

ЗМІСТ

АКТУАЛЬНО

- Профилактика цереброваскулярных заболеваний у больных с фибрилляцией предсердий. Что нового?
Т.С. Мищенко. 5

ДІАЛОГ З ЕКСПЕРТОМ

- Надання медичної допомоги хворим з геморагічним інсультом: погляд нейрохірурга 12

ОГЛЯД

- Альфа-липоевая кислота: патогенетическое лечение нейропатической боли при сахарном диабете 2-го типа 15
- Профилактика сердечно-сосудистых осложнений после ишемического инсульта: стандарты, действительность и перспективы
А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин 20
- Прогностическая ценность биологических маркеров в оценке риска негативной эволюции постинтервенционного васкулярного ремоделирования
В.А. Визир, А.Е. Березин 45

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Факторы риска сердечно-судинних захворювань: куріння
І.М. Горбась 26

ПОРТРЕТ ПРЕПАРАТУ

- Пересмотр классики кардиологии — акцент на роли кандесартана 33

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Псевдососудистое течение опухолей головного мозга
Т.В. Мироненко, М.Г. Шамрай 51

ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ

- Не сегодня, дорогой, — у меня болит голова 55

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- Прогрессивный церебральный мультифокальный инфаркт на фоне внутрисосудистой В-клеточной лимфомы 60

- ДАЙДЖЕСТ 64

«Острые и неотложные состояния в практике врача»

Научно-практический
журнал для хирургов,
анестезиологов,
реаниматологов,
травматологов,
неврологов,
ревматологов,
врачей общей практики



Подписной индекс 95403
Тел.: (044) 391-31-40
www.emergency.health-ua.com

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

Відповідальний секретар
Наталія Сахно

Медичний редактор
Костянтин Кремець

Літературний редактор/коректор
Світлана Кабанова

Дизайн/верстка
Олексій Адулов

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 Калугіна
parubec@id-zu.com

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 10332 від 30.08.2005 р.

Підписано до друку 17.10.2011 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. Свіглицького, 35А,
2-й поверх
Тел./факс: (044) 391-31-40

www.angio.health-ua.com

Беловол Александр Николаевич

Член-корреспондент НАМН України, д.мед.н., професор, кафедра внутрішньої медицини №1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету (г. Харків)

Денисюк Виталий Иванович

Д.мед.н., професор, завідує кафедрою внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

Дзяк Георгий Викторович

Академик НАМН України, д.мед.н., професор, ректор Дніпропетровської державної медичної академії (г. Дніпропетровськ)

Долженко Марина Николаевна

Д.мед.н., професор кафедри кардіології і функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Зербино Дмитрий Деонисович

Д.мед.н., академик НАМН України і Української екологічної академії наук, директор інституту клінічної патології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (г. Львів)

Кобалава Жанна Давидовна

Д.мед.н., професор кафедри внутрішніх захворювань і клінічної фармакології Російського університету дружби народів (г. Москва)

Кулик Любомир Владимирович

К.мед.н., керівник Львівського центру серцевої хірургії (г. Львів)

Маньковский Борис Никитович

Д.мед.н., професор, завідує кафедрою діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Митченко Елена Ивановна

Д.мед.н., професор, керівник відділу дисліпідемій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Мищенко Тамара Сергеевна

Д.мед.н., професор, керівник відділу судинної патології головного мозку Інституту неврології, психіатрії і наркології НАМН України, головний невролог МЗ України (г. Харків)

Московко Сергей Петрович

Д.мед.н., завідує кафедрою нервових захворювань Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

Никульников Павел Иванович

Д.мед.н., завідує відділом хірургії судин Інституту хірургії і трансплантології НАМН України (г. Київ)

Паньків Владимир Иванович

Д.мед.н., професор, завідує відділом профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії і трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України (г. Київ)

Пархоменко Александр Николаевич

Д.мед.н., професор, завідує відділенням реанімації і інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Сиренко Юрий Николаевич

Д.мед.н., професор, керівник відділу артеріальної гіпертензії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Трощко Николай Дмитриевич

Член-корреспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор, директор Інституту ендокринології і обміну речовин імені В.П. Комиссаренко (г. Київ)

Фонякин Андрей Викторович

Д.мед.н., керівник лабораторії кардіоневрології Научно-дослідницького інституту неврології РАМН (г. Москва)

Яворская Валентина Алексеевна

Д.мед.н., професор кафедри невропатології і нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти (г. Харків)



Т.С. Мищенко,
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков



Профилактика цереброваскулярных заболеваний у больных с фибрилляцией предсердий. Что нового?

Актуальность проблемы

Мозговой инсульт (МИ) является одной из основных причин смертности и инвалидизации населения земного шара. Ежегодно > 16 млн жителей планеты заболевают МИ, а умирает вследствие него почти 6 млн. Прогнозы экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) неутешительны. Через 20 лет МИ заболеет 23 млн человек, а умрет вследствие него уже 8 млн. Большая часть больных, перенесших инсульт, становится инвалидами.

Заболеваемость МИ отличается в разных странах мира. Наибольшее количество (почти $\frac{2}{3}$ всех случаев) МИ происходит в развивающихся странах. В Украине ежегодно от 100 до 110 тыс. жителей впервые переносят МИ и до 45 тыс. умирают вследствие него. Заболеваемость составляет в среднем по стране 280 случаев на 100 тыс. населения, в развитых странах Европы — 200 случаев на 100 тыс. населения. В структуре всех МИ лидирующее положение занимают ишемические инсульты (ИИ), которые в развитых странах отмечаются в 7–8 раз чаще, чем геморрагические, в Украине — в 4–5 раз чаще.

Поэтому проблема предотвращения ИИ является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем для всех стран мира и, конечно же, для Украины.

Основным направлением профилактики МИ является стратегия выявления и коррекция факторов риска МИ.

Именно увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста и значительная распространенность в популяции артериальной гипертензии

(АГ), заболеваний сердца, сахарного диабета (СД), курения, малоподвижного образа жизни, стрессовых ситуаций объясняют прогрессирующий рост количества МИ в мире.

В структуре модифицируемых факторов риска развития мозгового ИИ болезни сердца занимают второе место после АГ. Установлено, что почти 25% всех ИИ обусловлены кардиогенной эмболией. У лиц пожилого и старческого возраста на долю кардиоэмболического инсульта приходится 36–40%.

Наиболее частыми причинами кардиоэмболического инсульта являются: неклапанная фибрилляция предсердий (ФП), постинфарктный кардиосклероз, ревматические пороки, пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок, инфекционный эндокардит, острый инфаркт миокарда (ИМ), протезированные клапаны, аневризма межпредсердной перегородки, кальциноз митрального кольца, асептический эндокардит, кальцифицирующий аортальный стеноз, атерома дуги аорты, миксома левого предсердия, дилатационная кардиомиопатия, миокардиты, открытое овальное окно и прочие причины.

Фибрилляция предсердий — фактор риска всех форм цереброваскулярных заболеваний

Среди заболеваний сердца, которые приводят к развитию мозгового ИИ, наиболее значимой является ФП. У 16% больных с ИИ выявляется ФП, а у лиц старше 70 лет — у 30–40%.

ФП является одной из распространенных форм сердечных аритмий. У 12,5% населения планеты



отмечают ФП. В Америке проживает 2,3 млн человек с ФП, а в странах Европы — более 8 млн. Согласно данным О.С. Сычева и соавторов, в Украине распространенность ФП среди городского населения трудоспособного возраста составляет 2,4%.

Распространенность ФП повышается с возрастом. Так, у лиц в возрасте 40–50 лет ФП отмечается у 0,5%, 50–60 лет — у 1%; 60–70 лет — у 4%, 70–80 лет — у 8%, 90 лет и старше — у 14%. Таким образом, распространенность ФП удваивается на каждое десятилетие у лиц в возрасте старше 55 лет и регистрируется приблизительно у 5% населения в возрасте старше 70 лет. В связи со старением населения планеты эксперты ВОЗ предполагают повышение распространенности ФП в ближайшие десятилетия.

Опасность ФП состоит в значительном риске развития тромбоэмболий у этих пациентов. При ФП тромбы чаще всего образуются в ушке левого предсердия, которое является уникальным анатомическим образованием в плане возможностей формирования в нем тромбов. Применение чреспищеводной эхокардиографии позволяет в ряде случаев выявить их.

Причиной образования тромбов у больных с ФП является снижение сократимости ушка левого предсердия, что приводит к стазу крови и формированию тромбов. Именно стазу крови отводится ведущая роль в тромбообразовании в ушке левого предсердия при ФП.

Из 16% больных с ИИ и ФП, у 10% МИ возникает вследствие тромбоэмболии из ушка левого предсердия. Остальные 6% МИ обусловлены другими причинами (эрозией и/или отрывом атеросклеротических бляшек, расположенных в дуге аорты или сонных артериях, поражением мелких сосудов вследствие АГ, другими заболеваниями сердца и т. д.).

ФП является независимым предиктором первого инсульта, повышая его риск в 6–8 раз. Согласно данным Фремингемского исследования, ФП повышает риск развития ИИ в 5 раз.

Степень риска развития МИ при ФП определяется формой ФП, длительностью заболевания, а также наличием других факторов риска.

Наиболее распространенным видом ФП является неклапанная форма (70% всех ФП), которая повышает риск развития МИ в 5–6 раз. Наиболее опасной в плане риска развития МИ является ФП, обусловленная ревматическим поражением клапанов сердца. Она отмечается в 3,5 раза реже, чем неклапанная форма, но повышает риск развития МИ в 18 раз. Идиопатическая форма ФП (10% всех ФП) повышает риск развития инсульта в 2–4 раза.

Риск развития МИ прямо зависит от длительности ФП, а также от наличия других факторов риска. Так, у пациентов с ФП ежегодный риск развития МИ составляет 5%, а при наличии АГ, СД, ишемической болезни сердца (ИБС) и других заболеваний — 10%.

Сочетание ФП и предшествующего инсульта или транзиторных ишемических атак (ТИА) значительно повышает риск повторного МИ.

ФП является важным фактором, повышающим риск развития ИИ после перенесенного ИМ.

Данные Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что смертность пациентов с ФП значительно выше, чем у пациентов без нее. Десятилетнее наблюдение за больными в возрасте от 55 до 74 лет показало, что наличие ФП в 2 раза повышает риск смерти как у мужчин, так и женщин.

ИИ, обусловленный ФП, протекает более тяжело и часто заканчивается летально.

Кроме того, при ФП выявляется достоверное увеличение количества эпизодов «немых» инфарктов мозга. Такие асимптомные или «немые» инсульты часто приводят к развитию сосудистой деменции. У части больных с ФП развиваются хронические прогрессирующие нарушения мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия).

Таким образом, ФП приводит к развитию различных форм нарушений мозгового кровообращения: дисциркуляторной энцефалопатии, ТИА, ИИ. Как следствие этих заболеваний у 20–25% больных развивается сосудистая деменция. Однако наиболее тяжелым осложнением ФП является ИИ.

Несмотря на то что инсульты на фоне ФП могут возникать в любом возрасте, эта проблема затрагивает главным образом пациентов старших возрастных групп.

Критерии оценки степени риска развития мозгового инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

Как было указано выше, степень риска развития МИ у больных с ФП определяется возрастом пациентов и наличием сопутствующих заболеваний. Наличие у больных с ФП таких факторов риска, как перенесенный ранее инсульт, ТИА, СД и пожилой возраст, повышает риск развития МИ. У больных с любым из этих факторов риска частота инсульта повышается с 5 до 12% в год. У пациентов с ФП и перенесенным ИИ или ТИА риск развития МИ повышается в 2,5 раза. Наличие АГ повышает риск развития МИ в 1,6 раза, СД — в 1,7 раза за 10 лет. Три проведенных исследования с анализом электрокардиограммы показали, что умеренная и тяжелая дисфункция левого желудочка также является предиктором инсульта. Проведение чреспищеводной эхокардиографии позволяет определять новые предикторы инсульта у больных с ФП. К ним относятся тромбы в ушке левого предсердия, бляшки дуги аорты, спонтанный эхоконтраст. Наличие таких факторов определяет степень риска развития МИ у каждого пациента с ФП. Именно степень риска развития МИ у больных с ФП определяет выбор антитромботического препарата.

С целью стратификации риска тромбоэмболических осложнений с 2001 г. использовалась



Таблица 1. ШКАЛА CHADS2

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Описание
0 баллов	1 балл	≥ 2 баллов	По 1 баллу начисляют за застойную СН, АГ, возраст старше 75 лет, СД; 2 балла — за инсульт или ТИА в анамнезе
Отсутствуют факторы умеренного или высокого риска	Возраст 75 лет и старше, СН, АГ, СД, фракция выброса левого желудочка < 35% или фракция укорочения < 25%	Тромбоэмболия в анамнезе, ≥ 2 факторов умеренного риска	
Отсутствуют факторы умеренного и высокого риска	Возраст 75 лет и старше, СН, АГ в анамнезе, СД, умеренное или выраженное нарушение систолической функции левого желудочка	Тромбоэмболия в анамнезе, ≥ 2 факторов умеренного риска	

шкала CHADS2. Согласно этой шкале, степень риска МИ у больных с ФП оценивается по балльной оценке. Наличие инсульта или ТИА в анамнезе соответствует 2 баллам, а наличие АГ, СД, недавно развившейся сердечной недостаточности (СН), а также возраст 75 лет и старше — 1 баллу. В зависимости от количества баллов выделяют низкий, умеренный и высокий риск МИ (табл. 1). Величина риска 2 балла и более являлась основанием для назначения пероральных антикоагулянтов.

В 2010 г. были приняты новые рекомендации по диагностике и лечению ФП Европейского кардиологического общества, которые расширили перечень факторов риска тромбоэмболий. Балльная шкала была расширена путем включения таких дополнительных факторов риска, как заболевания сосудов и женский пол, оценивающихся в 1 балл. Кроме того, изменены возрастные границы, определяющие наличие риска. Согласно новой шкале CHADS2-VASc, возраст 65–74 года сегодня оценивается в 1 балл, тогда как 75 лет и старше — в 2 балла. Еще одним изменением, на которое следует обратить внимание, является уточнение тяжести дисфункции левого желудочка сердца (фракция выброса < 40%), которая также соответствует 1 баллу (табл. 2).

Как и в предыдущих рекомендациях, наличие 2 баллов по шкале риска (один большой фактор риска или два малых) означает необходимость начала терапии пероральными антикоагулянтами. Выбор между пероральными антикоагулянтами или ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 75–325 мг/сут осуществляется врачом в случае, если риск у пациента с ФП оценивается в 1 балл по шкале CHADS2-VASc; отсутствие дополнительных факторов риска может служить основанием для того, чтобы ограничиться ежедневным приемом АСК.

Подходы к профилактике инсульта у больных с ФП во многом зависят от степени риска кровотечений, которую параллельно со шкалой CHADS2-VASc необходимо определять у каждого пациента. Согласно рекомендациям от 2010 г., риск кровотечения оценивают по шкале HAS-BLED (табл. 3).

Таким образом, каждый пациент с ФП должен быть оценен по шкале CHADS2-VASc для опреде-

Таблица 2. Шкала CHADS2-VASc

Фактор риска инсульта	Количество баллов
Застойная СН/дисфункция левого желудочка	1
АГ	1
Возраст старше 75 лет	2
СД	1
Инсульт/ТИА/тромбоэмболия	2
Сосудистое заболевание	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Таблица 3. Шкала HAS-BLED

Фактор риска кровотечений	Количество баллов
АГ	1
Нарушение функции почек, печени	1 или 2
Инсульт	1
Кровотечение	1
Лабильное международное нормализованное отношение (МНО)	1
Возраст старше 65 лет	1
Препараты, которые могут вызывать кровотечения, или злоупотребление алкоголем	1 или 2

ления степени риска развития МИ и выбора тактики в отношении тромбопрофилактики. На выбор последней влияет количество баллов по шкале кровотечений HAS-BLED.

Однако, как показывает клиническая практика, с этими шкалами не знакомы большинство неврологов и кардиологов. Поэтому чаще всего у больных с ФП не оценивается степень риска инсульта, а также и риск кровотечений при назначении антикоагулянтной терапии.



Профилактика инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

Антитромботическая терапия является наиболее надежным способом снижения риска развития инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с постоянной и пароксизмальной формами ФП, что подтверждается данными проведенных многочисленных исследований. Очень важное значение имеет выбор оптимального антитромботического препарата.

Результаты более 20 рандомизированных исследований изменили подходы к тактике ведения больных с ФП. В этих исследованиях проводили сравнение пероральных антагонистов витамина К и АСК, применяемых в различных дозах с плацебо, а также комбинацию этих препаратов.

Роль непрямых антикоагулянтов в снижении риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с клапанной формой ФП была установлена давно. Первые исследования по эффективности антикоагулянтов в профилактике развития МИ у больных с неклапанной формой ФП начали выполняться в середине 80-х годов XX ст.

В 6 исследованиях (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA, SPINAF, EAFT) приняли участие более 2900 больных, которых наблюдали от 1,2 до 2,3 года. Метаанализ этих исследований показал, что у больных с ФП применение непрямого антикоагулянта варфарина снижает риск МИ на 62%. При этом риск экстракраниальных кровотечений составил 0,3% в год и 0,1% в контрольной группе. Прием варфарина позволил снизить общую смертность на 26%.

Внутричерепные кровоизлияния являются самым серьезным осложнением антикоагулянтной терапии. Прием антикоагулянтов непрямого действия (варфарин) требует определения МНО. На основании проведенных исследований установлено, что профилактика инсультов при ФП с помощью антикоагулянтной терапии достигается при показателях МНО между 2 и 3, тогда как при показателях МНО < 1,6 — защитное воздействие антикоагулянтов утрачивается. В настоящее время соотношение между риском и эффективностью антикоагулянтной терапии, а также переносимостью отдельных препаратов при длительном их применении у пациентов в возрасте старше 75 лет с ФП, остается недостаточно изученным и требует проведения дополнительных исследований.

Общий вывод, вытекающий из проведенных исследований: при назначении пероральных антикоагулянтов непрямого действия (варфарин) необходимо контролировать величину МНО и поддерживать этот показатель в пределах 2,0–3,0 у больных с неклапанной формой ФП и 3,0–3,5 у больных с клапанной формой ФП.

Однако в рутинной практике рекомендованный уровень МНО при приеме варфарина в терапевтической дозе, по данным зарубежных исследователей, обеспечивается только в 37% случаев.

Это обусловлено многочисленными факторами: взаимодействием варфарина с другими лекарственными препаратами, пищевыми продуктами, отсутствием возможности регулярного контроля МНО и др. К недостаткам, ограничивающим его применение в клинической практике, относятся: медленное начало и окончание действия, узкий терапевтический диапазон, значительные индивидуальные различия, резкое повышение риска серьезных кровотечений при падении, множество взаимодействий с пищевыми продуктами и другими лекарственными средствами.

Важными факторами, ограничивающими назначение варфарина, являются: невозможность регулярного амбулаторного контроля, индивидуальная непереносимость, повышенный риск частых падений, неконтролируемая эпилепсия, желудочно-кишечные кровотечения, сложность достижения и поддержания целевого значения МНО.

С учетом этого, варфарин в реальной клинической практике получает лишь невысокий процент пациентов с ФП, а эффективно лечится им еще более низкий процент больных.

