

Первый случай РСА вследствие хиропрактической манипуляции был описан в 1947 г. Некоторые авторы предполагали, что частота инсульта при этом составляет от 1 на 100 тыс. до 1 на 2 млн. В недавних публикациях есть 2 исследования, посвященные вопросам «малой» травмы. Smith и соавторы на основании данных проспективного инсультного реестра отобрали пациентов с вертебробазилярным инсультом и расслоением. Затем авторы сравнили лиц контрольной группы из того же реестра, соответствовавших по возрасту и полу, и опросили всех субъектов с целью уточнить время появления боли в шее и время проведения манипуляций в области шеи. Для контроля влияния

различных важных переменных, таких как возраст, прочие факторы риска и боль в шее до проведения манипуляций, применяли мультифакторный анализ. Оказалось, что риск РАШ и инсульта/транзиторной ишемической атаки был выше в 6 раз. Однако пациенты, которым проводили манипуляции на шейном отделе позвоночника, были моложе, несмотря на то что их соотносили по признакам возраста и пола с лицами контрольной группы. В недавно проведенном крупном исследовании типа «случай — контроль» в Онтарио (Канада) не удалось показать какой-либо значимой связи РПА или окклюзии с манипуляциями в области шеи у пациентов в возрасте старше 45 лет.

В США ежегодно совершается 250 млн посещений хиропрактиков, а еще 25 млн — в Канаде; 70% из них связаны с манипуляциями в области шеи. В связи с повышением частоты применения мануальных манипуляций врачи должны в полной мере осознавать и остерегаться возможных осложнений, связанных с этим видом лечения.

Так как инсульт у лиц молодого возраста чаще всего является следствием расслоения, и именно эти категории пациентов чаще всего посещают хиропрактиков, возраст должен был рассматриваться как возможный отягощающий фактор в вышеупомянутом исследовании.

Haldeman и соавторы провели обзор 64 задокументированных случаев инсульта, который развился после манипуляций с шеей: в 92% случаев пациенты сообщали о головной боли и 25% жаловались на внезапное развитие необычной боли в области головы и/или шеи, которая была ассоциирована с другими неврологическими симптомами, такими как головокружение, тошнота или рвота, нарушение зрения или звон в ушах. Не было отмечено взаимосвязи типа хиропрактической манипуляции с риском инсульта. Итак, чтобы оценить риск расслоения после мануальных манипуляций еще предстоит ответить на ряд вопросов. Авторы не выявили связи с типом или количеством манипуляций и частотой РАШ: инсульт может развиться после любой манипуляции, включая техники с ротацией, экстензией и латеральной флексией, а также несиловые и манипуляции в нейтральной позиции. В недавнем обзоре литературы не удалось определить, какой тип пациентов имеет риск развития обсуждаемых осложнений.

Проблема состоит в том, что современные данные часто основываются на ретроспективной информации типа «случай — контроль» и включают искаженные данные.

Таким образом, в связи с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований современные данные свидетельствуют о том, что РАШ, особенно РПА, следует рассматривать как случайное и непредсказуемое осложнение любого движения в шее, включая манипуляции с ней. Поэтому усиление боли, возникшее после спинальных манипуляций, особенно при ее сочетании с фокальными неврологическими симптомами, обязательно предполагает проведение немедленного медицинского обследования.

www.angio.health-ua.com

Nº 5-6 (44-45) • 2011







Инфекция

Связь недавно перенесенной инфекции с развитием расслоения артерий остается неясной. Предполагалось, что недавно перенесенная инфекция может быть триггером повреждения эндотелия и расслоения. Действительно, Grau и соавторы, сравнив 43 пациента со спонтанным РАШ и 58 пациентов с ИИ в возрасте моложе 50 лет, выявили связь недавней инфекции в анамнезе и РАШ. Недавно перенесенная инфекция была более характерной для пациентов с РАШ (58,1%), чем для лиц контрольной группы (32,8%). Однако при учете поправки на механические стрессоры, такие как кашель, чихание и рвота, связь представлялась слабой.

В госпитальном исследовании типа «случай — контроль» Guillon и соавторы выявили высокую частоту инфекции у пациентов с РАШ (31,9%) по сравнению с пациентами с ИИ вследствие других причин (13,5%). Эта связь была большей у лиц с множественными расслоениями по сравнению с лицами с единичным расслоением. Стоит отметить, что недостатком исследования было то, что наличие инфекции оценивали с помощью опросника, а серологические тесты не проводили.

Прямое повреждение сосудистой стенки микробным агентом и клеточная инфильтрация представляются маловероятными. Непрямой воспалительный и иммунологический ответы, сопровождающиеся активацией цитокинов и протеаз, могут индуцировать повышенную деградацию внеклеточного матрикса и таким образом ослаблять сосудистую стенку. Возможно, что лежащий в основе структурный дефект артериальной стенки может существовать бессимптомно в течение всей жизни, и при «наложении» инфекции сосуд может повреждаться и расслаиваться. Подобные структурные дефекты часто недооценивают. Действительно, Goldstein и соавторы описали человека молодого возраста, в сонной артерии которого выявили зоны ранее произошедших повторных расслоений, а также острые патологические изменения, потребовавшие иссечения псевдоаневризмы. Несмотря на отсутствие ангиографических признаков патологии артерий, микроскопическое исследование позволило выявить признаки фибромышечной дисплазии.