Эффективность АСК в профилактике МИ у больных с неклапанной формой ФП была изучена в 6 исследованиях (AFASAK, SPAF, EAFT, ESPS, LASAF, UK-TIA). АСК назначалась в разных дозах — от 50 до 1300 мг/сут. Наблюдение продолжалось до 4 лет. Метаанализ всех исследований показал, что АСК снижает риск инсульта на 22%. Частота развития внутричерепных кровотечений на фоне применения АСК и плацебо была сопоставимой и составила 0,2% в год.

Сравнение эффективности варфарина и АСК проводилось в 5 открытых рандомизированных исследованиях. Метаанализ этих испытаний показал, что по сравнению с АСК варфарин в индивидуально подобранных дозах снижает риск развития как ИИ, так и геморрагического инсульта на 36%.

В нескольких исследованиях (SPAF III, AFASAK II) оценивали эффективность комбинации варфарина с АСК для профилактики инсульта. В первое исследование были включены пациенты высокого риска развития МИ, во второе — низкого. В связи с этим полученные данные не позволяют сделать однозначного вывода об эффективности сочетанного применения этих антитромботических препаратов. И все же комбинация варфарина и АСК оказалась более эффективной и позволила снизить риск инсульта на 36%. Однако в этом случае значительно повышался риск внечерепных кровоизлияний.

Общий вывод проведенных исследований, включающих в совокупности наблюдения за 10 146 пациентами: применение варфарина в индивидуально подобранных дозах более эффективно в профилактике инсульта, чем применение АСК.

Полагают, что эффективность антитромботической терапии зависит от механизма, лежащего в



основе инсульта при ФП. Применение АСК более эффективно в снижении частоты некардиоэмболических инсультов (около 6% всех ИИЧу больных с ФП), чем кардиоэмболических. Применение же пероральных непрямых антикоагулянтов (варфарин в титрованных дозах) наиболее эффективно в снижении риска кардиоэмболического инсульта.

Как показывают данные проведенных многочисленных исследований и АСК, и варфарин не отвечают всем современным требованиям в отношении эффективности и безопасности. Поэтому остается необходимым поиск других антитромботических препаратов, более эффективных, чем АСК, и более удобных в практическом применении, чем антагонисты витамина К, требующие титрации дозы, определенных ограничений в диете и постоянного мониторинга параметров свертывания крови.

Основываясь на рекомендациях экспертов Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца, Европейского общества кардиологов, Европейской инициативы по инсульту относительно выбора антитромботической терапии у больных с ФП, можно сделать следующие выводы.

- Всем больным с ФП (за исключением случаев изолированной ФП) необходимо назначать пероральные антитромботические препараты (непрямые антикоагулянты или АСК).
- У каждого больного необходимо определять риск развития МИ, геморрагических осложнений, которые могут возникнуть при приеме антитромботических препаратов.
- Больным с низким риском развития инсульта (возраст моложе 60 лет и без других факторов риска) показано применение АСК.
- Больным с умеренным риском развития инсульта (возраст 60 лет и старше при наличии ИБС или СД, или АГ) показано долговременное применение непрямых антикоагулянтов (варфарина) с целью поддержания МНО в пределах 2,0–3,0.
- Больным с высоким риском развития инсульта (возраст старше 75 лет, особенно у женщин, или перенесших ИИ или ТИА) показан длительный прием антикоагулянтов (варфарина) в дозе, необходимой для поддержания МНО в пределах от 2,0 до 3,0.
- При назначении антагонистов витамина К в начале лечения нужно определять параметры свертывания крови 1 раз в неделю, а после стабилизации состояния — 1 раз в месяц.
- Больным с ревматическими пороками сердца или протезами клапанов сердца показано назначение непрямых антикоагулянтов при поддержании МНО (в случае применения варфарина) в пределах 2,0–3,0.
- Прекратить прием варфарина за 1 нед до хирургических или диагностических вмешательств, которые связаны с риском кровотечений.
- Больным, которые имеют противопоказания к назначению антикоагулянтов, показано применение АСК.

В процессе поиска наиболее эффективных схем для профилактики инсульта при ФП изучались как антиагреганты, так и антикоагулянты.

Целью рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ACTIVE (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) A (от Aspirin — аспирин) было изучить предположение о том, что добавление клопидогрела к АСК позволит снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с ФП. В исследование ACTIVE A было включено 7554 больных с ФП и повышенным риском инсульта, которым было противопоказано назначение непрямых антикоагулянтов.

Результаты проведенного исследования показали, что комбинация клопидогрела и АСК более эффективна, чем монотерапия АСК, во всех подгруппах, кроме больных в возрасте 75 лет и старше, получавших непрямые антикоагулянты до рандомизации, и больных с персистирующей или пароксизмальной формами ФП.

Таким образом, добавление клопидогрела к АСК значительно снижает риск развития инсульта, однако повышает риск развития крупных кровотечений, включая внутричерепные.

В исследовании ACTIVE W изучали эффективность и безопасность комбинации клопидогрела и АСК у больных с ФП по сравнению с варфарином. Результаты исследования продемонстрировали, что варфарин более эффективен, чем комбинация клопидогрела и АСК.

В настоящее время продолжается поиск других антитромботических препаратов, которые могли бы стать альтернативой варфарину и АСК в качестве средств для профилактики МИ и других системных эмболий у больных с ФП.

В 2010 г. были представлены результаты одного из крупнейших исследований RE-LY (включавшего около 18 тыс. пациентов) по оценке эффективности и безопасности дабигатрана — представителя нового поколения пероральных антикоагулянтов — в профилактике инсульта у пациентов с ФП. Целью исследования было сравнить две фиксированные дозы перорального прямого ингибитора тромбина дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в сутки), назначаемых слепым методом, с открытой группой терапии варфарином. По эффективности дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки не уступал варфарину, при этом частота кровотечений была ниже, чем в группе сравнения. В группе пациентов, принимавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки, продемонстрирована более высокая эффективность по сравнению с варфарином, но при этом частота больших кровотечений была такой же, как в группе варфарина. При этом частота таких опасных осложнений, как внутричерепное кровотечение, в группе дабигатрана 110 мг и 150 мг была достоверно ниже, чем в группе варфарина. Препарат, содержащий дабигатран в дозе 110 мг и 150 мг, уже одобрен в Европе под коммерческим названием Прадакса.



Новые возможности в профилактике инсульта у больных с ФП открылись в связи с внедрением первого селективного прямого ингибитора фактора Ха — ривароксабана. Благодаря обширной программе клинических исследований на сегодня ривароксабан является прямым ингибитором фактора Ха, изученным по наиболее широкому спектру показаний. В этой программе, охватившей > 65 тыс. пациентов, оценивается эффективность препарата в профилактике и лечении широкого спектра острых и хронических заболеваний.

ROCKET AF — крупнейшее двойное слепое исследование, в котором сравнивали ривароксабан при применении 1 раз в сутки в дозе 20 мг (или 15 мг для пациентов с нарушением функции почек средней тяжести) с варфарином в скорректированной дозе. Оно охватило более 14 тыс. пациентов с неклапанной ФП с высоким риском развития инсульта или нецеребральной системной тромбоэмболии, согласно оценке по шкале CHADS2 (в том числе более тысячи пациентов в Украине). Важно отметить, что в исследовании ROCKET AF в каждой группе сравнения у 55% пациентов в анамнезе (до включения в исследование) был инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА). Поэтому в данной подгруппе пациентов применение нового антикоагулянта ривароксабана либо варфарина носило характер вторичной профилактики инсульта на фоне ФП.

В исследовании ROCKET AF было продемонстрировано, что ривароксабан не уступает по эффективности стандарту терапии (варфарину). Более того, среди пациентов, принимавших ривароксабан на протяжении всего периода наблюдения в исследовании, отмечалась достоверно более низкая частота инсульта и системной эмболии на фоне улучшения общей кардиоваскулярной защиты, включая более низкую частоту ИМ по сравнению с таковой в группе варфарина. В группах сравнения продемонстрированы сопоставимые показатели частоты большого и клинически значимого небольшого кровотечения; при этом чрезвычайно важно, что частота таких опасных осложнений, как внутричерепное кровотечение, в группе ривароксабана была достоверно ниже, чем в группе сравнения. В июне 2011 г. препарат, содержащий ривароксабан (торговое название Ксарелто) в дозах 15 и 20 мг, был одобрен в Украине к применению по двум новым показаниям: профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП, а также лечение тромбоза глубоких вен и профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии.

В скором будущем будут также опубликованы результаты исследования ARISTOTLE с новым прямым пероральным антикоагулянтом апиксабаном, который также сравнивали с варфарином, — признанным стандартом антикоагулянтной терапии при ФП.

Одобрение новых антикоагулянтов для профилактики инсульта у пациентов с ФП является важным шагом на пути существенного улучшения качества жизни пациентов с ФП, которые подвержены высокому риску развития тромбоэмболических осложнений. Отсутствие необходимости рутинного мониторинга параметров свертывания, удобство применения, эффективность и профиль безопасности новых антикоагулянтов будет способствовать улучшению приверженности терапии как врачей, так и пациентов.

Помимо применения антикоагулянтов (при высокой степени риска) и антиагрегантов (при низкой степени риска) снизить риск мозгового инсульта может и антиаритмическая терапия. Считается, что большая часть инсультов у больных с ФП связана с эмболией тромбом, образовавшимся в ушке левого предсердия в условиях стаза крови в результате некоординированных сокращений предсердий. Поэтому вполне логично предположить, что восстановление и поддержание ритма сокращений предсердий приведут к значительному снижению частоты тромбоэмболических осложнений. После кардиоверсии у больных с ФП может уменьшиться дисфункция левого желудочка, что потенциально может привести к снижению риска тромбоэмболии и улучшению мозгового кровообращения. Поэтому одним из направлений профилактики МИ у больных с ФП может быть антиаритмическая терапия. Помимо фармакологической коррекции (верапамил, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) нарушений сердечного ритма, возможно, снизят риск МИ и механические устройства по эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия, направленные на предупреждение формирования тромба и эмболизации.

Заключение

На сегодня, несмотря на наличие мощной доказательной базы относительно важности и эффективности антитромботической терапии в профилактике развития МИ у больных с ФП, на практике, к сожалению, очень низкий процент больных получает адекватное профилактическое лечение.

Рациональное применение антитромботической терапии с учетом стратификации факторов риска МИ у пациентов с ФП позволит снизить частоту инсульта в нашей стране. Появление в Украине нового поколения антикоагулянтов (ривароксабан, дабигатран) позволит более широко проводить профилактическое лечение у пациентов с ФП с более низким риском кровотечений и необходимостью тщательного лабораторного контроля. Это является одним из перспективных направлений в профилактике МИ в Украине.

Список литературы находится в редакции.



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 тромболізу
- 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 тромболізу при гострому ішемічному інсульті

5 листопада

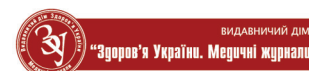
- European Teaching course «Stroke for physicians» за участю Prof. Michael Brainin, Prof. Natan Bornstein

Участь в сесії

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

Реєстрація для участі в науковій програмі
та позапрограмній освітній сесії здійснюється на сайті

www.uabi.org.ua

Надання медичної допомоги хворим з геморагічним інсультом: погляд нейрохірурга

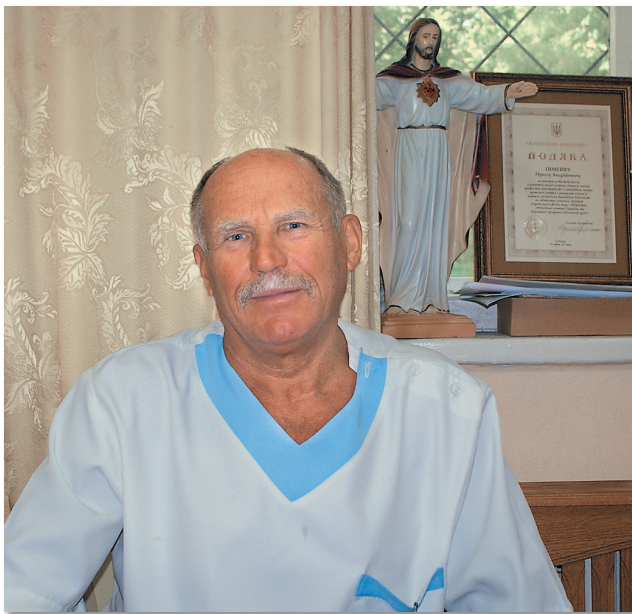
Геморагічний інсульт... Ця цереброваскулярна катастрофа завжди стає тяжким випробуванням для пацієнта та його родини, а для лікарів — справжнім екзаменом на професіоналізм. Адже саме від того, як буде організований діагностичний та лікувальний процес з перших хвилин надання медичної допомоги, безпосередньо залежить ступінь подальшого відновлення неврологічних функцій, а дуже часто — й життя пацієнта з крововиливом у мозок. Оскільки в більшості випадків геморагічного інсульту найбільш ефективним та радикальним методом лікування є своєчасне хірургічне втручання, пропонуємо читачам подивитися на цю проблему очима нейрохірурга. Нашим співрозмовником сьогодні є відомий український вчений-нейрохірург та лікар, який врятував життя тисячам хворих з мозковими крововиливами — доктор медичних наук, професор, керівник клініки судинної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова» Орест Андрійович Цімейко.

— Шановний Оресте Андрійовичу, Ви вже багато років керуєте відділом невідкладної судинної хірургії в ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова», і майже щодня власноруч виконуєте складні операції при цереброваскулярних захворюваннях та їх ускладненнях, зокрема при геморагічних інсультах. Як Ви на сьогодні оцінюєте ситуацію із організацією надання медичної допомоги хворим такого профілю в Україні?

— Геморагічні інсульти є надзвичайно актуальною проблемою сучасної медицини в усьому світі, у тому числі й в Україні. Щороку в нашій країні реєструють приблизно 120 тис. інсультів: близько 85% з них становлять ішемічні, а 15% — геморагічні. Слід зазначити, що геморагічні інсульти неоднорідні за своїм етіопатогенезом. Можна виділити «класичні» геморагічні інсульти, які по суті є ускладненням артеріальної гіпертензії (есенціальної або вторинних її форм) і виникають внаслідок розриву дрібних судин мозку, які не витримують високого тиску. Частіше за все такі геморагічні інсульти спостерігаються у осіб похилого віку і локалізуються в басейні середньої мозкової артерії. Друга категорія хворих із геморагічним інсультом — це пацієнти, у яких крововилив у мозок відбувається через наявність таких анатомічних аномалій церебральних судин, як артеріальні аневризми та артеріовенозні мальформації. Зазвичай, вони є вродженими, і крововилив спостерігається у молодому чи зрілому віці. Артеріальні аневризми можуть бути розташовані як субтенторіально, так і супратенторіально; зазвичай, вони локалізуються у різних сегментах сонної артерії (передня мозкова артерія, середня мозкова артерія, задня мозкова артерія). Найчастіше артеріальні аневризми виявляються у ділянці сполучної артерії. Під впливом певних несприятливих факторів (значне фізичне навантаження, емоційне перенапруження та ін.) або на фоні повного благополуччя стон-

шена та розтягнута стінка артеріальної аневризми не витримує і відбувається крововилив у мозок. Хочу акцентувати увагу лікарів первинної ланки надання медичної допомоги та неврологів стаціонарів на тому, що обидві ці категорії хворих потрібно якнайшвидше госпіталізувати до спеціалізованих центрів, які мають сучасне діагностичне обладнання для проведення нейровізуалізаційних досліджень (комп'ютерна (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ), МР-ангіографія та ін.) та можливість виконання як класичних, так і ендоваскулярних нейрохірургічних втручань. На жаль, до нас майже щодня госпіталізують хворих з мозковими крововиливами, яких навіть за наявності верифікованого на КТ крововиливу чомусь продовжували тижнями лікувати консервативно в умовах неврологічного стаціонару, втрачаючи дорогоцінний час. Справа в тому, що за відсутності оперативного лікування у хворих з геморагічним інсультом, яким воно показано, досить швидко розвивається вторинний ангіоспазм церебральних судин навколо крововиливу, за наявності якого оперативне втручання значно ускладнюється, а прогноз та подальша якість життя істотно погіршуються. І весь світовий, і вітчизняний досвід переконливо свідчить про те, що чим раніше хворого з геморагічним інсультом госпіталізували до спеціалізованого нейрохірургічного центру, тим кращий результат оперативного лікування. Сьогодні в Україні за сприяння держави офіційно створені чотири такі центри — у Києві (на

«... обидві ці категорії хворих потрібно якнайшвидше госпіталізувати до спеціалізованих центрів, які мають сучасне діагностичне обладнання для проведення нейровізуалізаційних досліджень та можливість виконання як класичних, так і ендоваскулярних нейрохірургічних втручань».



базі нашого Інституту), Харкові, Одесі та Львові. Створення таких центрів стало дійсно значним етапом на шляху вдосконалення надання медичної допомоги хворим з мозковими крововиливками. По-перше, вони оснащені всім необхідним сучасним діагностичним обладнанням: комп'ютерними, магнітно-резонансними томографами та ангиографами. По-друге, у цих центрах працюють висококваліфіковані фахівці, які пройшли відповідну тривалу підготовку та мають досвід як класичних, так і ендovasкулярних нейрохірургічних втручань. Останні виконуються під рентгенологічним контролем шляхом «виключення» аневризми з церебрального кровотоку за допомогою спеціальних високотехнологічних засобів (спіралі, стенти та ін.). Більш широке застосування ендovasкулярних втручань при мозкових крововиливках внаслідок розриву артеріальної аневризми в Україні стримує лише одне — досить висока вартість цих спіралей та стентів. Вони не закуповуються за бюджетні кошти і є фактично недоступними для багатьох хворих, яким операція могла б бути проведена ендovasкулярним, а не класичним хірургічним шляхом з трепанацією черепа. Більше того, інколи при наявності аневризми великих розмірів для ендovasкулярного втручання може знадобитися 5–6 таких спіралей, що відповідно збільшує витрати на їх придбання у 5–6 разів. На превеликий жаль, в Україні немає власного виробництва цих засобів, їх закуповують за кордоном. Між іншим, щороку в Україні проведення таких операцій потребує близько 10 тис. хворих. Але поки що у більшості випадків ми мусимо оперувати їх із застосуванням класичного відкритого доступу. При такій операції під мікроскопом виділяється аневризма і на її шийку накладається кліпса, що дає змогу повністю виключити з кровотоку цю патологічно змінену ділянку судини. Загалом у нашому Інституті щороку виконується близько 500 операцій при геморагічних інсультах, що сталися внаслідок розриву артеріальної аневризми, при цьому 95–97% з них припадає на частку саме відкритих транскраніальних втручань.

Хочу підкреслити — якщо хворих з геморагічним інсультом, що виник внаслідок розриву артеріальної аневризми, не оперувати, вони в абсолютній більшості випадків (99%) помирають від повторних розривів судини або наростаючого спазму судин, які несуть цю аневризму. Перебіг післяопераційного періоду залежить від того, наскільки швидко доставили хворого і було виконане оперативне втручання. На сьогодні післяопераційну летальність при оперативних втручаннях з приводу мозкових крововилив вдалося значно знизити, причому саме за рахунок ранньої госпіталізації хворих у відповідні високоспеціалізовані стаціонари — нині вона становить лише 5–6%.

Другий вид вроджених аномалій будови церебральних судин, при наявності якого також може відбутися мозковий кроволив, — це артеріовенозні мальформації. Хоча за статистикою їх розрив відбувається рідше, ніж у випадку наявності артеріальних аневризм, ця ситуація також призводить до клінічної картини геморагічного інсульту і потребує невідкладного оперативного втручання. Його тактику визначає розмір мозкового крововиливку: якщо він великий, то проводиться відкрите транскраніальне втручання з видаленням крові та артеріовенозної мальформації, якщо невеликий — виконується ендovasкулярне втручання. При ендovasкулярному втручанні під контролем рентгеноскопії через стегнову артерію вводяться катетери, через які прицільно вводять речовини, що емболізують аферентні судини артеріовенозні мальформації і таким чином виключають її з кровотоку.

«...післяопераційну летальність при оперативних втручаннях з приводу мозкових крововилив вдалося значно знизити, причому саме за рахунок ранньої госпіталізації хворих у відповідні високоспеціалізовані стаціонари».

— **Яким повинен бути сучасний алгоритм діагностичного обстеження хворого з підозрою на геморагічний інсульт?**

— Перше і головне інструментальне дослідження, яке потрібно виконати хворому з підозрою на геморагічний інсульт, — це КТ голови. На жаль, комп'ютерні томографи є ще далеко не у всіх стаціонарах України. Поки що цими апаратами забезпечені спеціалізовані неврологічні та нейрохірургічні центри, обласні та лише деякі районні лікарні, водночас як, наприклад, у Європі доступність цього дослідження набагато вища. КТ дає змогу виявити вогнище крововиливку. Після цього залежно від його розміру, локалізації та стану хворого слід оперативно вирішувати питання про тактику та місце подальшого лікування пацієнта. Якщо кроволив великий і спричиняє зміщення мозку (так званий компресійно-дислокаційний синдром) — його потрібно негайно видаляти хірургічним методом.

— **Назвіть, будь ласка, чіткі показання до невідкладного хірургічного втручання при геморагічному інсульті. Яким категоріям хворих із геморагічним**

інсультом воно життєво необхідне, а яким, навпаки, протипоказане?

— Перш за все, абсолютним показанням до оперативного втручання є наявність ознак компресії та дислокації мозку. Крім того, алгоритм прийняття рішення щодо тактики лікування хворого залежить і від його клінічного стану. Якщо він вкрай тяжкий (IV–V ступінь оцінки за шкалою Ханта — Хесса), у хворого значно порушена гемодинаміка, відзначається нестабільність тиску, проводиться штучна вентиляція легень — транспортування у такому випадку пов'язане зі значним ризиком і чекати успіху від операції не доводиться. У цьому випадку всі зусилля лікарів відділень реанімації та інтенсивної терапії повинні бути спрямовані на стабілізацію стану пацієнта. Дуже багато залежить від об'єму крововиливу та його розташування. Наприклад, при крововиливах, які знаходяться супратенторіально, оперативне втручання доцільно проводити при великому об'ємі гематоми (> 40–50 мл), що зміщує мозок. Крововиливи у глибинні відділи мозку (підкірка, таламус), зазвичай, невеликі за об'ємом та в основному лікуються консервативно. Об'єм крововиливу має надзвичайно важливе значення при його розташуванні у задній черепній ямці, субтенторіально, оскільки простір там досить невеликий. При такій локалізації показанням до оперативного лікування є об'єм крововиливу > 30 мл.

— Які сучасні методики оперативного втручання при геморагічному інсульті виконуються сьогодні в Україні, зокрема у відділі невідкладної судинної хірургії Інституту імені А.П. Ромоданова?

— Усі новітні технології оперативного лікування пацієнтів з мозковими крововиливами, які застосовуються сьогодні в світі, виконуються і у нас. Більш ніж 30-річний досвід роботи в Інституті переконав мене у тому, що нейрохірурги, які спеціалізуються на лікуванні пацієнтів з судинною патологією головного мозку, повинні однаково добре володіти як класичними методами операцій на мозкових судинах, так і ендovasкулярними та мікрохірургічними техніками оперативних втручань. Розділення на окремі спеціалізовані відділення у цьому випадку недоцільне — після обстеження хворого нейрохірургічна бригада оперативно вирішує, застосування якого методу оперативного лікування

«Усі новітні технології оперативного лікування пацієнтів з мозковими крововиливами, які застосовуються сьогодні в світі, виконуються і у нас».

найбільш обґрунтоване у конкретному випадку, та, безпосередньо без затримок у часі, приступає до його виконання. В усьому світі основним методом втручання при геморагічному інсульті, зумовленому розривом артеріальної аневризми, є ендovasкулярний метод, але для проведення таких операцій необхідні дуже високо-вартісні матеріали, закупівлю яких, на жаль, держава не фінансує — отже, більшість таких хворих ми продовжуємо оперувати мікрохірургічним методом. Але показання до нього вже настільки обґрунтовані, а техніка

розроблена, що результати таких операцій не гірші за такі при ендovasкулярних втручаннях. Отже, головне під час вибору методики видалення мозкового крововиливу — це диференційований підхід до кожного клінічного випадку.

— Геморагічний інсульт, напевно, є найтяжчим за перебігом та наслідками видом гострого порушення мозкового кровообігу.

Згідно з сучасними уявленнями, які фактори ризику розвитку цієї цереброваскулярної катастрофи сьогодні реально попередити, іншими словами — чи можлива первинна профілактика геморагічного інсульту?

— Основою профілактики геморагічного інсульту у хворих на артеріальну гіпертензію безперечно є суворий контроль артеріального тиску, що є цілком реальним при призначенні адекватної антигіпертензивної терапії. Дуже істотне профілактичне значення має також модифікація образу життя: відмова від куріння та зловживання алкоголем, фізична активність, здорове харчування.

На сьогодні набагато складнішим є питання попередження геморагічних інсультів в осіб з артеріальними аневризмами та артеріовенозними мальформаціями. Як правило, геморагічний інсульт у таких хворих виникає раптово на фоні практично повного благополуччя і до цього людина навіть не знає про наявність у неї таких вроджених аномалій церебральних судин. Завчасно попередити цереброваскулярну катастрофу у таких осіб можна лише за умови проведення ангіографічного дослідження, при якому виявляють аневризми чи артеріовенозні мальформації, і подальшої планової операції — ще до того, як станеться розрив патологічно зміненої судини. У цьому випадку набагато легше перебігає післяопераційний період, летальність наближається до нуля, а головне — набагато кращим є довгостроковий прогноз та якість життя пацієнта. На жаль, цей метод обстеження занадто дорогий, і його поки що неможливо запровадити у клінічну практику в якості скринінгу. Хоча, як мені відомо зі спілкування з зарубіжними колегами, наприклад, в Японії з метою виявлення артеріальних аневризм або артеріовенозних мальформацій уже проводять такі обстеження населення. На жаль, немає патогномонічних клінічних симптомів, за якими неврологи могли б з високою часткою ймовірності запідозрити наявність у хворого таких вроджених аномалій церебральних судин. Але при детальному зборі анамнезу у хворих досить часто можна виявити такі неспецифічні симптоми, як частий головний біль, нестабільність артеріального тиску, поява минулих вогнищевих неврологічних симптомів. Найбільш сучасним та інформативним методом діагностики «німих» артеріальних аневризм та артеріовенозних мальформацій на сьогодні вважається МР-ангіографія, яка виконується без введення у судинне русло контрастної речовини.

«...головне під час вибору методики видалення мозкового крововиливу — це диференційований підхід до кожного клінічного випадку».

Бесіду вела Олена Терещенко

Альфа-липоевая кислота: патогенетическое лечение нейропатической боли при сахарном диабете 2-го типа

Распространенность диабетической нейропатии в популяции пациентов с сахарным диабетом заставляет искать оптимальную тактику воздействия на симптомы заболевания и возможность уменьшения прогрессирования данного осложнения. Одним из весьма перспективных лекарственных средств лечения диабетической нейропатии является альфа-липоевая кислота. С целью оценки эффективности и безопасности этого препарата в лечении периферической диабетической нейропатии ученые из Нидерландов (G.S. Mijnhout, A. Alkhalaf, N. Kleefstra, H.J.G. Bilo) выполнили систематический обзор 5 рандомизированных контролируемых исследований по изучению альфа-липоевой кислоты, результаты которого недавно были опубликованы в журнале «The Netherlands Journal of Medicine» (April 2010, 68 (4): 158–162). Предлагаем вниманию читателей краткий обзор данной работы.

Существует большой объем данных, свидетельствующих о том, что вероятность развития микрососудистых осложнений связана с длительно существующей дисрегуляцией обмена глюкозы и ее выраженностью. Гипергликемия индуцирует повышенную продукцию свободных радикалов кислорода в митохондриях (окислительный, или оксидативный, стресс), что приводит к активации четырех известных путей гипергликемического повреждения: полиоловый, гексозаминовый, протеинкиназа-С-зависимый и AGE-путь. Это приводит к повреждению эндотелиальных и нервных клеток.

Боль при нейропатии — состояние, которое трудно поддается лечению и обычно не отвечает на стандартные анальгетики. Препараты, которые в настоящее время применяются для лечения нейропатической боли при диабете, включают антидепрессанты, противосудорожные средства и опиаты. Эти лекарственные средства имеют ограниченную эффективность, значительные побочные эффекты и не влияют на процессы повреждения клеток, вызванные гипергликемией, то есть их

применение не является патогенетически обоснованным.

Альфа-липоевая кислота (АЛК) была идентифицирована в 1951 г. как кофермент в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). АЛК оказалась мощным антиоксидантом, который, как сообщалось, снижает выраженность микро- и макрососудистых повреждений на моделях у животных. В недавнем исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа была показана нормализация образования конечных продуктов необратимого гликирования (AGE) и ингибирование гексозаминового пути. Как средство, предотвращающее повреждения, вызванные гипергликемией, АЛК обладает не только обезболивающим действием, но и улучшает функцию нервов. Кроме того, по сравнению с препаратами, применяемыми в настоящее время, АЛК имеет мало побочных эффектов.

Материалы и методы

11 мая 2009 г. три автора данного материала осуществили поиск релевантных публикаций



в электронной базе данных MEDLINE, используя поисковые системы PubMed и EMBASE. Поиск проводили с использованием терминов «липоевая кислота», «тиоктовая кислота», «диабет*», терминов медицинских предметных рубрик (MeSH) «тиоктовая кислота» и «сахарный диабет». Аналогичная стратегия использовалась при поиске в EMBASE. Результаты поиска в PubMed были отфильтрованы для того, чтобы выбрать рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и систематические обзоры. В EMBASE был применен фильтр «доказательная медицина», что предполагало поиск в соответствующих источниках. Систематические обзоры также искали в Кокрановской библиотеке. Для исследований применяли следующие критерии включения: 1) РКИ или систематические обзоры по АЛК; 2) изучаемая популяция представлена пациентами с СД и периферической нейропатической болью; 3) применение общей шкалы симптомов (ОШС), как главный показатель результата. Также использовали критерии исключения: экспериментальные исследования; статьи, написанные не на английском языке. Авторы лично отбирали публикации, которые будут рассматриваться в обзоре, изучая их заголовки и резюме, скачанные из базы данных. Затем проводили встречу с целью обсуждения противоречий и достижения консенсуса. Окончательное решение о включении или исключении статьи из обзора принимали после анализа полных текстов публикаций.

Список литературы изучаемых публикаций также оценивали на предмет наличия потенциально подходящих работ. Неопубликованные данные и доклады с конференций не включали в этот обзор. Авторы независимым образом оценивали качество каждого исследования с использованием стандартных методов оценки РКИ и систематических обзоров, разработанных Датским Кокрановским центром (Dutch Cochrane Centre) (www.cochrane.nl) (табл. 1). На основании критериев Оксфордского центра доказательной медицины (Oxford Centre of Evidence-based Medicine, 2001) (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>) оценивали доказательность и давали рекомендации.

Результаты

Поиск и отбор исследований

В процессе поиска было выявлено 215 публикаций — в PubMed и 98 — в EMBASE. После просмотра заголовков и резюме было выбрано десять РКИ, в которых изучали эффект АЛК у пациентов с диабетической нейропатией. Эти исследования были размещены как в MEDLINE, так и в EMBASE. После изучения полных текстов отобранных публикаций, два исследования были исключены, поскольку в них изучали эффекты АЛК при автономной, а не диабетической нейропатии. Еще два исследования были исключены, так как они были написаны не на английском языке.

Поисковая стратегия, которая использовалась в PubMed для выявления рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по применению АЛК при диабетической нейропатии

((lipoic acid OR thioctic acid OR thiocytic acid[MeSH]) AND (diabete* OR diabeti* OR diabeto* OR diabetes mellitus[MeSH])) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))

Одно исследование исключили, потому что в нем для оценки исхода не применяли ОШС.

Один систематический обзор был выявлен в PubMed и EMBASE, и включен в анализ. Протокол для предлагаемого обзора был взят из Кокрановской библиотеки. Среди авторов не было разногласий относительно публикаций, отобранных для включения в анализ.

Рандомизированные контролируемые исследования

Изучаемые популяции в пяти отобранных РКИ состояли из пациентов с периферической диабетической нейропатией. Возраст больных варьировался в пределах 18–74 лет, причем у большинства пациентов отмечали СД 2-го типа. Эффекты перорально принимаемой АЛК изучали в трех исследованиях, внутривенно — в двух и сочетанно (перорально + внутривенно) — в одном (табл. 2).

Доза АЛК составляла от 100–1800 мг/сут. АЛК внутривенно вводили в течение 3 нед, а перорально препарат принимали в течение от 3 нед до 6 мес. Первичной оценкой исхода была ОШС (табл. 3). Она представляет собой опросник, в котором пациента просят оценить интенсивность (отсутствует, слабая, умеренная или тяжелая) и частоту (иногда, часто и постоянно) четырех симптомов (боль, жжение, парестезии, онемение), в результате чего получают цифровой результат, который означает: 0 — отсутствие симптомов и 14,64 — все симптомы тяжелые и в большей или меньшей степени проявляются постоянно. Изменение показателя по этой шкале на 30% считалось клинически значимым (либо ≥ 2 баллов).

Поисковая стратегия, которая применялась в EMBASE

((lipoic acid OR thioctic acid) AND (diabetes mellitus OR diabetic*) AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim))

Таблица 1. Методологическая оценка качества интервенционных исследований

№ п/п	Характеристика исследования	Ziegler (1995) ALADIN	Ruhnau (1999) ORPIL	Reljanovic (1999) ALADIN 2	Ziegler (1999) ALADIN 3	Ametov (2003) SYDNEY	Ziegler (2006) SYDNEY 2
1.	Рандомизация?	Да	Да	Да	Да	Да	Да
2.	Скрытое распределение?	Да	Да	Да	Да	Да	Да
3.	Пациенты осведомлены о назначенном лечении?	Да	Да	Да	Да	Да	Да
4.	Врачи осведомлены о назначенном лечении?	Да	Да	Да	Да	Да	Да
5.	Исследователи осведомлены о назначенном лечении?	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
6.	Группы исходно сравнимы? Если нет, то учитывалась ли поправка при анализе результатов?	Да	Да	Да	Да	Да	Да
7.	Период наблюдения завершили более чем 80% пациентов?	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да
8.	Проводился ли ИТТ-анализ?	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да
9.	Уровень доказательности	1b	1b	2b	2b	1b	1b

у пациента с исходным показателем ≤ 4 баллов). О существенном улучшении балла по ОШС сообщалось в четырех из пяти исследований. В этих испытаниях наблюдали уменьшение выраженности симптомов в среднем на 50% по данным ОШС на фоне перорального или внутривенного применения препарата 600 мг/сут. Дозы > 600 мг

не приводили к более выраженному улучшению оценки по ОШС, но сопровождалась большей частотой побочных эффектов, таких как тошнота, рвота и головокружение. Побочные эффекты, которые наблюдали при применении доз ≤ 600 мг/сут, не отличались от таковых при использовании плацебо.

Таблица 2. Обзор рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с применением АЛК у лиц с симптоматической периферической диабетической нейропатией

Основной автор исследования, год и название исследования	Исследуемая группа		Длительность исследования	Доза АЛК	Способ применения	Первичная оценка исхода	Результаты		Уровень доказательности
	Тип пациентов	Количество					Исследуемая группа	Контрольная группа	
Ziegler (1995) ALADIN	СД 2-го типа, 18–70 лет	328	3 нед	100, 600 и 1200 мг/сут	Внутривенно	ОШС	7,6–4,3; 7,8–2,8; 7,6–3,1	6,8–4,2	1b
Ruhnau (1999) ORPIL	СД 2-го типа, 18–70 лет	24	3 нед	600 мг 3 раза в сутки	Перорально	ОШС	7,99–4,24	8,18–6,24	1b
Ziegler (1999) ALADIN 3	СД 2-го типа, 18–65 лет	509	3 нед + 6 мес	а) 600 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 3 нед, затем 600 мг перорально 3 раза в сутки в течение 6 мес б) 600 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 3 нед, а затем плацебо 3 раза в сутки перорально в течение 6 мес	Внутривенно и перорально	ОШС	После 3 нед: а + б) 8,2–4,5; после 7 мес: а) 8,1–4,1; б) 8,3–4,3	После 3 нед: 8,4–5,4; после 7 мес: 8,4–4,4	2b
Ametov (2003) SYDNEY	СД 1-го типа + СД 2-го типа 18–74 года	120	3 нед	600 мг/сут в течение 14 дней	Внутривенно	ОШС	–5,72	–1,83	1b
Ziegler (2006) SYDNEY 2	СД 1-го типа + СД 2-го типа 18–74 года	181	5 нед	600, 1200 или 1800 мг/сут	Перорально	ОШС	а) 9,44–4,59; б) 9,40–4,90; в) 9,02–4,32	9,27–6,35	1b



Таблица 3. ОШС: система оценки нейропатических симптомов (боль, жжение, парестезии и онемение)

Частота появления	Выраженность симптомов			
	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Изредка	0	1,00	2,00	3,00
Часто	0	1,33	2,33	3,33
(Почти) всегда	0	1,66	2,66	3,66

Примечание: оценка может варьировать от 0 (отсутствие симптомов) до 14,64 (отмечаются все симптомы, они ощущаются постоянно и сильно выражены).

Методологическое качество рандомизированных контролируемых исследований

Результаты методологической оценки приведены в таблице 1.

Четыре РКИ были хорошего качества (уровень 1b). Одно РКИ имело методологические ограничения (уровень 2b), так как очень большое количество пациентов выбыли из него, ввиду чего результаты могли быть искажены. Если опустить последнее исследование, то остается четыре исследования уровня 1b: два, в которых изучали пероральную терапию АЛК, и два — внутривенную.

Обсуждение

Основываясь на данных четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, включенных в этот анализ, можно сделать вывод, что АЛК приводит к значительному и клинически значимому уменьшению выраженности нейропатической боли, при условии ее применения в течение 3 нед в дозе 600 мг/сут (рекомендация уровня А). Удивителен тот факт, что клинически значимое влияние на нейропатическую боль наблюдается уже после 3–5 нед. терапии АЛК. Это действительно быстрое действие для антиоксидантного препарата.

Никаких данных относительно качественных отличий препаратов АЛК различных производителей

не представлено. В Германии АЛК является зарегистрированным и одобренным препаратом для лечения диабетической нейропатической боли, и расходы на этот препарат покрываются страховыми компаниями. У пациентов с нейропатической болью следует применять АЛК, как препарат с доказанной эффективностью.