С другой стороны, механические факторы, такие как интенсивный кашель, чихание или рвота, связанные с вирусной инфекцией, могут быть причиной эндотелиальных разрывов. Это значит, что в случае инфекции незначительная травма может быть причиной РАШ.

Значимые повреждения шеи

Пациенты с РАШ часто сообщают о различных движениях шеи, сопровождающихся гиперэкстензией (перерасгибанием) или ротацией. РАШ может быть следствием серьезной травмы головы или шеи, например при гиперэкстензии вследствие автомобильной аварии, однако это бывает редко даже при тяжелых травмах головы.

Травматические повреждения шейного отдела позвоночника и связанных с ним мягкотканных структур происходят при резком сгибании или разгибании шеи, как это, например, бывает при автодорожных авариях. Позвоночная артерия часто повреждается в результате ее натяжения костными структурами или прямого повреждения при переломах с вовлечением поперечных отверстий. Ввиду того возможного бессимптомного течения очень важно выявлять подобные изменения при проведении первичной компьютерной томографии. Напротив, повреждения сонной артерии отмечаются реже и чаще распознаются на основании клинических симптомов.

Повреждения позвоночной артерии при больших травмах шейного отдела позвоночника, на основании данных магнитно-резонансной ангиографии, явление частое. Несмотря на то что эти патологические сосудистые изменения обычно остаются клинически «немыми», у небольшого количества пациентов могут возникать неврологические нарушения, связанные с развитием инсульта в зоне кровоснабжения сосудов задней циркуляции. Таким образом, неинвазивная оценка позвоночных артерий посредством магнитнорезонансной ангиографии должна быть интегральной частью обследования пациента с недавними повреждениями шейного отдела позвоночника.

Ниже приведены различные причины расслоения, о которых сообщалось в течение последних 30 лет.

Факторы, ассоциированные с РАШ (по данным литературы)

Роды и беременность

Экстракция третьих моляров нижней челюсти

Приступ сильного кашля и рвота

Чихание

Прием оральных контрацептивов

Высмаркивание

Сексуальная активность

Длительное пользование телефоном

Занятия йогой

Длительное наблюдение за звездами в вертикальном положении

Экстренная сердечно-легочная реанимация

«Инсульт салона красоты» (при перерасгибании шеи)

Танцы в стиле рэп

Мануальная терапия

Жесткая рентгенография пищевода

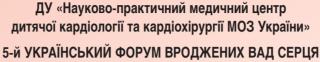
Выводы

Доступные данные стимулируют исследователей лучше понимать патологическую физиологию РАШ и концентрировать внимание на средовых и генетических факторах рисках. Современные методы лечения и профилактики вероятно эффективны в модификации естественного течения этого заболевания. В настоящее время ввиду низкой распространенности РАШ решается вопрос о том, является ли дизайн по типу рандомизированного контролируемого исследования подходящим для изучения этого состояния.

Статья печатается в сокращении. The Open Neurology Journal, 2010, 4: 50—55.

Перевод подготовил Константин Кремец





з міжнародною участю

GUCH — дорослі з вродженими вадами серця

22-23 вересня 2011 року, м. Київ

Згідно з Ресстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2011 р.

Пріоритетні програмні питання

- Організація допомоги дорослим з вродженими вадами серця
- Підготовка спеціалістів хірургів та кардіологів
- Віддалені результати хірургічної корекції вроджених вад серця
- Соціальна та фізична адаптація у дорослих зі складними вродженими вадами серця
- Вагітність у оперованих та неоперованих жінок із вродженими вадами серця

Будуть проведені клінічні розбори хворих за участю запрошених спеціалістів та відеотрансляції з операційних.

Місце проведення конференції

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, вул. Чорновола, 28/1

Оргкомітет:

01135, м. Київ, вул. Чорновола, 28/1, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України».

Тел.: (044) 284-03-11, тел./факс: (044) 284-03-11; e-mail: staff@cardiaccenter.org.ua

AHOHC

Приглашаем вас принять участие в работе реестровой научно-практической конференции с международным участием

000000000000000000

«Сахарный диабет как междисциплинарная проблема: стандарты диагностики и лечения с позиции доказательности»,

которая состоится 16 сентября 2011 года в городе Харькове.

На конференции предполагается рассмотреть актуальные вопросы и инновационные технологии в диагностике и лечении сахарного диабета, а также сочетанной патологии органов и систем.

Особое внимание будет уделено вопросам метаболических нарушений при сочетанной патологии, осложнениям сахарного диабета, рациональной диетотерапии и профилактики сахарного диабета.

В работе конференции примут участие ведущие специалисты-эндокринологи, гастроэнтерологи, кардиологи, нефрологи, пульмонологи.

В конференции планируется участие 180 делегатов из города Харькова и Харьковской области, 52 делегатов из городов Украины, России, Белоруссии, Польши, Чехии.

В рамках конференции будет проведен сателлитный симпозиум, всем участникам будут выданы сертификаты.

Место проведения конференции: г. Харьков, просп. Ленина, 4, Харьковский национальный медицинский университет.

Оргкомитет конференции:

Журавлева Лариса Владимировна, профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 3, тел./факс: (057) 705-66-59 (раб.), e-mail: I.zhuravlyova@mail.ru; Бобронникова Леся Романовна, профессор кафедры внутренней медицины № 3,

тел.: (050) 633-34-33, e-mail: L.bobronnikova@mail.ru



www.angio.health-ua.com

PA05-06_2011_var2.indb 61 22.09.2011 15:10:30





№ 5-6 (44-45) • 2011





P. Profice¹, F. Pilato¹, G. Della Marca¹, C. Colosimo², S. Gaudino², V. Arena³, A. Pavone⁴, V. Di Lazzaro^{1, 5}

Рецидивирующие субарахноидальные кровотечения и поверхностный сидероз у пациента с морфологически верифицированной церебральной амилоидной ангиопатией

Введение

Большинство случаев спонтанных субарахноидальных кровоизлияний (САК) обусловлены разрывами церебральных артериальных аневризм; однако в 8-23% случаев САК источник кровотечения не удается определить. Когда кровотечение хроническое, то в субпиальном слое центральной нервной системы (ЦНС) откладывается гемосидерин, что приводит к развитию патологического состояния, известного как поверхностный сидероз. Возможной причиной последнего является церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА): сообщалось, что это состояние является причиной примерно 3% случаев поверхностного сидероза. В большинстве случаев ЦАА поверхностный сидероз ассоциирован с субкортикальным интрацеребральным кровотечением, в то время как сама ЦАА редко является причиной первичного САК. Более того, поверхностный сидероз рассматривался как потенциальный маркер ЦАА у пациентов с деменцией. В настоящей публикации сообщается о пациенте с рецидивирующим САК неясного генеза, у которого отмечались радиологические признаки гемосидероза, а также признаки лептоменингеального амилоидоза post mortem.

Описание клинического случая

68-летний мужчина с гипертензией в анамнезе перенес эпизод нарушения сознания с последующим развитием судорожного приступа 3 года тому назад. В связи с этим было верифицировано субарахноидальное

кровотечение, однако выявить его источник при помощи компьютерной томографической и магнитнорезонансной ангиографии не удалось. В последствии остро развилась афазия и нарушение сознания, что сопровождалось рвотой, и пациент был госпитализирован в инсультный центр. Родственники пациента отмечали преходящее нарушение речи за день до госпитализации, которое сохранялось в течение 1 ч.

При аксиальной компьютерной томографии (КТ) головы без контрастирования (рис. 1, А), которая была произведена в отделении неотложной помощи, выявлены маленькие фокальные очаги повышенной плотности в правом субарахноидальном пространстве сильвиевой щели, которые соответствовали клинической картине острого субарахноидального микрокровоизлияния. Пациент был оглушен (12 баллов по шкале комы Глазго). Его витальные показатели были следующими: артериальное давление — 160/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 90 уд./мин, частота дыхательных движений — 18/мин, температура тела — 36,8 °C. При неврологическом осмотре отмечалась тяжелая глобальная афазия без слабости в конечностях; глубокие сухожильные рефлексы нормотонические, признаки чувствительных нарушений, атаксии, менингеальные признаки, ригидность мышц шеи и симптом Кернига отсутствовали. Вскоре после госпитализации была произведена электроэнцефалография, при которой выявлена сохраняющаяся эпилептиформная активность над левой височной областью, которая в течение 10 мин

Institutes of ¹Neurology and ²Radiology, and ³Department of Pathology, Universita Cattolica, Rome, ⁴Neurological Division, Garibaldi Hospital, Catania, and ⁵Department of Neuroscience, AFaR-Fatebenefratelli Association forBiomedical Research, «San Giovanni Calibita-Fatebenefratelli» Hospital, Rome, Italy.

62

№ 5-6 (44-45) • 2011 [©]Практична ангіологія





была купирована внутривенным введением 4 мг лоразепама. Количество лейкоцитов составляло 10 800/мм³, при этом процент нейтрофилов был повышен (88%); скорость оседания эритроцитов составляла 16 мм/ч; С-реактивный протеин — 4,3 мг/дл (в норме \leq 3 мг/дл), фибриноген — 777 мг/мм 3 (в норме 200—400 мг/мм 3). Биохимические показатели и уровень липидов крови, анализ мочи, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, гомоцистеин, липопротеин А, компоненты комплемента С3 и С4, ү-глобулин, уровни протеина С и S были в пределах нормальных значений. Тесты на антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, антинейтрофильный цитоплазматический антикардиолипин, антиβ2-гликопротеин, экстрагируемые ядерные антигены, антикардиолипиновые и антифосфолипидные антитела, ревматоидный фактор и тест Кумбса были отрицательными. Изучали в свою очередь наличие мутации гена транстиретина, также с отрицательными результатами. Перорально назначали карбамазепин (дозу постепенно повышали до 800 мг/сут).

На магнитно-резонансных томограммах головы выявлен гиперинтенсивный сигнал от субарахноидальных пространств (рис. 1, В), отложения гемосидерина на поверхностях образований ЦНС (рис. 1, С) и отдельные микрокровоизлияния в левой лобной и затылочной долях. На Т1-взвешенных изображениях выявлено линейное и тонкое контрастное лептоменингеальное усиление.

Исследование ликвора было проведено через 3 дня после появления симптомов. Спинномозговая жидкость оказалась ксантохромной, количество клеток составило $11/\text{мм}^3$, содержание белка — 263 мг/дл, результаты посева отрицательные. Диагностическая церебральная ангиография, произведенная через 1 нед после магнитно-резонансной томографии (МРТ), не выявила каких-либо сосудистых мальформаций или артериальных аневризм.