Выводы

Внутривенная терапия АЛК быстро приводит к клинически значимому улучшению при диабетической нейропатии с болевым синдромом. Рекомендованная длительность назначения АЛК была изучена в ряде международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Общепринятая схема применения АЛК — это назначение внутривенно в суточной дозе 600 мг в течение 3 нед, а затем переход на пероральный прием 600–1200 мг/сут, в течение 2–4 мес.

Проведенная серьезная работа с материалами, взятыми из достоверных источников, несомненно послужит руководством при выборе терапии у больных с полинейропатией при СД. Необходимо отметить, что раннее выявление данного осложнения и своевременное назначение патогенетически обоснованной терапии поможет приостановить процесс повреждения, а также восстановить те нервные волокна, которые подлежат восстановлению.

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



Профилактика сердечно-сосудистых осложнений после ишемического инсульта: стандарты, действительность и перспективы

Сосудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для здоровья населения представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему [1]. Обоснованно считается, что инсульт легче предупредить, чем достичь полного восстановления утраченных функций, а тем более полного излечения пациента. Кроме того, перенесенный инсульт значительно повышает (примерно в 15 раз) риск развития повторного инсульта, на долю которого в настоящее время приходится примерно четвертая часть всех острых нарушений мозгового кровообращения. Показано, что общий риск повторного инсульта в первые 2 года после первого инсульта составляет от 4 до 14% и наиболее высок в первые несколько месяцев [2].

Для достижения максимальной эффективности предупреждения повторного инсульта необходимо преодолеть основной парадокс превентивной ангионеврологии — существующее несоответствие между данными, накопленными в ходе исследований, выполненных на принципах доказательной медицины, и реальным внедрением этих знаний в повседневную клиническую врачебную деятельность. Важность раннего активного введения стратегий вторичной профилактики для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) подчеркнута в многочисленных рекомендациях по оказанию медицинской помощи. Однако большинству населения доступен ограниченный объем информации относительно профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта. В связи с этим представляют интерес результаты Канадского исследования по оценке качества лечения пациентов с инсультом,

ИБС и при их сочетании [3]. Авторами была представлена сравнительная оценка рекомендуемых схем лечения и достижения конечных целей в период с 2001 по 2004 г. в выборке случайно отобранных амбулаторных пациентов группы высокого риска с ИБС, ЦВЗ или их сочетанием. Анализировали достижение целевого уровня артериального давления (АД) ($< 140/90$ мм рт. ст. или $< 130/90$ для пациентов с сахарным диабетом (СД)) и концентрации холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $< 2,5$ ммоль/л в соответствии с действовавшими в то время в Канаде рекомендациями. Также учитывали прием антитромбоцитарных, гипотензивных и липидснижающих препаратов. Выявлено, что в группе пациентов с ЦВЗ целевой уровень АД достигался только у 57% больных, а ХС ЛПНП — у 31% пациентов. При этом у женщин с ЦВЗ по сравнению с мужчинами целевые значения указанных параметров достигались реже. Таким образом, несмотря на доказанную эффективность имеющихся в распоряжении врача лекарственных средств, лечение артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии в настоящее время остается субоптимальным. Следовательно, необходимо качественно улучшить реализацию стратегии профилактики и лечения.

Другой проблеме — выживаемости после инсульта — посвящены многочисленные проспективные исследования, выполненные в разные годы в ведущих клинических центрах мира [4, 5]. Известно, что продолжительность жизни пациента, перенесшего инсульт, составляет в среднем 8,8 года. Этот показатель значительно снижается — до 3,9 года — в случае развития повторного инсульта либо инфаркта миокарда (ИМ). При анализе причин смерти установлено, что в период от 3 нед до 3 мес большинство

больных умирают от тромбоэмболии легочной артерии, пневмонии и повторных инсультов. К 3–5-му году одной из основных причин летальности становится сердечная патология: острая и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения ритма сердца и ИМ [4]. Так, по данным более чем 3-летнего наблюдения, смертность больных в отдаленный постинсультный период в 39% наблюдений была обусловлена кардиоваскулярной патологией, тогда как смертность от повторного инсульта находилась на уровне 18%. Исходя из этого, в комплексе мероприятий, направленных на улучшение прогноза отдаленного постинсультного периода, главными должны быть своевременное выявление и адекватная терапия заболеваний сердца. Однако не всегда уже имеющаяся сердечная патология проявляется клинической симптоматикой. Длительное время коронарная болезнь сердца может протекать бессимптомно, не проявляясь ангинозными приступами и дебютируя серьезными осложнениями — нестабильной стенокардией и острым ИМ (ОИМ). Поэтому возникает необходимость ранней диагностики коронарной болезни у лиц, перенесших инсульт.

О наличии коронарной нестабильности могут свидетельствовать не только кардиальные проявления. В частности, индикатором коронарной болезни сердца служит каротидный атеросклероз. При проспективном наблюдении пациентов без ИБС в анамнезе выявлена взаимосвязь интракраниального и каротидного атеросклеротического процесса с такими кардиальными осложнениями, как ОИМ, отек легких, желудочковая тахикардия, внезапная смерть [6]. Сочетание атеросклероза сонных артерий, клинических проявлений ИБС и безболевого ишемии миокарда было отмечено у 41% больных. В течение последующих 3,5 года 88% пациентов с безболевым ишемией миокарда перенесли различные коронарные события [7, 8].

Единая тенденция в виде значительного повышения риска повторных инсультов и ИМ обусловлена распространенным характером атеросклеротического процесса. Так, у больных с постинфарктным кардиосклерозом в 3–4 раза повышен риск острых нарушений мозгового кровообращения, а у пациентов с инсультом — в 2–3 раза выше риск ИМ, нестабильной стенокардии или внезапной сердечной смерти. Именно поэтому базовые позиции современной стратегии предупреждения повторного инсульта выявляют тесную параллель с вторичной профилактикой коронарной патологии.

Рекомендации по вторичной профилактике инсульта можно условно подразделить на следующие составляющие [9]:

- модификация поведенческих факторов риска и лечение СД;
- антитромботическая терапия;
- антигипертензивная терапия;
- гиполипидемическая терапия;
- реконструктивные операции на артериях головы и шеи.

Модификация поведенческих факторов риска и лечение сахарного диабета

В настоящее время имеются убедительные доказательства, что табакокурение является важным самостоятельным фактором риска повторного ишемического инсульта вне зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности [10]. Частота развития повторного инсульта в группе курящих в 2 раза выше таковой у некурящих лиц [11]. Отказ от курения ассоциируется со снижением частоты госпитализаций, связанных с инсультом [12]. Положительный эффект отказа от курения очень значителен. Для того чтобы предотвратить один повторный инсульт с помощью отказа от курения, необходимо расстаться с этой привычкой всего 4 больным [9].

Влияние алкоголя на риск возникновения повторного инсульта дискуссионно [10]. Существуют бесспорные доказательства, что хронический алкоголизм является фактором риска геморрагического инсульта. В отношении ишемического инсульта существует мнение о пользе небольших и умеренных доз (1–3 условных порций в день), однако убедительных доказательств тому нет. Большие дозы алкоголя, напротив, вызывают гиперкоагуляцию, фибрилляцию предсердий (ФП) и алкоголь-индуцированную гипертензию [13, 14]. Поэтому с целью снижения риска повторного инсульта пациенты, злоупотребляющие алкоголем, должны прекратить или значительно уменьшить его потребление.

Ожирение (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) является доказанным фактором риска ЦВЗ, а также таких факторов риска инсульта, как АГ, СД и дислипидемия. Исследования, демонстрирующие связь между уменьшением массы тела и риском повторного инсульта, в настоящее время отсутствуют [10]. Тем не менее, уменьшение избыточной массы тела ассоциируется с нормализацией АД, уровня глюкозы, показателей липидного профиля и повышением физической активности [15], поэтому нормализация массы тела рекомендуется всем пациентам с инсультом.

Достаточная физическая активность оказывает положительное воздействие на различные факторы риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инсульт [16, 17]. Отмечено снижение риска инсульта в среднем на 20% при физической активности средней интенсивности и на 27% — при высокой интенсивности физических нагрузок. Снижение риска инсульта связывают, в частности, со снижением уровня АД и уменьшением массы тела [18], улучшением толерантности к глюкозе [19]. Изменение образа жизни, повышение физической активности уменьшает потребность в фармакологических вмешательствах.

В популяционных исследованиях установлено, что СД наряду с возрастом является достоверным независимым предиктором повторного инсульта [20]. В то же время конкретные сведения о роли гликемического контроля во вторичной профилактике инсульта ограничены. Тем не менее, такое лечение, если и не снизит риск повторных мозговых событий, то



окажется полезным в отношении других конечных точек (коронарных событий и нефропатии) и микро-сосудистых осложнений [21].

Таким образом, в целях повышения эффективности вторичной профилактики инсульта рекомендации по модификации образа жизни должны быть конкретны и категоричны: всем пациентам с ишемическим инсультом необходимо прекратить курить и избегать пассивного курения, снизить до минимума употребление алкогольных напитков, нормализовать массу тела, контролировать уровень сахара в крови и, по возможности, увеличить физические нагрузки [9, 10].

Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия является обязательной для всех пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [9, 10]. Выбор антитромботических средств осуществляется с учетом этиологических различий основных факторов внутрисосудистого или внутрисердечного тромбообразования. Среди них выделяют патологию крупных артерий головы, включая экстракраниальные и интракраниальные артерии, эмбологенную кардиальную патологию и заболевания мелких артерий мозга [22]. При поражении артерий крупного калибра (около 25–30% всех ишемических инсультов) отмечается атеротромботический процесс на фоне активации тромбоцитарного звена гемостаза с формированием тромба на атеросклеротической бляшке. При кардиальной патологии, являющейся причиной кардиоэмболического инсульта (КЭИ), происходит образование, в основном, фибриново-эритроцитарных сгустков в полостях и на клапанах сердца. И, наконец, поражение мелких артерий с формированием, как правило, лакунарных инфарктов головного мозга (25–30% всех случаев ишемического инсульта) также имеет в своей основе тромботический процесс. Подобная классификация инсультов общепринята и широко применяется в контролируемых испытаниях, выполняемых в рамках профилактики повторного ишемического инсульта [10].

У большинства пациентов, перенесших КЭИ, препаратом выбора является непрямой (или пероральный) антикоагулянт (ПАК) варфарин, назначаемый длительно при ФП, ОИМ (до 6 мес от начала его развития), ревматических пороках митрального клапана, кальцификации митрального кольца (с выраженной регургитацией), искусственных клапанах сердца и незаращении овального отверстия (при сочетании с гиперкоагуляционным состоянием и доказанным венозным тромбозом) [9]. У пациентов с другими причинами КЭИ предпочтительнее применять антиагреганты.

Согласно Рекомендациям Европейской организации по инсульту (2008), при некардиоэмболическом инсульте с целью снижения риска повторного инсульта предпочтительнее применение антитромбоцитарных препаратов, нежели ПАК. В качестве начальной терапии приемлемы клопидогрел либо комбинированная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) и

дипиридамолом медленного высвобождения (ДМВ). В качестве альтернативы возможно применение АСК (75–150 мг/сут). Монотерапия АСК, монотерапия клопидогрелом и комбинация АСК с ДМВ равноценно приемлемы. Добавление АСК к терапии клопидогрелом повышает риск кровотечений и в рутинной практике не рекомендуется. Комбинированное лечение АСК с ДМВ по сравнению с клопидогрелом сопровождается повышением риска внутримозговых кровоизлияний, а также повышением частоты приступов головной боли, ведущих к отмене лечения. У больных с острым коронарным синдромом или с не-Q-образующим ИМ, или после коронарного стентирования комбинированное лечение клопидогрелом и АСК в течение 12 мес снижает риск новых сосудистых событий [9, 10].

Антигипертензивная терапия

Антигипертензивная терапия является основой всех рекомендаций для пациентов с перенесенным инсультом и АГ [10]. Согласно результатам мета-анализов, благодаря гипотензивному лечению, относительный риск повторного инсульта снижается на 19%, а снижение абсолютного риска выглядит даже еще более впечатляющим. Так, для предотвращения одного повторного инсульта в год с помощью антигипертензивной терапии необходимо пролечить всего 53 больных [9]. Потенциальная польза такого лечения определяется предупреждением дальнейшего прогрессирования патологических изменений мозговых сосудов и сердца.

На сегодня дискуссионными остаются вопросы выбора оптимального антигипертензивного препарата и целевого уровня АД. Впервые возможность аргументированно говорить об оптимальном препарате появилась после обнародования результатов испытания PATS, в котором добавление индапамида к стандартной антигипертензивной терапии привело к небольшому (на 5 мм рт. ст.) дополнительному снижению систолического АД, но существенному (на 29%) снижению относительного риска повторного инсульта по сравнению с присоединением плацебо [23]. Проведенное позже исследование PROGRESS продемонстрировало, что снижение риска повторного инсульта отмечалось только у пациентов, получавших комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла и индапамида, и отсутствовало на фоне монотерапии иАПФ [24]. При этом лечение, базирующееся на монотерапии периндоприлом, приводило к снижению систолического АД, сопоставимому с таковым в исследовании PATS — на 5 мм рт. ст. Превентивная эффективность лечения диуретиками была также установлена в исследовании A.V. Carter [25]. Это позволило утверждать, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики способны внести особый вклад в профилактику повторного инсульта. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II — еще один класс антигипертензивных препаратов, которому, как полагают, присущи церебропротективные свойства. Так, в масштабном

клиническом исследовании MOSES было показано, что терапия пациентов с АГ, перенесших инсульт, основанная на применении блокатора ангиотензиновых рецепторов эпросартана, имела преимущества в отношении количества повторных мозговых событий по сравнению с блокатором кальциевых каналов нитрендипином. При этом терапия эпросартаном оказалась эффективнее за счет снижения риска ишемических осложнений — инфаркта мозга и ТИА [26].

В отношении целевых значений АД пока остается не вполне ясным, целесообразно ли всем больным после инсульта снижать уровень АД до $< 140/90$ мм рт. ст., или существует категория пациентов, для которых оптимальные значения должны быть выше. Существует мнение, частично нашедшее отражение в Рекомендациях по инсульту (2008) [9], что вследствие высокого риска ятрогенных гипоперфузионных церебральных осложнений при наличии выраженных стенозов сонных артерий и стабильной АГ III степени оптимальные значения АД могут быть выше и соответствовать диапазону $140\text{--}160/80\text{--}90$ мм рт. ст. [27].

Гиполипидемическая терапия

В плацебо-контролируемом исследовании SPARCL в качестве основной цели было предложено изучение риска повторного инсульта на фоне лечения статинами и агрессивного снижения уровня ХС. В течение 4,9 года под наблюдением находились 4730 пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА и не страдавших ИБС. Критерием исключения являлось наличие ФП, механических протезов клапанов сердца, ИБС или субарахноидального кровоизлияния [28]. Кроме антитромботической и антигипертензивной терапии больные получали аторвастатин (в дозе 80 мг/сут) либо плацебо. При включении в исследование уровень ХС ЛПНП пациентов варьировал от 73 до 129 мг/дл. К концу периода наблюдения уровень ХС ЛПНП снизился на 38% в группе статина и на 7% в группе плацебо. В результате в группе активного лечения статистически значимо (на 16%) снизилась частота первичной конечной точки — повторного инсульта. Кроме того, в группе аторвастатина была достоверно ниже частота ишемического, фатального и нефатального инсульта. На фоне приема аторвастатина также на 26% снизилась частота вторичных конечных точек (ТИА, основных коронарных событий). Необходимо отметить, что только 78% пациентов строго соблюдали режим рандомизированного лечения до конца исследования. Большинство пациентов из группы плацебо начали принимать статины, не используемые в этом исследовании, что могло привести к уменьшению преимуществ гиполипидемической терапии [29].

Данные, полученные в исследовании SPARCL, позволяют рассматривать ишемический инсульт как самостоятельное показание к назначению статинов с целью профилактики повторного инсульта. Исходя из этого, терапию статинами необходимо рекомендовать подавляющему большинству больных, перенесших ишемический инсульт. Следует подчеркнуть, что у

многих пациентов данной категории отмечается коронарная патология, СД, визуализируются признаки атеросклероза, а 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE превышает 5%, что является самостоятельным показанием к назначению гиполипидемической терапии.

Реконструктивные операции на артериях головы

В настоящее время по результатам трех основных проспективных рандомизированных исследований выявлено преимущество эндартерэктомии при стенозе сонных артерий более 70% в сочетании с медикаментозным лечением над консервативной тактикой ведения таких пациентов с целью снижения риска повторного ишемического инсульта [30]. При стенозе сонных артерий менее 50% достоверного преимущества хирургического лечения перед медикаментозной терапией не выявлено. Показано также, что пациенты после каротидной эндартерэктомии продолжают нуждаться в антитромбоцитарной терапии.

В отношении пациентов с симптомным стенозом сонной артерии средней степени (50–69%) остается некоторая неопределенность. Снижение абсолютно-го и относительного рисков при оперативном вмешательстве было меньшим, чем у больных с выраженным стенозом сонных артерий. Более отчетливая польза от оперативного лечения наблюдалась в группе мужчин в возрасте 75 лет и старше, перенесших полушарный инсульт, и тех, кто был рандомизирован в исследование в период 2 нед с момента последнего ишемического события.

Данные по баллонной ангиопластике со стентированием сонных артерий с целью профилактики повторного инсульта не позволяют сделать однозначные выводы, поэтому в настоящий момент стентирование является методом выбора, прежде всего, когда проведение каротидной эндартерэктомии затруднительно, например у пациентов с труднодоступным для хирургического вмешательства стенозом или повышенным интраоперационным риском. Кроме того, стентирование используют в специфических случаях, например при диссекции сосудов головного мозга, фибромускулярной дисплазии, артериите Такаясу.

Таким образом, сегодня врачи располагают исчерпывающими рекомендациями по вторичной профилактике инсульта, доказавшими свою действенность в многочисленных исследованиях. Однако истинная эффективность превентивных мероприятий не всегда совпадает с выводами экспертов. Было проанализировано реальное применение принципов вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в амбулаторной практике у пациентов, перенесших ишемический инсульт. В исследовании участвовали больные, которые находились на лечении в Научном центре неврологии РАМН, начиная с 2003 г. На стационарном этапе сформирована когорта пациентов ($n = 146$), подвергшихся всестороннему неврологическому и кардиологическому клинко-инструментальному обследованию, в том

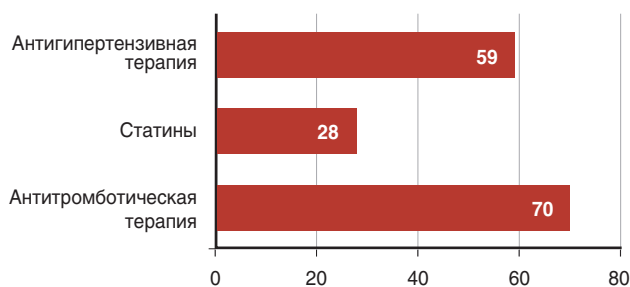


Рисунок. Количество больных (%), получающих антитромботическую, антигипертензивную и гиполипидемическую терапию

числе с использованием трансторакальной и чреспищеводной (по показаниям) эхокардиографии, а также суточного холтеровского мониторирования с анализом вариабельности ритма сердца, в связи с чем в настоящее наблюдение не были включены больные с постоянной формой ФП.