В последующие дни уровень сознания постепенно восстанавливался. Примерно через 2 нед после развития симптомов неврологическое состояние повторно ухудшилось: сознание пациента стало спутанным, развилась афазия, слабовыраженный правосторонний гемипарез и фокальные моторные судороги в правой половине тела. Ввиду подозрения на рецидив кровотечения была произведена повторная КТ головы (рис. 1, **D**).

Затем неврологическое состояние постепенно улучшалось. Примерно через 1 мес пациент умер вследствие пневмонии, и было произведено нейропатоморфологическое изучение его мозга. Макроскопически мозг был диффузно отечным, «пропитан» небольшими лептоменингеальными кровяными сгустками. Объемных образований не выявлено. Сосуды Виллизиева круга внешне выглядели нормально; на сериях коронарных срезов большого мозга и мозжечка выявлены множественные петехиальные кровоизлияния как в сером, так и в белом веществе. При гистологическом исследовании выявлены фокальные скопления нагруженных гемосидерином макрофагов

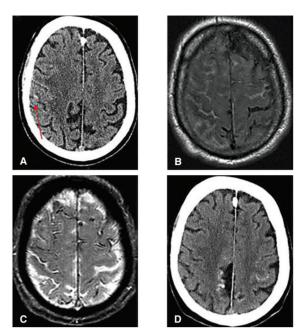


Рис. 1. Данные нейровизуализационных исследований, проведенных пациенту:

А — аксиальная КТ головы без контрастирования показала маленькие фокальные очаги повышенной плотности в правом субарахноидальном пространстве сильвиевой щели (отмечены стрелкой), которые соответствовали клинической картине острого субарахноидального микрокровоизлияния:

В — на МРТ в режиме подавления сигнала от свободной воды (FLAIR) отмечается диффузный гиперинтенсивный сигнал от субарахноидальных пространств (справа больше, чем слева);

С — на Т2-взвешенных изображениях отмечаются менее диффузные отложения гемосидерина на поверхности образований ЦНС;

- на KT головы без усиления отмечаются множественные билатеральные очаги сигнала повышенной плотности в субарахноидальных пространствах, в основном в левой роландовой щели, которые свидетельствуют о повторном кровотечении

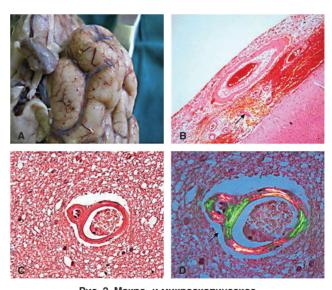


Рис. 2. Макро- и микроскопическое нейропатоморфологическое исследование: множественные лептоменингеальные сгустки; В — срез ткани мозга, включая лептоменингеальное пространство (видны периваскулярные кровоизлияния и отложения гематоидина (указаны стрелкой)); С — интрапаренхимальные сосуды (окраска конго красным); D — очаговые отложения скоплений амилоида в сосудистой стенке

www.angio.health-ua.com

№ 5-6 (44-45) • 2011



Ж КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

вокруг конгофильных сосудов субпиальной зоны, преимущественно в области нижней поверхности височной доли (рис. 2, А-D). Амилоидную ангиопатию наблюдали также в интрапаренхимальных сосулах.

При исследовании внутренних органов выявлен терминальный застой. На сердечных клапанах не отмечено бактериальных вегетаций или явлений тромбоза.

Таким образом, выявления соответствовали лептоменингеальному сидерозу при амилоидной ангиопатии в соответствии с бостонскими критериями ЦАА.

Обсуждение

Наиболее частые причины хронических субарахноидальных кровотечений, которые приводят к формированию поверхностного сидероза, включают опухоли ЦНС, травмы головы и шеи и артериовенозные мальформации. Несмотря на то что источник остается невыясненным в более чем одной трети всех случаев, возможный диагноз в такой ситуации включает ЦАА.

Сообщалось о семейном поверхностном сидерозе ЦНС, который сочетался с транстиретиновым вариантом; однако у данного пациента семейный анамнез был непримечательным, а тест на предмет наличия транстиретиновой мутации — отрицательным.

В недавнем исследовании ретроспективно изучали 38 гистопатологически верифицированных случаев ЦАА. В 2 из них поверхностный сидероз и острое САК были единственными выявляемыми на МРТ геморрагическими проявлениями, причем не было отмечено микрокровоизлияний. На основании этих данных авторы предположили, что включение поверхностного сидероза в бостонские критерии связанных с ЦАА геморрагий могло бы повысить их чувствительность без потери специфичности. Однако стоит отметить, что в соответствии с бостонскими критериями ЦАА до нейропатоморфологического обследования диагноз не соответствовал вероятной или возможной ЦАА ввиду отсутствия лобарных, кортикальных или кортико-субкортикальных кровоизлияний.

Данный клинический случай указывает на то, что поверхностный сидероз, ассоциированный с рецидивирующим внутричерепным кровотечением, может быть основным проявлением ЦАА и что в случаях с неотягощенной наследственностью и отсутствием транстиретиновой мутации менингеальный амилоидоз следует рассматривать как возможную причину необъяснимого рецидивирующего субарахноидального кровотечения.

> Статья печатается в сокращении. Case Rep Neurol 2011; 3: 124-128.

Перевод подготовил Константин Кремец







[©]Практична ангіологія



PA05-06_2011_var2.indb 64





Національна академія медичних наук України Міністерство охорони здоров'я України Асоціація кардіологів України Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

XII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

21-23 вересня 2011 р., м. Київ

Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- Гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- Атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- Артеріальна гіпертензія
- Інтервенційна кардіологія
- Кардіохірургія
- Некоронарогенні захворювання міокарда
- Аритмії та раптова серцева смерть
- Гостра та хронічна серцева недостатність

- Метаболічний синдром
- Дитяча кардіологія
- Профілактична кардіологія
- Експериментальна кардіологія та фундаментальні

дослідження

- Фармакотерапія
- Медико-соціальні аспекти кардіології

Повна наукова програма буде розміщена за 2 місяці до початку Конгресу на сайті www. strazhesko.org.ua

Умови участі для делегатів та гостей

Орга<mark>ніз</mark>аційний внесок (вноситься під час реєстрації) включає участь у наукових заходах Конгресу, отримання програмних матеріалів, відвідання виставки. Сума внеску буде повідомлена додатково.

Усі зареєстровані учасники Конгресу, які сплатили організаційний внесок, отримають матеріали Конгресу (наукову програму, збірник тез робіт, сертифікат учасника Конгресу).

Місце проведення Конгресу

Палац мистецтв «Український дім», вул. Хрещатик, 2

Будинок Профсоюзів, Майдан Незалежності, 2

Проїзд – станції метро «Хрещатик», «Майдан Незалежності»

Урочисте відкриття Конгресу відбудеться у Національній опері України 21 вересня 2011 року о 16 год.

Правила оформлення тез

- 1. Тези оформляються на 1 стор. (A4), шрифт Times New Roman, 12 пт, через 1 інтервал. Мова: українська, російська, англійська.
- 2. Структура тез: назва публікації (великими літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; заклад, в якому проводилося наукове дослідження, місто.
- 3. Текст тез повинен містити: мету дослідження; методи дослідження; отримані результати; висновки (усі абревіатури повинні мати розшифрування).
- 4. Тези приймаються в електронному вигляді в форматі Word на електронну адресу *org-vavilova@yandex.ru*. В одному файлі повинні міститися одні тези. Ім'я файла, під яким буде збережена робота, оформляється так: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, порядковий номер роботи.

Наприклад: **ЗавгороднійВІДніпропетровськ1** для першої роботи і **ЗавгороднійВІДніпропетровськ2** для другої роботи. Ім'я файла задається українськими літерами без пропусків та розділових знаків.

Увага! Разом з тезами обов'язково надіслати в тому ж файлі інформацію про авторів (назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, контактний телефон). Необхідно вказати автора, уповноваженого контактувати з організаційним комітетом. **Обов'язково зазначити чи бажаєте ви зробити стендову доповідь.**

Прізвище одного і того ж автора не повинно повторюватися більше 3 разів.

Усі медичні препарати, подані в тексті, повинні мати не комерційну, а фармакопейну назву.

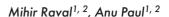
Тези, які не відповідають вищевказаним умовам, будуть відхилені організаційним комітетом без узгодження з авторами.

Останній термін приймання тез — 15 травня 2011 р.

Адреса Оргкомітету: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5, ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», Оргкомітет XII Національного Конгресу кардіологів України Тел. для довідок: (044) 249-70-03; факс: (044) 249-70-03, 275-42-09; e-mail: stragh@bigmir.net







Тромбоз церебральных венозных синусов и венозный инфаркт: редкое первичное проявление полицитемии у курильщика

Введение

Полицитемия представляет собой редкое миелопролиферативное патологическое состояние. Обычно ее диагностируют на основании рекомендаций, предложенных группой по изучению истинной полицитемии (Polycythemia Vera Study Group (PVSG)), которые постоянно пересматриваются специалистами. Начало заболевания может проявиться самыми различными симптомами. Серьезным осложнением полицитемии является тромбоз, который приводит к летальным исходам в 8,3% случаев. Этиология тромбоза при полицитемии остается неуточненной, но считается, что первоочередной причиной тромботических событий являются лейкоцитоз и замедление кровотока, что в свою очередь обусловлено повышенной вязкостью крови.

Тромбоз церебральных венозных синусов (ТЦВС) является состоянием, угрожающим жизни пациента. Заболеваемость ТЦВС составляет 3-4 случая на 1 млн взрослого населения. Причиной развития этого состояния могут быть различные приобретенные или врожденные заболевания. Связанные с полицитемией протромботические состояния могут также проявляться в форме ТЦВС. Курение приводит к развитию комбинированной полицитемии, которая с одной стороны, развивается вторично вследствие снижения объема плазмы крови, и с другой стороны — вследствие повышения количества красных кровяных клеток как реакции на гипоксию. Связанная с курением полицитемия может проявиться в форме ТЦВС, однако данные о реальном количестве таких пациентов ограничены. На основании обзора литературных данных не удалось выявить значительного количества казуистических случаев или описаний нескольких случаев подобной фатальной манифестации заболевания у курильщиков. В этой статье приводится описание клинического случая — ТЦВС с развитием венозного инфаркта мозга как первичного проявления полицитемии, связанной с курением.