В течение 2009 г. проводился унифицированный телефонный опрос выписанных пациентов с получением информации о состоянии больного, его самочувствии, степени социальной и профессиональной адаптации, наличии сердечно-сосудистых осложнений, характера принимаемых препаратов. При необходимости давались рекомендации по лечению. Часть пациентов были проконсультированы лично.

Всего удалось понаблюдать за 76 (52%) пациентами, 15 (19,7%) мужчинами и 61 (80,3%) женщиной. Минимальное время наблюдения составило 6 мес, максимальное — 6 лет (72 мес), средняя продолжительность наблюдения — 39 мес (3 года 3 мес). Средний возраст больных на момент включения в исследование (стационарный период) составил $61,7 \pm 12,3$ года.

В стационаре по результатам обследования у 59 (78%) из 76 пациентов диагностирована АГ, у 17 (22%) — ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия), СД отмечали у 10 (13%) пациентов. ХСН, преимущественно с сохраненной систолической функцией, верифицирована у 38 (50%) больных, клапанные пороки сердца ревматического или дегенеративного генеза — у 14 (18%), у 23 (30%) пациентов диагностировано сочетание АГ и ИБС, у 18 (24%) — АГ и ХСН, у 16 (21%) отмечали АГ с ИБС и ХСН.

Всем пациентам при выписке были даны рекомендации по модификации образа жизни, антитромботической, антигипертензивной и гиполипидемической терапии (статины). При наличии показаний рекомендовалось проведение хирургических реконструктивных вмешательств на артериях головы.

По результатам опроса больных или их родственников выяснилось, что в течение последующего постстационарного периода постоянную антигипертензивную терапию получали 45 (59%) пациентов. При этом монотерапия (1 препарат) проводилась у 21 (28%) больного, комбинированное лечение (2–3 препарата) получали 24 (32%) пациента. В составе базисной терапии иАПФ применяли у 39 (51%) больных, бета-адреноблокаторы — у 8 (11%), ди-

уретики — у 32 (42%). Целевые значения АД, определенные как оптимальные в каждом конкретном случае, достигнуты всего у 36 больных (61% от количества всех пациентов с АГ). Контроль значений АД регулярно (2 раза в день) осуществляли лишь 34 (45%) пациента.

Антитромботические препараты принимали 53 (70%) больных, из них ПАК применяли в схеме терапии у 7 лиц. Липидснижающая терапия статинами осуществлялась только у 21 (28%) больного (рисунок).

Несмотря на строгий запрет и неоднократные беседы о вреде курения, 26% пациентов продолжали активное табакокурение, полностью отказаться от этой привычки удалось только 16% респондентов.

За время наблюдения церебральные осложнения перенесли 13 (17%) больных, из них у 8 (11%) развился повторный инсульт, в 2 случаях фатальный, имевший летальный исход в первые дни заболевания. Еще один пациент скончался через 6 мес после повторного инсульта. ТИА отмечались у 5 (7%) пациентов. Кардиальные события в виде острого коронарного синдрома, расцененного как нестабильная стенокардия, зарегистрированы у 2 опрошиваемых больных. В течение первого года после инсульта 3 (4%) больным выполнена каротидная эндартерэктомия.

За период наблюдения умерли 6 (8%) пациентов, из них 3 — в результате повторного инсульта, 1 — от онкологического заболевания, еще 2 летальных исхода, наиболее вероятно, могут быть классифицированы как внезапная сердечная смерть.

Дополнительно было проведено сравнение данных нашего наблюдения с результатами анализа российской популяции регистра REACH [31], включившего 999 пациентов с проявлениями атеротромбоза и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, ЦВЗ, атеросклероз периферических артерий). По итогам регистра сообщается о недостаточном применении необходимых лекарственных препаратов. В частности, от 15 до 18% пациентов с множественными факторами риска не принимают антитромботическую терапию, а от 24 до 43% (в зависимости от клинических проявлений атеротромбоза) больных не получают статины. Приверженность к лечению в нашей выборке пациентов оказалась еще меньшей: антитромботические препараты не принимали 41%, а статины — 72% респондентов.

В последние годы в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний обязательным является использование рекомендаций, базирующихся на данных доказательной медицины, однако в реальной жизни лишь небольшая часть пациентов, перенесших ишемический инсульт, лечится адекватно в соответствии с указанными рекомендациями. При выписке из стационара все наши пациенты получили инструкции по медикаментозному лечению и модификации образа жизни. Тем не менее, со временем кто-то отказывался от статинов и антитромботических препаратов, не понимая в должной мере необходимости их постоянного приема; для кого-то терялась значимость их применения ввиду

отсутствия сиюминутного эффекта; наконец, ряд больных посчитали более целесообразным и приемлемым ограничиться курсовым приемом препаратов метаболического либо антиоксидантного действия. Четверть пациентов продолжали курить, мотивируя психологическим стрессом невозможность (а вернее, нежелание) отказаться от этой привычки.

В связи с этим основным направлением предупреждения сердечно-сосудистых событий в постинсультный период является более строгое долгосрочное соблюдение рекомендаций, что должно поддерживаться и контролироваться амбулаторным звеном здравоохранения. Так, доказано, что активная стратегия с применением антитромботических, антигипертензивных и гиполипидемических препаратов в сочетании с рациональной диетой и физической активностью может предотвратить более половины всех повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ЦВЗ, сведя их к минимуму [32]. Несомненно, важным инструментом является целенаправленная акцентуация пациентов и их близких родственников на необходимости постоянного (бессрочного) приема препаратов, улучшающих прогноз и увеличивающих продолжительность жизни. Вероятно, для этого могут быть полезны образовательные программы, специальные амбулаторные вызовы/визиты, во время которых следует повышать мотивацию больных к соблюдению всех должных рекомендаций.

Литература

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. — М.: МЕДпресс-информ, 2008.
2. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. — М.: ПАГРИ, 2002.
3. Saposnik G., Goodman S.G., Leiter L.A. et al. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? // *Stroke*. — 2009; 40: 1417–1424.
4. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. — СПб.: Политехника, 1998.
5. Рябова В.С. Отдаленные последствия мозгового инсульта (по материалам регистра) // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 1986; 4: 532–536.
6. Chimowitz M.I., Weiss D.G., Cohen S.L. et al. Cardiac prognosis of patients with carotid stenosis and no history of coronary artery disease // *Stroke*. — 1994; 25: 759–765.
7. Aronow W.S., Ahn C., Schoenfeld M.R. et al. Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients > 61 years of age with extracranial internal or common carotid arterial disease with and without previous myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 1993; 71: 115–117.
8. Wilterdink J.L., Furie K.L., Easton D. Cardiac evaluation of stroke patients // *Neurology*. — 1998; 51 (Suppl. 3): S23–S26.
9. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008 // *Cerebrovasc. Dis.* — 2008; 25: 457–507.
10. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack // *Stroke*. — 2006; 37: 577–617.
11. Shinton R., Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke // *BMJ*. — 1989; 298: 789–794.
12. Lightwood J.M., Glantz S.A. Short-term economic and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke // *Circulation*. — 1997; 96: 1089–1096.
13. Hillborn M., Numminen H., Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke // *Stroke*. — 1999; 30: 2307–2312.
14. Djousse L., Ellison R.C., Beiser A. et al. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: the Framingham study // *Stroke*. — 2002; 33: 907–912.
15. Anderson J.W., Konz E.C. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions // *Obes. Res.* — 2001; 9 (Suppl. 4): 326S–334S.
16. Lee I.M., Hennekens C.Y., Berger K. et al. Exercise and risk of stroke in mail physicians // *Stroke*. — 1999; 30: 1–6.
17. Hu F.B., Stampfer M.J., Colditz G.A. et al. Physical activity and risk of stroke in women // *JAMA*. — 2000; 283: 2961–2967.
18. Kokkinos P.F., Narayan P., Collier J.A. et al. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men severe hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1995; 333: 1462–1467.
19. Kohrt W.M., Kirwan J.P., Staten M.A. et al. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity // *Diabetes*. — 1993; 42: 273–281.
20. Petty G.W., Broun R.D., Whisnant J.P. et al. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989 // *Neurology*. — 1998; 50: 208–216.
21. American Diabetes Association. ADA clinical practice recommendations // *Diabetes Care*. — 2004; 27: S1–S143.
22. Bousser M.-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009; 27 (Suppl. 3): 12–19.
23. Rashid R., Leonardi-Bee J., Bath Ph. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review // *Stroke*. — 2003; 34: 2741–2749.
24. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. — 2001; 358: 1033–1041.
25. Carter A.B. Hypotensive therapy in stroke survivors // *Lancet*. — 1970; 295: 485–489.
26. Schrader J.S., Luder S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke*. — 2005; 36: 1218–1226.
27. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. — М.: Медиаграфикс, 2006.
28. The SPARCL Investigators. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med.* — 2006; 355: 549–559.
29. Amarenco P., Goldstein L.B., Szarek M. et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial // *Stroke*. — 2007; 38: 3198–3204.
30. Rothwell P.M., Howard S.C., Spence J.D. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease // *Stroke*. — 2003; 34: 2583–2592.
31. Панченко Е.П., по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) // *Кардиология*. — 2009; 10: 9–15.
32. Hackman D.G., Spence J.D. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke. A quantitative modeling study // *Stroke*. — 2007; 38: 1881–1885.

Статья печатается в сокращении.

Впервые опубликована в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», 2010, № 1: 24–29.



Фактори ризику серцево-судинних захворювань: куріння

Незважаючи на безперервне удосконалення методів діагностики і лікування хворих кардіологічного профілю, хвороби системи кровообігу залишаються найактуальнішою проблемою охорони здоров'я більшості країн світу. Стабільно високий рівень серцево-судинної захворюваності та смертності зумовлений двома основними факторами: старінням населення як в економічно розвинутих, так і в країнах, що розвиваються, та нездоровим способом життя й виникненням унаслідок цього біологічних факторів ризику, зростанням їх частоти і рівнів.

У наш час серцево-судинні захворювання (ССЗ) є причиною близько 30% смертей у країнах Європи [9]. В Україні смертність від хвороб системи кровообігу залишається однією з найвищих серед європейських країн, становлячи в 2010 р. 1015,9 на 100 тис. населення або 66,6% в структурі загальної смертності. Тому середня очікувана тривалість життя в нашій країні майже на 11 років менша, ніж в Європейському Союзі, і на 8 років менша, ніж, наприклад, у Польщі. На фоні європейських показників особливо трагічною є висока смертність (надсмертність) чоловіків в Україні, пов'язана як з умовами праці переважно в галузях з високим ризиком травм і втрати здоров'я (металургійна, хімічна промисловість, транспорт тощо), так і зі значною поширеністю шкідливих звичок — тютюнопаління і надмірного вживання алкоголю, які підвищують і захворюваність, і травматизм [4].

Значення тютюнопаління як фактора ризику ССЗ і передчасної смерті доведено численними дослідженнями і є загальноновизнаним фактом. За даними Фремінгемського дослідження, тютюнопаління вдвічі підвищує ризик розвитку стенокардії та інфаркту міокарда (ІМ) і майже в 5 разів — виникнення раптової смерті [15]. Встановлено, що близько третини випадків смерті від ішемічної хвороби серця (ІХС) пов'язано з тютюнопалінням [24].

Ретроспективне вивчення понад 15 тис. випадків ІМ в 52 країнах довело, що у курців ризик виникнення цього захворювання втричі вищий порівняно з тими, хто ніколи не кував, а за даними 13-річного проспективного дослідження, частота ІМ у курців чоловічої статі майже в 4 рази вища, ніж у однолітків, які не курять [12].

Розміри інфаркту в курців значно більші, у них частіше виникають такі ускладнення, як серцева недостатність та порушення ритму серця, а при продовженні тютюнопаління після перенесеного ІМ у кожного п'ятого виникає повторний інфаркт і ризик раптової смерті підвищується в 2,5 рази [16]. Метааналіз даних майже 6 тис. хворих свідчить, що відмова від тютюнопаління після ІМ, даючи змогу вдвічі знизити ризик смерті, може застосовуватися як ефективний захід профілактики повторного інфаркту і раптової смерті [22].

Тютюнопаління — фактор ризику розвитку атеросклеротичної аневризми аорти. У курців ця патологія виникає у 8 разів частіше, ніж у тих, хто не курить [8]. Тривалий хронічний вплив компонентів тютюнового диму у 16 разів підвищує ризик розвитку ендартеріїту нижніх кінцівок [17].

Не менш переконливі докази зв'язку тютюнопаління і мозкового інсульту (МІ), причому несприятливий вплив тютюнопаління на ризик виникнення останнього не залежить від віку, статі та регіону проживання [11]. У жінок, які курять і застосовують оральні контрацептивні засоби, ризик розвитку МІ в 20 разів вищий порівняно з тими, які не курять.

Загальноновідомо, що до менопаузального періоду естрогени «захищають» жінок від розвитку ІХС, але викурювання однієї сигарети нівелює їх сприятливу дію навіть у тих фазах менструального циклу, коли концентрація естрогенів максимальна [10]. Таким чином, жінки, які курять, самі руйнують свій захист, і проблеми серця та судин виникають у них частіше і раніше, ніж у одноліток, які не курять. Результати канадських дослідників свідчать, що 62% раптово



померлих від ІХС жінок — завзяті курці в минулому, причому їх середній вік смерті був на 19 років меншим порівняно з таким у тих, хто не кував [20]. За даними Фремінгемського дослідження, майже кожний другий раптовий коронарний смертельний випадок у жінок пов'язаний з тютюнопалінням [23].

За результатами багатьох досліджень відомо, що у курців молодого віку ризик розвитку ІХС найвищий: у чоловіків фатальний ІМ реєструється у 4 рази частіше [13], а нефатальний — у 30–49 років виникає у 5 разів частіше, у 50–59 років — у 3 рази, у 60–79 років — у 2 рази частіше, ніж у однолітків, які не курять [16]. Тютюнопаління — єдиний незалежний фактор ризику ІХС в осіб віком молодше 40 років. У цьому віці завзяті курці в 10–15 разів частіше помирають від ССЗ порівняно з тими, які ніколи не курили [11].

Установлено, що ризик розвитку ССЗ прямо залежить від інтенсивності тютюнопаління. Частота випадків ІМ та МІ серед осіб, які щоденно викурюють 40 сигарет, у 4 рази вища, ніж у тих, хто викурює щодня до 10 сигарет [7]. Відносний ризик виникнення ІМ у жінок віком до 45 років підвищується від 2,5 при щоденному викурюванні 1–5 сигарет до 75 при інтенсивності тютюнопаління 40 сигарет і більше на день [23]. Не існує поняття безпечної сигарети або безпечного рівня тютюнопаління. Навіть при незначній тютюновій інтоксикації, що відповідає пасивному тютюнопалінню або викурюванню 1–2 сигарет на день, ризик ІХС підвищується [21].

У тютюновому димі міститься близько 4000 хімічних компонентів, серед яких основну пошкоджуючу дію на серцево-судинну систему чинять монооксид вуглецю, вільні радикали, глікопротеїни тощо [5]. Виділяють 4 основні механізми ураження серцево-судинної системи: гіперкоагуляція, порушення доставки кисню монооксидом вуглецю, звуження коронарних судин, негативні гемодинамічні ефекти нікотину [14]. Останній, як такий, не відіграє провідної ролі у розвитку захворювань, однак з ним пов'язане виникнення нікотинової залежності, яка підтримує споживання тютюну і перешкоджає відмові від куріння. Тютюнопаління розглядають як один з найважливіших факторів, що детермінує рівень фібриногену в плазмі крові, який у курців значно вищий порівняно з тими, хто ніколи не кував [19]. Безумовно, біологічні наслідки тютюнопаління залежать від компенсаторних можливостей серцево-судинної системи і мають індивідуальні коливання.

Куріння сигарети здійснює на організм людини негайний вплив і має довгострокові ефекти. Негайний вплив є наслідком прямої нікотин-індукованої вазоконстрикції та підвищення рівня адреналіну в крові та полягає у підвищенні частоти серцевих скорочень на 30%, артеріального тиску — на 5–10 мм рт. ст., уповільненні периферичного кровообігу, яке спричиняє зниження температури верхніх і нижніх кінцівок. Довгострокові медичні ефекти пов'язані зі смолами, які містять 43 канцерогена й коканцерогена та індукують розвиток злоякісних новоутворень, окисом

вуглецю та окисними газами, які зумовлюють розвиток серцево-судинних захворювань, подразнюючими засобами і ціаністим воднем, які спричиняють виникнення бронхіту та емфіземи.

Кумулятивним впливом хронічної тютюнової інтоксикації є зменшення очікуваної тривалості життя: наприклад, 35-річна жінка, що курить, проживе на 5 років менше, а 35-річний чоловік — на 7 років менше, ніж їх однолітки, які не курять. У середньому регулярні курці втрачають 10 років життя, переважно внаслідок ІХС та МІ. Встановлено, що той, хто відмовляється від цієї шкідливої звички до 60, 50 і 40 років, зберігає в середньому 3, 6 і 9 років життя порівняно з тими, хто продовжує курити. Особи, які відмовилися від тютюнопаління до 30 років, мають практично таку ж тривалість життя, як і ті, хто не курить [6].

Тютюнопаління дуже поширене в усьому світі: в Європейському регіоні, за даними ВООЗ, — близько 250 млн курців, а в США — 45 млн. У країнах, що розвиваються, розповсюдженість тютюнопаління серед чоловіків становить понад 65%, водночас як у країнах з розвинутою економікою (країни Західної Європи, США, Канада) частота цієї шкідливої звички вдвічі нижча. Коливання поширеності тютюнопаління серед жінок набагато більші: від 1–2% у Вірменії і Молдові до 42% у Сербії та Чорногорії [21]. У Росії курять від 60 до 65% чоловіків і від 23 до 30% жінок [2].

Україна належить до країн з високою поширеністю тютюнопаління. За результатами проведених нами епідеміологічних обстежень міського населення віком від 18 до 64 років (2090 осіб), стандартизований за віком показник поширеності куріння становить 45% серед чоловіків і 20% серед жінок. При цьому середня кількість щоденно викурюваних сигарет також є досить великою — $15,9 \pm 0,4$ сигарет/день у чоловіків, жінки викурюють вдвічі менше ($8,1 \pm 0,4$ сигарет/день).

Найвища частота тютюнопаління реєструється серед людей молодого віку (18–24 роки) — 59% серед чоловіків і 38% серед жінок. З віком незалежно від статі поширеність цієї шкідливої звички істотно зменшується (в 2 рази серед чоловіків і в 6 разів серед жінок) переважно внаслідок погіршення стану здоров'я та виникнення захворювань (рис. 1). Збільшення зі стажем тютюнопаління його токсичних проявів у вигляді порушень функцій організму і скарг на здоров'я — найбільш впливові фактори щодо відмови від нього.

Незважаючи на поступове зменшення кількості курців з віком, інтенсивність тютюнопаління підвищується, досягаючи максимальних значень у віковій групі 45–54 роки як у чоловіків, так і у жінок (рис. 2).