Описание клинического случая

Пациент в возрасте 31 года жаловался на постепенно нарастающую головную боль, преимущественно в затылочной области, связанную со светочувствительностью, которая беспокоила его в течение последних 2 нед. Он оценивал боль в 10 баллов из 10 и отмечал ее усиление при любом движении и воздействии света. Неделей ранее он был доставлен в отделение неотложной помощи (ОНП, от англ. emergency room, ER) с аналогичными жалобами, где ему была выполнена люмбальная пункция и компьютерная томография головы. Результаты проведенных исследований были в норме и пациенту назначили симптоматическое лечение, однако его состояние продолжало прогрессивно ухудшаться, в связи с чем он был повторно доставлен в ОНП.

Анамнез пациента, в том числе семейный, не отягощен какими-либо гематологическими заболеваниями. Он также не принимал никаких лекарственных средств. Курение — 1 пачка в день в течение последних 17 лет. При физикальном осмотре отмечено состояние острого дистресса как реакции на боль. Головная боль усиливалась при ходьбе и движениях. Не было выявлено слабости в мышцах, однако отмечены некоторые непроизвольные моторные тики в левой ноге. Пациент указывал также на отрывистые непроизвольные движения в левом бедре, которые отмечались в течение нескольких дней. При







¹Department of Internal Medicine, Sanford Hospital, Fargo, N. Dak., USA. ²University of North Dakota School of Medicine, Grand Forks, N. Dak., USA.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК



физикальном обследовании селезенка доступна пальпации. При офтальмоскопии не отмечено папиллоэдемы или размытости краев дисков зрительных нервов. Остальные элементы общего осмотра непримечательны. Краткое исследование психического статуса без особенностей, в норме.

Результаты анализов, проведенных в ОНП. Гемоглобин — 20 г/дл, гематокрит — 56,5%. Отмечен лейкоцитоз — 12.4×10^9 /л. Тромбоциты — 3×10^5 /л. Показатели цереброспинальной жидкости — в пределах нормальных значений. Ликворное давление не измеряли. При анализе газов артериальной крови показатель карбоксигемоглобина составил 2,3% (норма 0-3%), насыщение кислородом — 23,08 мм рт. ст. (норма 25-29 мм рт. ст.), что свидетельствовало о смещении кривой диссоциации кислорода влево. Затем пациенту была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головы и магнитно-резонансная ангиография (МРА). Их результаты указывали на обширный тромбоз верхнего сагиттального синуса, который распространялся в область правого поперечного и правого сигмовидного синусов (рис. 1 и 2). Была выявлена небольшая зона гипоинтенсивного сигнала на Т₁- и Т₂-взвешенных изображениях, свидетельствующая о венозном инфарцировании с кровоизлиянием в правой парафронтальной области головного мозга.

Пациент был проконсультирован неврологом, гематологом и онкологом; также проведены дополнительные диагностические тесты с целью выявления гиперкоагуляционных состояний и полицитемии, которые включали определение уровня волчаночных, антифосфолипидных, кардиолипиновых антител, фактора 5 (Leiden) и 8, выявление мутации *JAK2* и гена антитромбина. Результаты всех этих тестов были отрицательными. Показатель эритропоэтина составил 11 мМЕ/мл, что находится в пределах нормы. Содержание гомоцистеина было несколько повышено, но не настолько, чтобы рассматривать его в качестве причины развившегося состояния. На основании всестороннего обследования был установлен диагноз «обусловленная курением полицитемия, приведшая к развитию ТЦВС». Пациенту проведена терапевтическая флеботомия, назначен гепарин с последующим переходом на варфарин перорально, инициирован контроль массы тела. При последнем осмотре отмечено хорошее восстановление, подкрепленное соответствующими данными МРТ и МРА (рис. 3 и 4), и контролируемая головная боль. Пациент бросил курить, а его последние полученные показатели гемоглобина и гематокрита составили 16,9 г/дл и 49,7% соответственно.

Обсуждение

Причины ТЦВС очень разнообразны и включают в частности гиперкоагуляционные состояния, такие как мутация фактора 5 (Leiden), наличие антикардиолипиновых антител, мутация гена антитромбина и полицитемия. Полицитемия — это миелопролиферативное заболевание, причины которого



Рис. 1. МРТ головы (вертикальный срез), обширный тромбоз верхнего сагиттального синуса

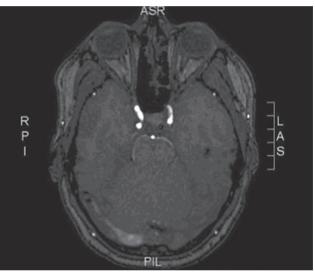


Рис. 2. МРТ головы (горизонтальный срез). тромбоз верхнего сагиттального синуса с распространением в область правого поперечного и правого сигмовидного синусов

различны; она бывает относительная и абсолютная. Последнюю делят на первичную (обусловленную, в основном, мутацией гена ЈАК2) и вторичную. Вторичная полицитемия может быть вызвана повышенным уровнем эритропоэтина в сыворотке крови вследствие хронической гипоксии, что обусловливает чрезмерную продукцию эритроцитов в костном мозге. Курение сигарет лежит в основе развития уникального состояния, при котором вторичная полицитемия, обусловленная хронической гипоксией (приводящая к повышенному образованию эритроцитов вследствие повышенного уровня карбоксигемоглобина), сочетается с сопутствующим уменьшением объема плазмы крови. В соответствии с современными публикациями полицитемия может проявляться различным образом, однако о специфическом начале заболевания в форме ТЦВС на сегодня не сообщалось.