Результати 30-річного моніторингу епідеміологічної ситуації свідчать, що серед чоловіків поширеність тютюнопаління зменшилася від 50 до 45% ($p > 0,05$), причому в усіх вікових групах на 3–7%. При цьому середня кількість викурюваних

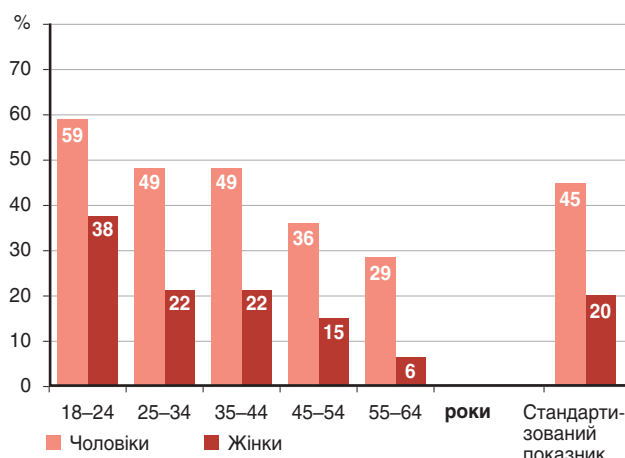


Рис. 1. Поширеність тютюнопаління у міській популяції (%)

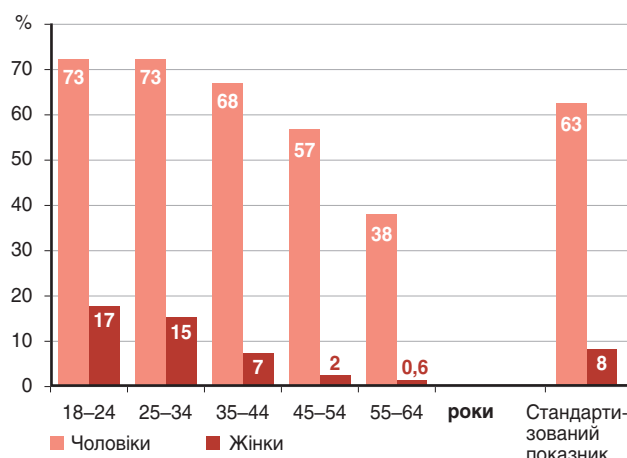


Рис. 3. Поширеність тютюнопаління у сільській популяції (%)

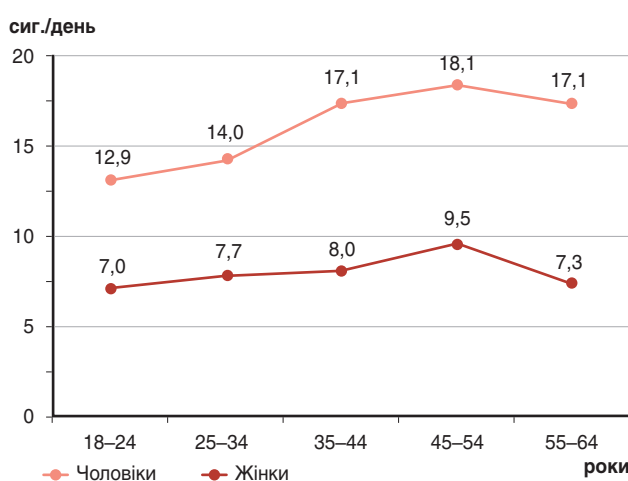


Рис. 2. Вікова інтенсивність тютюнопаління у міській популяції

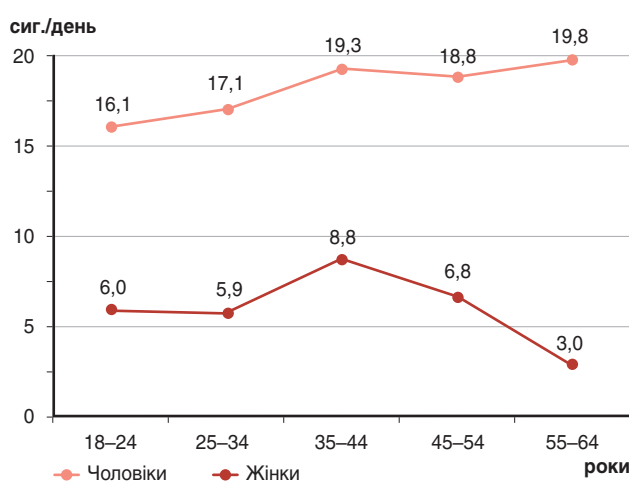


Рис. 4. Вікова інтенсивність тютюнопаління у сільській популяції

щодня сигарет збільшилася від $13,4 \pm 1,7$ до $15,9 \pm 0,4$ сигарет/день ($p > 0,05$). Серед жінок протягом цього періоду спостереження поширеність тютюнопаління підвищилася від 7 до 20% ($p < 0,01$). Поширеність цієї шкідливої звички реєструється в усіх вікових групах, але найбільше — серед жінок молодого віку. Так, у віковій групі 18–24 роки частота тютюнопаління підвищилася в 4 рази (від 9 до 38%). Інтенсивність тютюнопаління у жінок залишилася незмінною, коливаючись від $8,4 \pm 0,5$ до $8,1 \pm 0,4$ сигарет/день.

У сільській популяції (обстежено 2175 осіб віком від 18 до 64 років) стандартизований за віком показник поширеності тютюнопаління становить 63% серед чоловіків і 8% серед жінок. Значна поширеність тютюнопаління серед сільських жителів чоловічої статі поєднується з високою його інтенсивністю — $18,1 \pm 0,3$ сигарет/день; у жінок середня кількість щоденно викурюваних сигарет майже втричі менша ($6,7 \pm 0,5$ сигарет/день).

У молодому віці (18–34 роки) курять 73% чоловіків і 16% жінок, які проживають у сільській місцевості. З віком серед чоловіків поширеність цієї шкідливої звички істотно знижується: від 73% у 18–24 роки до 38% у 55–64 роки. Серед жінок найвища поширеність тютюнопаління (17%) також визнача-

ється у віковій групі 18–24 роки, а в подальшому частота його знижується до 0,6% (рис. 3).

Незважаючи на поступове зменшення кількості курців з віком, інтенсивність тютюнопаління, як і в міській популяції, підвищується, досягаючи максимальних значень у жителів сільської місцевості обох статей на 10 років раніше, ніж у міських жителів — у віковій групі 35–44 роки (рис. 4).

За даними 20-річного моніторингу епідеміологічної ситуації серед чоловіків, які мешкають у сільській місцевості, поширеність тютюнопаління залишається стабільно високою, коливаючись від 61 до 63%. При цьому дещо збільшилася середня кількість щоденно викурюваних сигарет: від $16,9 \pm 0,8$ до $18,1 \pm 0,3$ сигарет/день ($p > 0,05$). Серед жінок протягом періоду спостереження поширеність тютюнопаління підвищилася в 16 разів (від 0,5 до 8%), причому поширення цього явища реєструється в усіх вікових групах, крім останньої (55–64 роки). Найбільший приріст частоти тютюнопаління відзначається у жінок молодого віку: у віковій групі 18–24 років — від 0,4 до 17%, у 25–34 роки — від 0,5 до 15%, у 35–44 роки — від 0,6 до 7%.

Таким чином, поширеність тютюнопаління серед жителів сільської місцевості чоловічої статі значно вища, ніж серед жителів міської місцевості

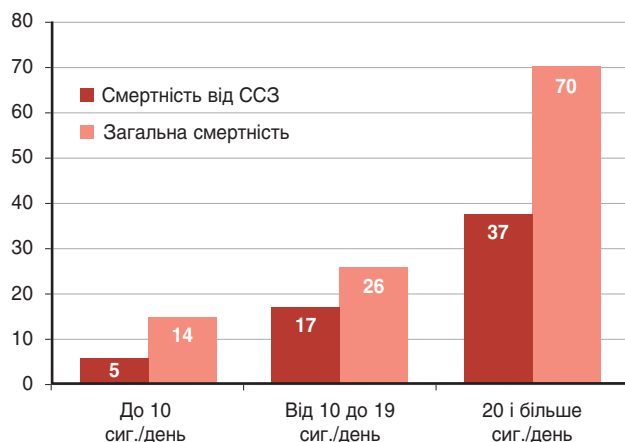


Рис. 5. Смертність чоловіків залежно від інтенсивності тютюнопаління (на 1000 чоловіко-років спостереження)

(63 і 45%). Інтенсивність тютюнопаління також вища серед сільських жителів: середня кількість щоденно викурюваних чоловіками сигарет становить $18,1 \pm 0,3$ проти $15,9 \pm 0,4$ сигарет/день. Серед жінок ситуація протилежна: поширеність цієї шкідливої звички та інтенсивність тютюнопаління в міській популяції вищі, ніж у сільській, але за результатами наших досліджень серед міських жителів жіночої статі протягом 30 років частота тютюнопаління підвищилася майже в 3 рази (від 7 до 20%), а серед сільських жителів протягом 20 років — у 16 разів (від 0,5 до 8%).

Незважаючи на невеликий порівняно з іншими показник поширеності тютюнопаління в жіночій популяції, ця проблема в Україні набуває своєї актуальності внаслідок, по-перше, швидкого підвищення поширеності цієї шкідливої звички, по-друге, внаслідок її значення у виникненні ССЗ. Встановлено, що істотним при розвитку ІХС у жінок віком до 55 років є такий фактор, як тютюнопаління, поєднаний з гіперглікемією, ліпідними порушеннями, гінекологічними захворюваннями та хворобами щитоподібної залози [1].

Найвища частота тютюнопаління реєструється серед чоловіків віком 18–24 роки (59% у міській і 73% у сільській місцевості). Розрахунки показують, що із цієї когорти чоловіків молодого віку кожний четвертий помере передчасно внаслідок хвороб, пов'язаних з цією шкідливою звичкою.

За результатами проведеного нами 20-річного проспективного спостереження тютюнопаління серед факторів, які найбільше впливають на смертність населення України, поступається лише артеріальній гіпертензії [3]. Кількість померлих від ССЗ курців в 2,6 раза перевищує кількість померлих від онкологічних захворювань і в 3 рази — кількість померлих від інших хвороб.

На рівень смертності населення впливає не лише наявність тютюнопаління, а і його інтенсивність. Так, серед чоловіків, які щоденно викурюють 20 сигарет і більше, смертність від ССЗ у 7 разів вища, а від усіх причин — майже в 5 разів вища порівняно з тими, хто викурює менше 10 сигарет/день

(рис. 5). За результатами проведеного нами проспективного дослідження через 20 років спостереження у групі чоловіків з високою інтенсивністю тютюнопаління (≥ 20 сигарет/день) не вижив жодний; у групі курців з інтенсивністю від 10 до 19 сигарет/день вижило 60% осіб, а з інтенсивністю до 10 сигарет/день — 76% осіб. Порівняльний аналіз смертності курців залежно від стажу тютюнопаління свідчить, що при його тривалості до 20 років смертність від усіх причин в 2,5 раза вища, а при стажі 30 років і більше — в 4,6 раза, ніж серед тих, хто ніколи не курив [3].

Тютюнопаління — незалежний фактор ризику, але його негативна дія підвищується у 5–8 разів при поєднанні з іншими факторами ризику — артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, ожирінням та гіподинамією [12]. Встановлено, що низький життєвий рівень, соціальна незахищеність і безробіття сприяють курінню [25]. Щодо освітнього рівня з його зростанням у чоловіків поширеність куріння знижується, а у жінок підвищується [2, 18].

Усі форми споживання тютюну, включаючи куріння сигарет, сигар, трубок, вживання жувального або нюхального тютюну, а також вплив продуктів його згоряння на тих, хто не курить (пасивне тютюнопаління), значно підвищують захворюваність і передчасну смертність від принаймні 20 різних хвороб. За оцінкою експертів ВООЗ від захворювань, пов'язаних з тютюнопалінням, щорічно помирає 4 млн людей у світі. Якщо ситуацію з тютюнопалінням не змінити, в 2025 р. щорічні втрати будуть становити вже 10 млн осіб.

В Україні на сьогодні нараховується понад 9 млн активних курців, які становлять третину всього працездатного населення країни. Істотно поліпшити здоров'я цієї величезної кількості людей можливо без залучення значних матеріальних витрат, впливаючи лише на один фактор — тютюнопаління.

Більшість (65%) курців дорослого віку хотіли б позбавитися цієї звички і намагалися зробити це не один раз. Розвиток залежності від нікотину — одна із головних перешкод у цьому. Відмова від тютюнопаління клінічно проявляється синдромом відміни, ознаками якого є неспокій, розлади сну, роздратованість, депресія, нетерпимість, труднощі концентрації, непосидючість, голод, шлунково-кишкові проблеми, головний біль.

Для визначення ступеня ніотинової залежності курця використовують тест Фагерстрема. Для швидкої перевірки залежності слід поставити пацієнту лише три наступних питання:

1. Чи викурюєте Ви понад 20 сигарет щодня?
2. Чи курите Ви протягом перших 30 хв після пробудження?
3. Чи відчували Ви сильний потяг до тютюнопаління або симптоми відміни під час попередньої спроби кинути курити?

Позитивна відповідь на ці 3 питання дає змогу діагностувати високий ступінь ніотинової залежності



і свідчить про необхідність використання лікарських засобів.

У наш час існують ефективні методи лікування тютюнозалежності, які надають реальну можливість поліпшити якість життя пацієнтів. Препарати нікотин-замісної терапії, підтримуючи базальний рівень нікотину в крові і зменшуючи тяжкість проявів синдрому відміни, дають можливість спрямувати сили курця на подолання психологічної залежності і таким чином підвищують імовірність відмови від тютюнопаління. Ці засоби не утворюють характерних для тютюнопаління високих концентрацій нікотину в крові, загальна доза якого коливається від третини до половини тієї, що надходить з сигаретою. В Україні зареєстрована жувальна гумка Нікоретте по 2 і 4 мг, середня добова доза якої становить 10–15 шт. протягом 2–12 тиж.

Серед сучасних лікарських засобів терапії тютюнопаління слід відзначити оригінальний рослинний препарат Табекс, який містить натуральний екстракт рокитника — цитизин. Табекс не містить нікотину, не сприяє збільшенню маси тіла, ефективно звільняє від нікотинової залежності. Відмова від тютюнопаління серед тих, хто приймає Табекс, коливається від 55 до 72%. Відзначається поліпшення загального стану пацієнтів унаслідок припинення хронічної інтоксикації нікотиним. Курс лікування Табексом триває 25 днів, однак з 5-го дня прийому пацієнти вже не курять. У випадку негативного результату після 1-го курсу необхідно повторити його через 4–5 міс.

Ефективна відмова від тютюнопаління потребує змін у поведінці. Тютюнопаління здебільшого пов'язане з впливом різних факторів: стрес, керування автомобілем, вживання алкогольних напоїв, спілкування. Необхідно визначити ці фактори і, по можливості, уникати ситуацій, які підвищують ризик рецидиву тютюнопаління. Слід пам'ятати, що:

- навіть одна затяжка провокуватиме подальше тютюнопаління й ускладнить його припинення;
- алкогольні напої спричиняють виникнення рецидиву, тому слід обмежувати їх вживання в період відмови від тютюнопаління;
- наявність інших курців у домі перешкоджає припиненню тютюнопаління; бажано, щоб члени сім'ї, які курять, разом з пацієнтом відмовилися від тютюнопаління або не курили в його присутності.

Незважаючи на значну роль спеціалізованих установ, досвід країн, які ефективно проводять боротьбу з тютюнопалінням, доводить, що основний внесок у відмову від тютюнопаління належить медичним працівникам первинних структур охорони здоров'я. Лікарі, фельдшери, медичні сестри, постійно спілкуючись з пацієнтами, можуть допомогти їм.

Установи первинної медико-санітарної допомоги — оптимальне місце для виявлення активних курців, формування мотивації відмови від тютюнопаління і надання необхідної медичної допомоги. Поради медичних працівників, які мають авторитет, виконуються, а їх інформованість щодо здоров'я па-

цієнта і/або членів його сім'ї дає змогу персоніфікувати рекомендації щодо відмови від тютюнопаління.

Відомо, що 2% пацієнтів припиняють курити вже після першої кваліфікованої консультації. У поєднанні з призначенням препаратів, що сприяють формуванню готовності до відмови від тютюнопаління, запобігають появі або зменшують вираженість клінічних проявів синдрому відміни, питома вага курців, які відмовилися від цієї шкідливої звички, збільшується до 5–8%. Ці незначні, на перший погляд, відсотки означають, що тисячі людей не будуть курити.

Припинення тютюнопаління — не лише питання профілактики, його необхідно розглядати як одне із призначень хворому при лікуванні будь-якого захворювання та реабілітації, а медичні працівники повинні бути прикладом для пацієнтів при відмові від тютюнопаління.

Таким чином, тютюнопаління на сьогодні становить одну з найважливіших медико-соціальних проблем. Досвід багатьох країн, які досягли значних успіхів у зниженні захворюваності та смертності від хронічних неінфекційних захворювань, в тому числі і серцево-судинних, довів, що саме зниження поширеності куріння вірогідно позитивно впливає на показники здоров'я населення. Оскільки працівники первинних структур охорони здоров'я — терапевти, сімейні лікарі, фельдшери, медичні сестри — найчастіше контактують з пацієнтами, без їх активної участі у профілактиці і лікуванні тютюнопаління неможливо досягти поставленого ВООЗ для всіх країн завдання: збільшити кількість осіб, що не курять, до 80% і зменшити споживання тютюну на 50%.

Література

1. Вардугина Н.Г., Волкова Э.Г. Вклад различных факторов риска в развитие ишемической болезни сердца у женщин в возрасте до 55 лет (клинико-ангиографическое и популяционное исследование) // Рос. кардиол. журн. — 2004; 2: 34–37.
2. Камардина Т.В., Глазунов И.С., Соколова Л.А. и др. Распространенность курения среди женщин России // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2002; 1: 7–12.
3. Кваша О.О. Популяційна оцінка внеску факторів ризику серцево-судинних захворювань в смертність за даними 20-річного проспективного дослідження: автореф. дис. на здоб. наук. ступеня д-ра мед. наук. — К., 2008. — 40 с.
4. Ященко Ю.Б., Шевченко М.В., Карамзіна Л.А. та ін. Аналіз смертності чоловіків працездатного віку за причинами смерті // Матеріали конференції «Історія утворення і становлення товариства київських лікарів». — К., 2010: 173–174.
5. Bernhard D., Csordas A., Henderson B. et al. Cigarette smoking metal-catalyzed protein oxidation leads to vascular endothelial cell contraction by depolymerization of microtubules // FASEB J. — 2005; 19: 1096–1107.
6. Doll R., Peto R., Boreham J. et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors // Br. Med. J. — 2004; 328: 1519–1528.
7. Emberson J.R., Whicup P.H., Morris R.W. et al. Lifestyle and cardiovascular disease in middle-aged British men: the effect of adjusting for within-person variation // Eur. Heart J. — 2005; 26: 1774–1782.