ТЦВС является редким, но серьезным осложнением полицитемии. Предполагалось, что у 15% пациентов,

№ 5-6 (44-45) • 2011 www.angio.health-ua.com



22.09.2011 15:10:32





МОРРИИ ВИПАДОК

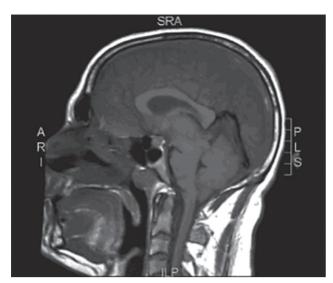


Рис. 3. МРТ головы (вертикальный срез) через 3 мес после начала лечения. Отмечается улучшение в виде частичного разрешения тромботического процесса в верхнем сагиттальном синусе

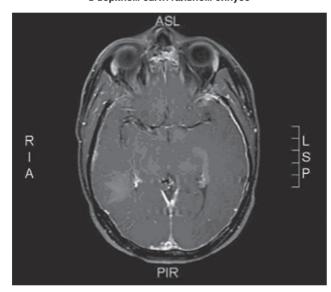


Рис. 4. МРТ головы (горизонтальный срез) через 3 мес после начала лечения. Отмечается регресс изменений в поперечном и сигмовидном синусах

включенных в исследование PVSG, отмечали в анамнезе задокументированное значимое тромботическое событие. Механизм, посредством которого полицитемия приводит к развитию тромбоза, не совсем понятен, однако на основании проведенных исследований лейкоцитоз в сочетании со стазом крови считается причиной повышения ее вязкости, что вероятно вызывает развитие тромбоза. Обусловленная курением полицитемия — известное состояние, но о характерных симптомах начала заболевания сообщается недостаточно, часто вследствие того, что оно развивается редко. Полицитемия у курильщиков, проявляющаяся в форме ТЦВС, не является часто отмечающимся заболеванием, и поэтому имеется лишь небольшое количество сообщений о связи полицитемии, обусловленной курением и ТЦВС (при условии исключения наиболее распространенных нарушений свертывания крови и других причин полицитемии).

Диагноз полицитемии обычно основывается на рекомендациях PVSG, которые постоянно модифицируются на основании новых данных. Группа исследователей предложила применять другие маркеры для диагностики полицитемии, такие как показатели гемоглобина и гематокрита вместо объема красных клеток — показателя, который трудно интерпретировать и который клиницисты не всегда заказывают в процессе диагностики. Полицитемию курильщика обычно диагностируют после исключения других причин первичной полицитемии, таких как мутация *JAK2*, повышение уровня эритропоэтина и иногда карбоксигемоглобина. В данном случае полицитемия курильщика была диагностирована на основании лабораторных показателей (в частности смещения кривой диссоциации кислорода влево) после исключения других причин полицитемии. Показатель карбоксигемоглобина не был повышен, но стоит отметить, что пациент прекратил курить сигареты после появления симптомов, то есть за неделю до госпитализации. Смещение кривой диссоциации кислорода предполагало гипоксию, вероятней всего, вторичную вследствие курения.

Этот клинический случай уникален в том отношении, что у молодого взрослого человека постепенно развилась головная боль и ТЦВС как первичное проявление полицитемии у курильщика. Важность обсуждения этой темы состоит в расширении наших знаний о проблеме полицитемии у курильщиков. В отчете подчеркивается значимость осведомленности о возможности развития ТЦВС у курильщиков без полицитемии в анамнезе, что, прежде всего, обусловлено высокой летальностью при ТЦВС. В соответствии с работами многих исследователей, которые пытались оценить летальность при нелеченном ТЦВС, и результатами клинического исследования ISCVT (Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis) этот показатель составляет 8,3%. Есть данные о том, что нелеченная полицитемия может приводить к летальному исходу в течение 6–18 мес. О специфических причинах смерти при полицитемии у курильщиков в литературе до настоящего времени не сообщалось.

Лечение полицитемии у курильщика направлено на купирование острых проявлений заболевания и на отказ от курения в долгосрочной перспективе. В предыдущих исследованиях было показано, что отказ от курения приводил к значительному снижению показателей гематокрита и гемоглобина. Состояние пациента, о котором шла речь, значительно улучшилось после отказа от курения и антикоагулянтной терапии (что в частности было подтверждено данными нейровизуализации).

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во время обследования пациента не определяли по-казатели протеина С, S и антитромбина III. Также, не проводили обследования на предмет системных воспалительных заболеваний, которые связаны с приобретенными вариантами гиперкоагуляционных состояний, такие как болезнь Бехчета. Несмотря на то





©Практична ангіологія

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК



что у данного пациента не выявлены признаки скрытой опухоли, его продолжают обследовать на предмет возможного онкологического процесса. Вероятность того, что речь идет об истинной полицитемии (polycythemia vera) все же остается, так как в 20% случаев этого заболевания мутацию JAK2 не выявляют. Кроме того, пациент пройдет дальнейшее обследование на предмет нарушений свертываемости, когда он перестанет принимать антикоагулянты. В настоящее время, несмотря на ограничения исследования, курение считают причиной выявленных патологических состояний, поэтому хочется обратить внимание на этот беспрецедентный случай в связи с высокой частотой неблагоприятных исходов и неверно диагностируемых случаев.

темия. В этом случае представлено необычное начало полицитемии у курильщика. Случай акцентирует внимание на необходимости помнить том, что ТЦВС может быть первичным проявлением этого заболевания у курильщиков с сильной головной болью. Раннее назначение лечения позволяет значительно снизить инвалидизацию и летальность. За этими пациентами следует тщательно наблюдать в последующем, проводя гематологические и радиологические обследования с целью установления диагноза и назначения раннего лечения.

Case Reports in Neurology, 2010; 2: 150–156.

Перевод подготовил Константин Кремеи

Выводы

Курение связано с разнообразными медицинскими проблемами, одной из которых является полици-

Наша справка

Тромбоз церебральных венозных синусов (ТЦВС) и тромбоз кортикальных вен, приводящие к ишемии и инфарцированию ткани мозга, выявляют все чаще в связи с большей осведомленностью клиницистов об этих состояниях и большей доступностью неинвазивных методов визуализации, таких как магнитнорезонансная томография и магнитно-резонансная венография.

Клиническая картина при ТЦВС может быть многогранной и включать фокальные неврологические нарушения, судорожные приступы, головную боль, признаки повышения внутричерепного давления; часто это приводит к установлению неверного диагноза и задержке лечения. Начало заболевания может имитировать картину, характерную для транзиторной ишемической атаки или объемного внутричерепного образования. Для диагностики этого состояния врач должен быть осведомлен о данной проблеме и проявлять значительную настороженность в соответствующих клинических ситуациях. Своевременное назначение антикоагулянтов может привести к практически полному восстановлению неврологических функций.

Считается, что первое описание ТЦВС и тромбоза церебральных вен принадлежит французскому врачу

www.angio.health-ua.com

PA05-06 2011 var2.indb 69

Ribes, который в 1825 г. наблюдал тромбоз сагиттального синуса и мозговых вен у мужчины, страдавшего от судорог и делирия (Ribes M.F. Des recherches faites sur la phlebite // Rev. Med. Franc. Etrang. — 1825; 3: 5—41). До второй половины XX ст. этот диагноз обычно устанавливали посмертно. В 40-х годах XX ст. Charles Symonds и другие авторы сообщали о клинической диагностике ТЦВС на основании данных поясничной пункции и характерных симптомов.

Прогресс в диагностике наступил в 1951 г. с введением венографии (Ray B.S., Dunbar H.S., Dotter C.T. Dural sinus venography as an aid to diagnosis in intracranial disease // J. Neurosurg. — 1951; 8 (1): 23—37), которая также позволяла дифференцировать состояние от идиопатической внутричерепной гипертензии, часто проявляющейся подобным образом в форме ТЦВС. Еще в 1942 г. британский гинеколог Stansfield применил гепарин для лечения ТЦВС, но лишь в 90-х годах XX ст. клинические исследования разрешили споры о применении антикоагулянтов в большинстве случаев ТЦВС.

Подготовил Константин Кремец

Nº 5-6 (44-45) • 2011







AHOHC

Министерство здравоохранения Украины Национальная академия медицинских наук Украины Главное управление здравоохранения Харьковской областной государственной администрации ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского» НАМН Украины, г. Харьков Украинская ассоциация эндокринных хирургов

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Министерство здравоохранения Московской области

ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (Российский центр эндокринной хирургии)

Второй украинско-российский симпозиум с международным участием

Современные аспекты хирургической эндокринологии. Участие терапевта-эндокринолога

29 сентября — 1 октября 2011 года, г. Харьков, Украина

Программа симпозиума

- 1. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез
- 2. Хирургия надпочечников
- 3. Новые медицинские технологии в хирургической эндокринологии
- 4. Гнойно-септические осложнения при сахарном диабете
- 5. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний: преемственность в работе терапевта и хирурга
- В работе симпозиума примут участие ведущие специалисты в области хирургической и терапевтической эндокринологии Украины, России и других стран. Предполагается издание сборника докладов, вошедших в программу конференции.

61002, г. Харьков, ул. Артема, 10, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского» НАМН Украины, тел.: (057) 700-45-39, тел./факс: (057) 700-45-38; e-mail: org@ipep.com.ua

AHOHC

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського» НАМН України ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» НАМН України Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України Харківський національний медичний університет МОЗ України

Науково-практична конференція з міжнародною участю

Ендокринна патологія у віковому аспекті

27-28 жовтня 2011 року, м. Харків

Пріоритетні питання конференції

- Вплив вікового фактора на формування та характер перебігу ендокринної патології
- Сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації хворих із ендокринною патологією дитячого, підліткового, репродуктивного та похилого віку
- Удосконалення медичної допомоги населенню з ендокринною патологією з урахуванням вікових особливостей структури та перебігу ендокринопатій

Передбачено видання збірника доповідей, що увійшли до програми конференції.

Місце проведення: Харківський національний медичний університет, просп. Леніна, 4, корпус «Б».

За довідками звертатися за адресою: 61002, м. Харків, вул. Артема, 10, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського» НАМН України.

Тел.: (057) 700-45-39, тел./факс: (057) 700-45-38;

e-mail: org@ipep.com.ua





[©]Практична ангіологія

Nº 5-6 (44-45) • 2011