8. Engström G., Borner G., Lindblad B. et al. Incidence of Fatal or Repaired Abdominal Aortic Aneurysm in Relation to Inflammation-Sensitive Plasma Proteins // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004; 24: 337–341.
9. European Cardiovascular Disease Statistics, 2000 Edition, British Heart Foundation.
10. Garcia-Fernandez R., Perez-Velasco J.G., Conception-Millan A. et al. Estrogen does not prevent endothelial dysfunction caused by cigarette smoking // *Clin. Cardiol.* — 2004; 27: 71–73.
11. Glynn R., Rosner B. Comparison of Risk Factors for the Competing Risks of Coronary Heart Disease, Stroke, and Venous Thromboembolism // *Am. J. Epidemiol.* — 2005; 162: 975–982.
12. Heidrich J., Wellmann J., Hense H.W. et al. Classical risk factors for myocardial infarction and total mortality in the community — 13-year follow-up of the MONICA Augsburg cohort study // *Die Zeitschrift die Kardiologie.* — 2003; 92: 445–454.
13. Lowel H., Doring A., Scheider A. The MONICA Augsburg surveys-basis for prospective cohort studies // *Gezundheitswesen.* — 2005; 67: 13–18.
14. Ludvig J., Miner S.B., Eisenberg M.J. Smoking cessation in patients with coronary artery disease // *Am. Heart J.* — 2005; 149: 565–572.
15. Mamum A., Peeters A., Barendregt A. The Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Smoking decreases the duration of life lived with and without cardiovascular disease: a life course analysis of the Framingham Heart Study // *Eur. Heart J.* — 2004; 25: 409–415.
16. Rea T.L., Heckbe A.R., Kaplan R.C. et al. Smoking Status and Risk for Recurrent Coronary Events after Myocardial Infarction // *Ann. Intern. Med.* — 2002; 37: 494–500.
17. Selvin E., Erlinger T.P. Prevalence of smoking and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results

from the National Health and Examination Survey, 1999–2000 // *Circulation.* — 2004; 110: 738–743.

18. Siahpush M., McNeill, Hammond D. et al. Socioeconomic and country variations in knowledge of Health risk of tobacco smoking and toxic constituents of smoke: results from the 2002 International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey // *Tobacco Control.* — 2006; 15 (Suppl. 3): 65–70.

19. Sinha S., Luben R.N., Welch A. et al. Fibrinogen and cigarette smoking in men and women in the European Prospective Investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population // *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* — 2005; 12: 144–150.

20. Thorgeirsson G., Sigvaldason H., Witteman J. Risk factors for out-of-hospital cardiac arrest: the Reykjavik Study // *Eur. Heart J.* — 2005; 26: 1499–1505.

21. Tobacco Policy in the European Union: Fact Sheet № 20 — ASH 2006. 2005. — Published online: [http://www.ash.org.uk/html/factsheets/html/fact 20.html](http://www.ash.org.uk/html/factsheets/html/fact%20.html)

22. Wilson K., Gibson N., Willian A. et al. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies // *Arch. Intern. Med.* — 2000; 160: 939–944.

23. Women and Smoking. A Report of the Surgeon General — 2001. — [http:// www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr-for women/ atag glance.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr-for%20women/ata glance.htm)

24. World Health Report 2002. Reducing Risk, Promoting Healthy Life (Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2002. Снижение риска, формирование здорового образа жизни). — Женева: ВОЗ, 2002. — 248 с.

25. Yarnell I., NeCrum S.Yu., E. et al. Education, socioeconomic and lifestyle factors, and risk of coronary heart disease: the PRIME Study // *Intern. J. Epidemiol.* — 2005; 34 (2): 268–275.

АНОНС

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

КАНДЕСАР

кандесартану цилексетил



Виразений
антигіпертензивний
ефект

Відмінний профіль безпеки
і переносимості

Органопротекторні
властивості

Препарат першого ряду
для лікування діабетичної
нефропатії у хворих
цукровим діабетом 2 типу¹

Нова стратегія в лікуванні артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності

Інструкція по медицинскому применению препарата Кандесар

Состав: 1 таблетка содержит кандесартана цилексетила 4 мг, или 8 мг, или 16 мг. Фармакотерапевтическая группа. Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Простые препараты антагонистов рецепторов ангиотензина II. Показания к применению. Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение ФВЛЖ < 40%) как дополнительная терапия к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или при непереносимости ингибиторов АПФ. Способ применения и дозы. В зависимости от степени необходимого снижения артериального давления доза препарата составляет 2–32 мг в сутки. Обычная рекомендованная начальная доза Кандесара для взрослых составляет 4–8 мг один раз в сутки, рекомендованная поддерживающая доза составляет 8–16 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. Максимальная суточная доза составляет 32 мг. Пациентам пожилого возраста, пациентам с почечной и/или печеночной недостаточностью легкой и средней степени коррекция начальной дозы не требуется. Пациентам, которые принимают мочегонные средства в больших дозах, а также пациентам со значительными нарушениями функции почек назначается начальная доза препарата 4 мг один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза Кандесара при сердечной недостаточности составляет 4 мг один раз в сутки. Повышение дозы до 32 мг один раз в сутки или до максимально переносимой дозы проводится путем ее удвоения с интервалом не меньше 2 недель. Побочное действие. Побочные эффекты в ходе клинических исследований имели умеренный и преходящий характер и были сопоставимы по частоте с группой плацебо. Клинические исследования показали, что общая частота побочных эффектов никак не связана с дозой препарата и возрастом больного. Противопоказания. Гиперчувствительность к любому ингредиенту препарата; тяжелые нарушения функции печени, почек; беременность и лактация.

Данная информация предназначена исключительно для дипломированных специалистов медицинской сферы. Рекомендуем ознакомиться с полной инструкцией к применению, которая прилагается к лекарственному средству. Внимание! Имеются противопоказания.

1. Рекомендации 2007г. по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского кардиологического общества (ESC)

Передозировка.

Симптомы: гипотензия, головокружение, тахикардия.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия. Гемодиализ неэффективен. Особенности применения. Пациентам, которые принимают мочегонные средства в больших дозах (возможное развитие гипотензии), а также пациентам с выраженными нарушениями функции почек назначается наименьшая эффективная начальная доза препарата. При применении кандесартана у пациентов с артериальной гипертензией и выраженной почечной недостаточностью рекомендуется периодически контролировать уровень калия и креатинина в сыворотке крови. У пациентов, которые принимают антагонисты рецепторов ангиотензина II, во время анестезии и при хирургических вмешательствах может развиться артериальная гипотензия вследствие блокады ренин-ангиотензивной системы. При назначении кандесартана, как и других вазодилаторов, пациентам с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапана следует придерживаться осторожности. Безопасность и эффективность Кандесара у детей и подростков (возраст до 18 лет) не исследовалась. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Одновременное применение кандесартана с другими антигипертензивными препаратами потенцирует гипотензивный эффект. Сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, заменителями соли, которые содержат калий, и другими средствами, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин), могут привести к развитию гиперкалиемии. При одновременном применении кандесартана с варфарином, дигоксином, пероральными контрацептивами, глибенкламидом клинически значимых взаимодействия не выявлены.

Пересмотр классики кардиологии — акцент на роли кандесартана

Блокаторы рецепторов ангиотензина II как средства кардиопротекции у пациентов повышенного риска

Было проведено несколько крупных сравнительных клинических исследований, в которых изучали влияние терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) на сердечно-сосудистую заболеваемость (ССЗ) и смертность у пациентов групп риска. В исследовании LIFE различия в частоте достижения комбинированной конечной точки были во многом обусловлены существенной разницей в частоте инсультов в обеих группах (снижение относительного риска (ОР) на 25%).

В исследовании SCOPE отмечена статистически значимая средняя разница в показателях артериального давления (АД) с учетом поправки между группами лечения: снижение на 3,2/1,6 мм рт. ст. в группе кандесартана. Хотя и не наблюдалось статистически значимого снижения риска достижения первичной конечной точки (ОР 10,9%), сообщалось о достоверном (на 27,8%; $p = 0,04$) снижении ОР нефатального инсульта и недостоверном (на 23,6%; $p = 0,056$) снижении ОР для всех инсультов в пользу кандесартана.

В клиническом исследовании VALUE показатель АД был достоверно ниже через 1 мес и 1 год терапии амлодипином (по сравнению с валсартаном: снижение на 4,0/2,1 мм рт. ст. и 1,5/1,3 мм рт. ст., соответственно).

Валсартан впоследствии изучали в исследовании LIKEI-HEART, по результатам которого частота комбинированных конечных точек составила 6,0% в группе валсартана и 9,7% в группе терапии, не включавшей БРА; при этом снижение ОР для валсартана составило 39%.

Наиболее «свежими» крупными параллельно-групповыми исследованиями, в которых изучали кардиопротекторные свойства телмисартана, являются ONTARGET и TRANSCEND.

В исследовании ONTARGET было показано, что телмисартан не менее эффективен, чем рамирил, причем не было отмечено существенных отличий в количестве пациентов, достигших первичной конечной точки.

В исследовании TRANSCEND при оценке частоты достижения вторичной комбинированной конечной точки, включавшей кардиоваскулярную смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, терапия телмисартаном была ассоциирована со снижением ОР на 13% ($p = 0,048$) по сравнению с плацебо без учета поправки.

Влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II при отдельных сердечно-сосудистых заболеваниях

В этом разделе обсуждаются данные об эффективности БРА на основании результатов исследований, включавших более специфичные популяции пациентов, в частности больных с более поздними стадиями заболевания (постинфарктные состояния, инсульт, сердечная недостаточность (СН)).

Схематическое изображение кардиоваскулярного континуума представлено на рисунке 1.

Постинсультные состояния

Данные клинических испытаний поддерживают способность БРА предотвращать инсульт у пациентов различных популяций.

В исследовании MOSES снижение частоты последующих цереброваскулярных событий отмечали

*University of Naples Federico II, Department of Cardiology, Naples, Italy.

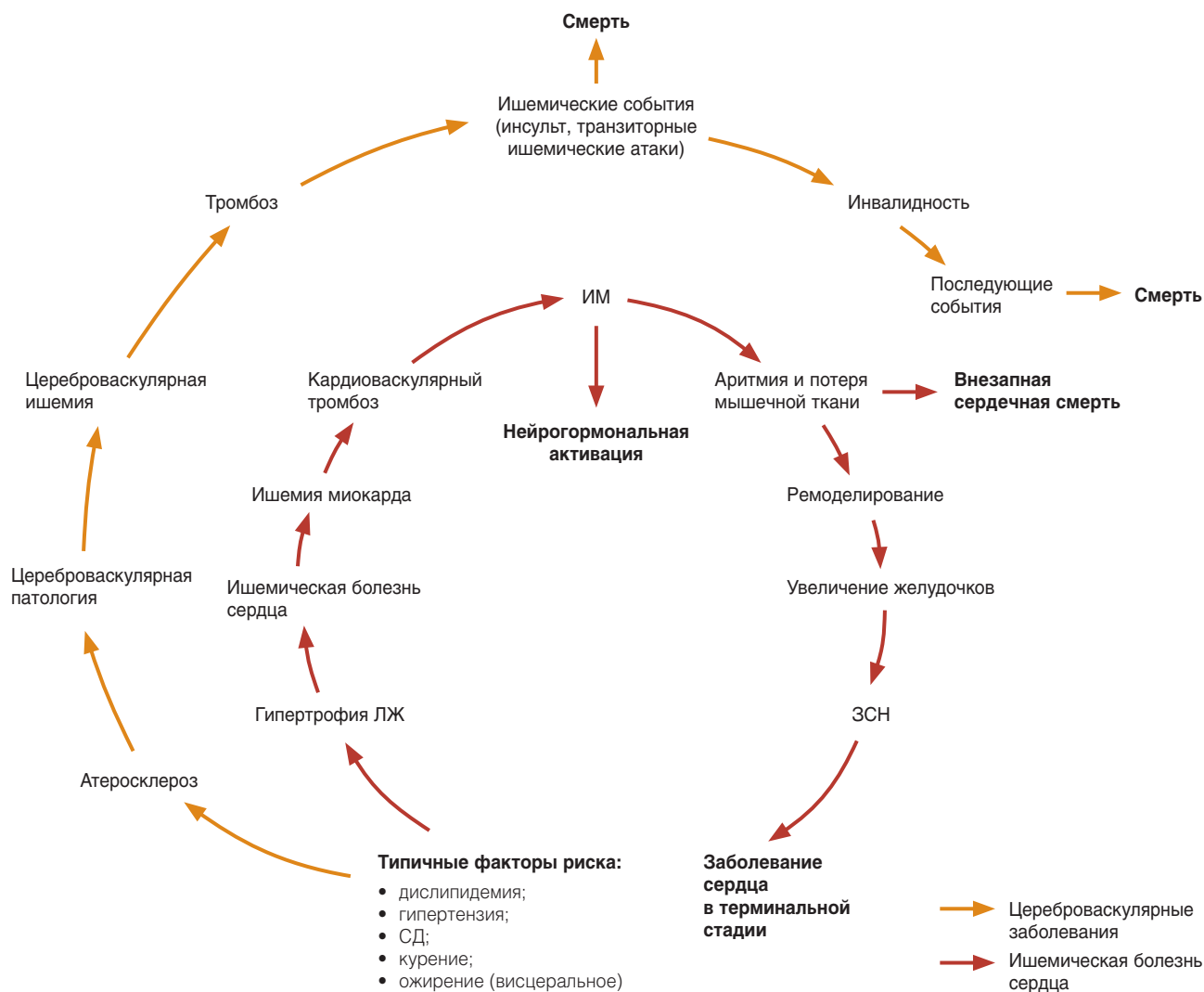


Рис. 1. Кардиоваскулярный континуум

при терапии эпросартаном ($p = 0,03$). Показатели АД в обеих группах лечения в конце испытания были одинаковыми.

В исследовании PROfESS у 8,7% пациентов группы телмисартана и 9,2% больных группы плацебо отмечался повторный инсульт (первичная конечная точка). Однако межгрупповая разница была статистически недостоверна ($p = 0,23$).

Миокардиальная ишемия и инфарктирование

В исследовании OPTIMAAL сообщалось об отсутствии статистически достоверного различия в частоте достижения первичных конечных точек между пациентами групп лечения. Однако остается неясным, обладает ли лозартан не меньшей эффективностью по сравнению с каптоприлом в этой популяции пациентов.

В исследовании VALIANT при анализе первичных конечных точек (смертность от всех причин) валсартан соответствовал а priori определенным критериям «не меньшей эффективности» по сравнению с каптоприлом. Исследователи также включили расчетный плацебо-анализ, разработанный для

оценки результатов в контексте плацебо-контролируемых данных исследования SAVE, в котором оценивали каптоприл, а также двух других аналогичных по дизайну исследований по изучению эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рамиприла и трандолаприла после перенесенного инфаркта — AIRE и TRACE. Два упомянутых режима монотерапии оказывали равноценное влияние на частоту основных сосудистых конечных точек (то есть ИМ, инсульта).

Сердечная недостаточность

Испытание ELITE II должно было подтвердить данные ELITE — клинического исследования, в котором лозартан в низкой дозе неожиданно оказался более эффективным по сравнению с каптоприлом относительно снижения смертности у пациентов с СН (вторичная конечная точка в испытании ELITE). Это клиническое исследование было разработано для того, чтобы показать преимущества одного из препаратов сравнения, но не их эквивалентность; поэтому вопрос о том, обладает ли БРА таким же защитным эффектом при СН,

как и иАПФ, остался в исследовании ELITE II нерешенным.

В испытании Val-HeFT не было отмечено значимой разницы в показателях смертности от всех причин между двумя группами лечения.

Исследовательская программа CHARM (The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) состояла из серии отдельных рандомизированных, контролируемых испытаний, разработанных для того, чтобы изучить благоприятные эффекты кандесартана в трех различных популяциях пациентов с симптомной СН: у пациентов с систолической дисфункцией (СН-СД), которые получали иАПФ (CHARM-Added, $n = 2,548$), у больных с СН-СД и непереносимостью иАПФ (CHARM-Alternative, $n = 2,028$) и у пациентов с сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ), у которых применяли или не применяли иАПФ (CHARM-Preserved, $n = 3,023$). Первичной целью в каждом из исследований была оценка влияния кандесартана на комбинированную первичную точку, включающую кардиоваскулярную смертность или госпитализацию по поводу застойной СН (ЗСН).

После среднего периода наблюдения, составившего 41 мес, в исследовании CHARM-Added 38% пациентов, принимавших кандесартан, достигли первичной конечной точки, в то время как в группе плацебо этот показатель составил 42%. Снижение ОР у больных, принимавших кандесартан, составило 15% по сравнению с плацебо ($p = 0,011$). Результаты по отдельным составляющим первичной конечной точки были также в значительной мере в пользу кандесартана; снижение ОР кардиоваскулярной смерти составило 16% ($p = 0,029$), госпитализации по поводу СН — 17% ($p = 0,014$). Это испытание поддерживает концепцию, предложенную в исследовании Val-HeFT, что добавление БРА к иАПФ позволяет обеспечить пользу у пациентов с СН и СД.

В течение 33,7-месячного среднего периода наблюдения в исследовании CHARM-Alternative снижение ОР достижения первичной комбинированной конечной точки составило 23% в пользу кандесартана ($p = 0,0004$) (рис. 2). Эти результаты, видимо, прежде всего обусловлены снижением частоты госпитализаций в связи с СН, для которых снижение ОР составило 32% ($p < 0,0001$).

В исследовании CHARM-Preserved в течение среднего периода наблюдения длительностью 36,6 мес не было отмечено существенных отличий в частоте достижения первичной конечной точки между двумя группами терапии.

В исследовании I-PRESERVE не было отмечено существенных отличий в частоте достижения первичной комбинированной конечной точки между группами пациентов, принимавших ирбесартан и плацебо.

Хотя было показано, что БРА эффективны при лечении пациентов с диагностированной СН, не доказано, что они эффективны как средства профилактики развития этого состояния.

Доля лиц, у которых наступила сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ЗСН (%)

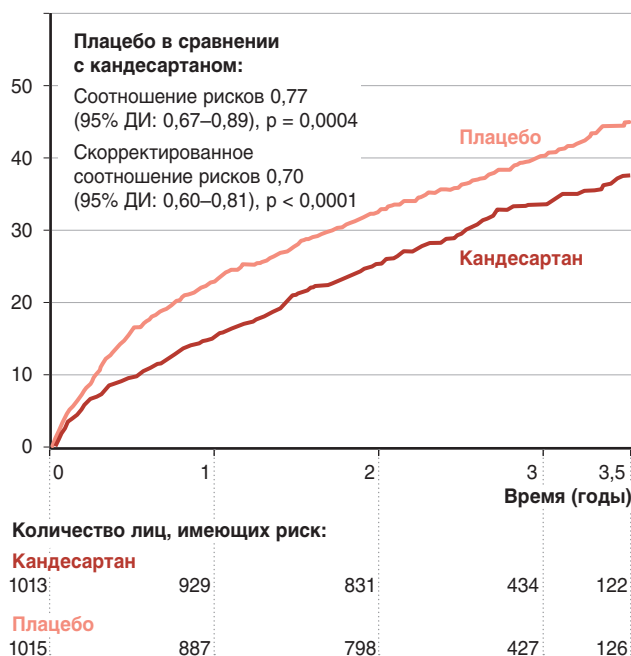


Рис. 2. Кривые кумулятивных событий Каплана — Мейера для комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность + госпитализация по поводу СН): Кандесартан в сравнении с плацебо у пациентов, которые не переносят иАПФ — исследование CHARM-alternative

Примечание: адаптировано с разрешения Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARMAlternative trial // Lancet. — 2003; 362 (9386): 772–776.

Продолжающиеся исследования блокаторов рецепторов ангиотензина II

В клинических исследованиях была четко показана эффективность БРА при лечении ССЗ и их осложнений. Кроме того, продолжают проводить испытания, изучающие пользу БРА у пациентов, у которых эффективность БРА, в частности кандесартан, остается неизвестной или недостаточно изученной (табл. 1).

Существуют более новые терапевтические подходы к супрессии ренин-ангиотензиновой системы посредством прямого ингибирования ренина. В настоящее время в рамках всесторонней программы клинических исследований ASPIRE-HIGHER изучаются эффекты прямого ингибитора ренина — алискирена — на различные кардиоваскулярные и кардиоренальные конечные точки.

Роль кандесартана: показания к его применению

Кандесартана цилексетил принимают в виде неактивной формы, которая во время абсорбции в желудочно-кишечном тракте быстро и в полной мере превращается в активный препарат — кандесартан. В исследованиях *in vitro* было показано, что кандесартан имеет наиболее высокую аффинность к

Таблица 1. Продолжающиеся исследования по изучению влияния кандесартана на основные первичные сердечно-сосудистые конечные точки в рамках сердечно-сосудистого континуума

Название исследования	Исследуемая популяция	Количество пациентов, n (приблизительно)	Первичная конечная точка(и)
CORAL	Стеноз почечных артерий	1080	Комбинированная сердечно-сосудистая и почечная конечная точка: смерть вследствие сердечно-сосудистого заболевания или болезни почек, ИМ, госпитализация по поводу ЗСН, инсульт, удвоение концентрации сывороточного креатина и потребность в проведении заместительной почечной терапии
SCAST	Острый инсульт	2500	Смерть или инвалидность через 6 мес; сочетание сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в течение первых 6 мес

рецепторам среди всех доступных блокаторов AT_1 -рецепторов, и он не смещается с рецептора при высоких концентрациях ангиотензина II. Тесное и длительное связывание кандесартана с AT_1 -рецепторами обеспечивает эффективную блокаду отрицательных сердечно-сосудистых эффектов ангиотензина II.

Кандесартан снижает максимальный ответ на ангиотензин II и может практически полностью нивелировать ответ; эту реакцию ингибирования нельзя превзойти высокими концентрациями ангиотензина II, и поэтому этот процесс обозначают как непреодолимое («*insurmountable*») ингибирование. Последнее связано с медленной диссоциацией комплекса «рецептор — антагонист». В других исследованиях обратное развитие ингибирующего эффекта кандесартана в культуре клеток яичника китайского хомячка (СНО) было более медленным по сравнению с воздействием ирбесартана или EXP-31748, и в то же время ингибирование лозартаном оказалось практически мгновенно обратимым, что свидетельствует о том, что непреодолимый антагонизм сопряжен с пролонгированным связыванием антагониста с рецептором.

Мощная блокада AT_1 -рецепторов, вызванная кандесартаном и EXP-3174, видимо, связана с наличием двух отрицательно заряженных групп — карбоксильной группы и тетразоловой частицы: менее мощные предшественники этих молекул — кандесартана цилексетил и лозартан взаимодействуют лишь с одной из них (тетразоловая частица). Другие мощные ингибиторы AT_1 -рецепторов также являются двуокислотными молекулами. Эксперименты с аналогами кандесартана свидетельствуют о том, что надлежащее расположение карбоксильных групп является обязательной предпосылкой длительного связывания, а значит — и непреодолимого антагонизма.

Переносимость

Долгосрочную эффективность и переносимость кандесартана цилексетила оценивали в двух открытых проспективных многоцентровых исследованиях у пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ). Препарат хорошо переносился и был лишен клинически значимых

биохимических, гематологических и кардиальных побочных эффектов. Лишь 12% побочных реакций расценили как причинно связанные с препаратом, и только 5% больных прекратили лечение в связи с побочными эффектами. Наиболее частые побочные эффекты были типичны для пациентов с гипертензией в целом. Большинство побочных эффектов развиваются в течение первых 3 мес терапии, и их частота постоянно снижается со временем. Переносимость не связана с полом, возрастом или дозой. Эти результаты свидетельствуют о том, что кандесартана цилексетил сохраняет свою антигипертензивную активность и переносимость в течение длительного времени применения.

Кандесартан не ингибирует АПФ (также известный как киназа II) — фермент, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и деактивирует брадикинин; он также не связывается и не блокирует другие гормональные рецепторы или ионные каналы, которые имеют значение в регуляции кардиоваскулярной системы. В связи с этим частота побочных эффектов, в частности кашля, связанного с применением иАПФ, ниже.

Показания к клиническому применению

В настоящее время кандесартан разрешен как средство, применяемое при лечении гипертензии и СН со сниженной вентрикулярной функцией. Однако кандесартан, видимо, имеет значительные преимущества при лечении болезни почек и диабетической ретинопатии.

Гипертензия

Терапия кандесартаном приводит к дозозависимому снижению АД. Снижается системное периферическое сопротивление, а такие показатели, как частота сердечных сокращений, ударный объем и сердечный выброс, существенно не изменяются. Во время проведения клинических исследований не наблюдали эффекта гипотензии от применения первой дозы.

Большая часть антигипертензивных эффектов развивается в течение 2 нед после назначения начальной дозы, а полный эффект наблюдается к 4-й неделе. На фоне приема 1 раз в сутки АД поддерживалось в течение 24 ч. Как средство монотерапии кандесартана цилексетил в дозе 8 мг



1 раз в сутки является столь же эффективным препаратом, как и эналаприл в дозе 10–20 мг, амлодипин в дозе 5 мг или гидрохлоротиазид в дозе 25 мг; кроме того, кандесартана цилексетил в дозе 16 мг более эффективен, чем лозартан в дозе 50 мг.

Результаты ряда прямых клинических сравнений различных БРА свидетельствуют о том, что кандесартана цилексетил и ирбесартан более эффективны, чем лозартан. Данные амбулаторных измерений АД прояснили относительную длительность антигипертензивного эффекта блокаторов ангиотензина I. В частности, в исследованиях, в которых имитировали частые явления — пропущенные или принятые позже дозы, было показано, что антигипертензивный эффект кандесартана цилексетила распространяется за пределы 24-часового интервала, в то время как эффект лозартана резко снижается после этого времени.

Кандесартан обладает еще более выраженным гипотензивным эффектом, если применяется сочетанно с гидрохлоротиазидом (КС + ГХТ). КС + ГХТ и амлодипин оказались одинаково эффективными при снижении АД у пациентов с гипертензией, которую не удается контролировать монотерапией, однако комбинация лучше переносилась. Через 8 нед лечения по обеим схемам среднее АД снижалось на одинаковые величины: среднее систолическое АД (САД)/диастолическое АД (ДАД) в положении сидя — 15,4/11,9 мм рт. ст. для КС + ГХТ и 15,7/12,0 мм рт. ст. для амлодипина. Контроля АД удалось достичь у 84,2% пациентов, получавших КС + ГХТ, и у 84,5% больных, получавших амлодипин. Шесть пациентов (5,9%), получавших КС + ГХТ, и 18 (17,6%) больных, получавших амлодипин, прекратили терапию: в частности 1 (1%) и 12 (11,8%) соответственно ввиду побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями были периферические отеки, которые отмечались у 2 пациентов, принимавших комбинацию препаратов, и у 19 больных, принимавших амлодипин. В других исследованиях эффективность комбинации КС + ГХТ при лечении тяжелой гипертензии была подтверждена.

Переносимость кандесартана одинакова у женщин и мужчин, а также у пациентов в возрасте старше и младше 65 лет. Кандесартан эффективно снижает АД вне зависимости от расовой принадлежности пациента, однако эффект несколько менее выражен у лиц негроидной расы (как правило, это популяции с низким уровнем ренина) по сравнению с людьми европеоидной расы.

Конечные точки в исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией

Хотя данные относительно антигипертензивной эффективности кандесартана выглядят весьма впечатляюще, имеется мало доказательных исследований, в которых были четкие соответ-

ствующие конечные точки. В двойном слепом исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) приняло участие 4964 пациента в возрасте 70–89 лет. Больных случайным образом распределили на группы с тем, чтобы принимать кандесартан или плацебо и открыто — диуретик (в основном тиазидный) при необходимости с целью контроля АД. Примерно у 35% пациентов отмечали изолированную систолическую гипертензию. В группе кандесартана АД снизилось на 21,7/10,8 мм рт. ст. по сравнению с 18,5/9,2 мм рт. ст. в контрольной группе. Терапия кандесартаном была ассоциирована с недостоверным (на 10,9%) снижением ОР достижения первичной комбинированной конечной точки (242 и 268 событий в обеих группах соответственно), включавшей кардиоваскулярную смерть, нефатальный инсульт и нефатальный ИМ. В группе кандесартана отмечено достоверное снижение частоты нефатального инсульта (27,8%; $p = 0,04$) и всех видов инсультов (23,6%; $p = 0,056$), но не инфарктов и сердечно-сосудистых смертей. Количество пациентов, у которых развилась деменция или существенное когнитивное снижение, не отличалось между группами. При подгрупповом анализе снижение ОР у пациентов с изолированной систолической гипертензией, которые получали кандесартан, составило 42% ($p = 0,049$), несмотря на одинаковый контроль АД (отличие между группами лечения — 2/1 мм рт. ст.).

Исследование ACCESS (The Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors) представляло собой многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание, разработанное для того, чтобы оценить безопасность умеренного снижения АД кандесартаном цилексетилом в рамках раннего лечения инсульта. В него было включено 500 пациентов. Исследование было преждевременно остановлено вследствие дисбаланса конечных точек. Несмотря на это было отмечено, что при отсутствии снижения АД терапия кандесартаном в течение 7 дней, начатая в течение 24 ч от момента появления моторного дефицита, связанного с инсультом, приводила к снижению кумулятивного показателя смертности через 12 мес (7,2% для плацебо и 2,9% для кандесартана соответственно) и частоты сосудистых событий (18,7 и 9,8% соответственно). Демографические данные, факторы сердечно-сосудистого риска и АД при поступлении в начале исследования и в течение всего периода исследования существенно не отличались между группами; то же самое касалось и отличий в приеме сопутствующих препаратов и частоте и типе побочных реакций. Авторы пришли к выводу, что ранняя терапия кандесартаном в низкой дозе при остром инсульте является безопасной и может обеспечить терапевтическую пользу. Снижение АД определенно полезно в рамках вторичной профилактики, и кандесартан в этом смысле является безопасным и эффективным вариантом.

Эти данные не нашли подтверждения в недавно опубликованном и более крупном исследовании PROfESS — клиническом испытании, в котором изучали другой БРА (телмисартан) при лечении острого инсульта.

Доказательства дополнительной пользы от применения БРА у пациентов с недавно перенесенным инсультом в настоящее время неубедительны и поэтому в дальнейшем требуется проведение более крупных исследований по применению терапии БРА в течение первых 24 ч после появления моторного дефицита, связанного с инсультом.

Предгипертензия

Предгипертензия является очень распространенным состоянием, которое отмечается у 30% взрослых. Считается, что механизм повышенного риска развития кардиоваскулярных событий у лиц с предгипертензией аналогичен таковому для лиц с гипертензией. В 7-м отчете Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению повышенного артериального давления подчеркивается важность поведенческих мер (изменение образа жизни), прежде всего контроля массы тела и физических упражнений, за исключением лиц группы высокого риска, то есть пациентов с сахарным диабетом (СД), хроническими заболеваниями почек и ишемической болезнью сердца.

В исследование TROPHY (The Trial of Preventing Hypertension) были включены лица с повышенным нормальным АД, которых случайным образом распределили на группы для приема плацебо ($n = 381$) в течение 4 лет или кандесартана в дозе 16 мг/сут в течение 2 лет ($n = 391$) с последующим переходом на прием плацебо сроком на 2 года. На 2-й год в группе кандесартана было отмечено снижение абсолютного риска на 26,8% и ОР гипертензии на 66,3% ($p < 0,0001$). В конце испытания в бывшей группе кандесартана отмечено снижение абсолютного риска на 9,8% и ОР гипертензии на 15,6% ($p < 0,007$). Лечение хорошо переносилось. Исследование TROPHY является первым клиническим испытанием, в котором фармакологическое лечение назначали пациентам с предгипертензией. Это стало причиной дискуссий относительно подобного подхода, и в связи с наличием значительных клинических и финансовых нагрузок, связанных с лечением практически $1/3$ населения, необходимо провести более крупные исследования, прежде чем широко применять подобный подход.

Хроническая сердечная недостаточность

Ключевая роль блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при лечении ЗСН хорошо известна. Существует большое количество доказательных данных, которые поддерживают пользу иАПФ при лечении СН. Сообщается о снижении общей смертности на 23% и уменьшении частоты достижения комбинированной

конечной точки (смерть + госпитализация по поводу СН) на 35%. В недавно опубликованном метаанализе 9 исследований ($n = 18\,160$) сообщается о повышении риска развития каких-либо побочных эффектов на 2,3%. Предикторы риска включали гипотензию, ухудшение почечной функции и гиперкалиемию. Авторы сделали вывод о том, что в рутинных условиях БРА не следует добавлять к терапии иАПФ для лечения дисфункции ЛЖ. Если такой подход применяется у пациентов высокого риска, например, при фракции выброса ЛЖ $< 40\%$ и персистенции симптомов несмотря на терапию иАПФ и β -блокатором, комбинированная терапия требует тщательного мониторинга для того, чтобы выявить нежелательные лекарственные реакции.

Фибрилляция предсердий

Последующий анализ результатов исследования CHARM выявил снижение частоты фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов, принимавших кандесартан. Из 7601 пациента, принимавших участие в исследовании, у 6379 исходно не было ФП, и эти пациенты были включены в новый вторичный анализ. Последний показал, что спустя средний период наблюдения длительностью 37,7 мес у 5,55% пациентов, принимавших кандесартан, отмечали один или более эпизодов ФП по сравнению с аналогичным показателем в 6,74% в группе плацебо ($p = 0,048$). Снижение ОР ФП в группе кандесартана по сравнению с плацебо составило 17,7%. Это снижение риска наблюдали во всех группах пациентов с СН. Эти данные соответствуют результатам более ранних исследований, в которых было показано, что БРА могут снижать частоту ФП.

В соответствии с мнением Schmieder и соавторов, ингибирование РААС является новым развивающимся подходом к первичной и вторичной профилактике ФП, однако осознается тот факт, что некоторые исследования по первичной профилактике представляли собой post-hoc-анализы. Другие неясные моменты включают возможные взаимодействия или синергические эффекты антиаритмических препаратов. В сущности, авторы выполнили обзор опубликованных результатов исследований об эффектах ингибирования РААС при профилактике ФП, целью которых было определить, в каких ситуациях ингибирование РААС является наиболее эффективным; но в отдельных испытаниях были получены противоречивые результаты. Ингибирование РААС как мера первичной профилактики ФП была эффективной у пациентов с СН и пациентов с гипертензией и гипертрофией ЛЖ, но не у лиц, перенесших ИМ. В рамках вторичной профилактики ингибирование РААС часто применяли сочетанно с антиаритмическими препаратами, включая амиодарон, снижая вероятность рецидива ФП после кардиоверсии на 45% ($p = 0,01$), а на фоне медикаментозной терапии — на 63% ($p < 0,00001$).



Профилактика сахарного диабета

Предполагалось, что блокада РААС может снизить риск развития СД посредством гемодинамических механизмов действия, таких как более эффективная доставка инсулина к периферическим скелетным мышцам, и негемодинамических — прямое влияние на транспорт глюкозы и сигнальные пути инсулина; все это снижает инсулинорезистентность. В эксперименте показано, что кандесартан предотвращал ухудшение толерантности к глюкозе, обеспечивая защиту от прогрессирующего повреждения β -клеток при СД. В одном систематическом обзоре литературы сообщается об 11 исследованиях ($n = 66\,608$). Терапия иАПФ и БРА была ассоциирована со снижением частоты впервые диагностированного СД 2-го типа на 22%. Результаты ряда крупных клинических испытаний, в которых пациентам проводили блокаду РААС, также свидетельствуют о снижении частоты впервые диагностированного СД на 14–34%. С целью уточнения влияния антигипертензивных препаратов на заболеваемость СД недавно был проведен метаанализ исследований. Было выявлено 48 рандомизированных групп в рамках 22 клинических исследований, суммарно включавших 143 153 пациентов, у которых на момент рандомизации не отмечали СД, и таким образом они могли быть включены в анализ. Связь антигипертензивных средств и СД наименьшая для БРА и иАПФ, за которыми следуют блокаторы кальциевых каналов (БКК) и плацебо, β -блокаторы и диуретики. В крупном японском исследовании CASE J, в котором сравнивали БРА кандесартана цилексетил с БКК амлодипином, было показано снижение частоты впервые диагностированного СД (вторичный исход). Анализ данных показал значимое снижение частоты впервые диагностированного СД (на 36%) у лиц, принимавших кандесартан ($p = 0,030$). Последующий анализ показал, что этот эффект был наиболее выражен у лиц с ожирением (снижение риска на 62%). Аналогичные результаты были получены в исследовании HJ-Create: частота развития СД на фоне терапии БРА и другой, не-БРА-терапии, составила 1,1 и 2,9% соответственно ($p = 0,027$).

В исследовании SCHARM развитие СД 2-го типа рассматривали как вторичную конечную точку у лиц, у которых на момент включения не отмечали СД. Пациенты получали кандесартан (с целевой дозой в 32 мг 1 раз в сутки) или плацебо в течение 2–4 лет. У 163 (6%) больных группы кандесартана развился СД по сравнению с 202 (7,4%) пациентами группы плацебо, а это — снижение ОР на 28% ($p = 0,020$). Комбинированная конечная точка, включающая смерть или СД, была отмечена у 692 (25,2%) и 779 (28,6%) пациентов группы кандесартана и плацебо соответственно ($p = 0,004$).

Дальнейшие небольшие исследования свидетельствуют об улучшении раннего инсулинового ответа у пациентов с гипертензией и нарушенной толерантностью к глюкозе, которые получали

кандесартан, что может задерживать или предотвращать развитие инсулинорезистентности и СД. Лица с гипертензией и нарушением толерантности к глюкозе были случайным образом распределены на две группы: группа А ($n = 6$) — пациенты, которые получали кандесартан в дозе 8 мг/сут перорально в течение 3 мес, и контрольная группа ($n = 6$). До и после приема терапии проводили глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы. До начала лечения не было отмечено значимых отличий между пациентами обеих групп по основным показателям. Через 3 мес не наблюдалось существенных изменений индекса массы тела (ИМТ), САД и ДАД в контрольной группе и по показателям ИМТ и ДАД в группе А. САД у пациентов, принимавших кандесартан, существенно снизилось — со $144 \pm 2,6$ до $125 \pm 4,6$ мм рт. ст. Инсулиногенный индекс имел тенденцию к незначительному снижению в контрольной группе, но было отмечено его значительное повышение с $0,32 \pm 0,0$ до $0,47 \pm 0,1$ в группе А.

Хотя эти исследования поддержали гипотезу о том, что блокада РААС снижает частоту развития СД, недавние крупномасштабные испытания не смогли подтвердить эти соображения. Ни в исследовании DREAM (Diabetes Reduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications), ни в очень крупном испытании ONTARGET не удалось показать пользу терапии иАПФ или БРА относительно развития СД. В настоящее время продолжается исследование NAVIGATOR (The Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), в котором изучают валсартан.

Таким образом, на сегодня недостаточно данных, которые позволили бы поддержать гипотезу о том, что блокада РААС кандесартаном или другим препаратом класса БРА или иАПФ значительным образом влияет на развитие СД.

Экскреция альбумина с мочой

Блокада РААС принята как ключевая стратегия лечения заболеваний почек, сопровождающихся протеинурией. Считается, что РААС оказывает существенное влияние на интрагломерулярное фильтрационное давление посредством регуляции сопротивляемости постгломерулярных эфферентных артериол, повышение давления в которых приводит к интрагломерулярной гипертензии и потенцирует протеинурию. Ранние клинические исследования с участием пациентов с СД 1-го типа и диагностированной патологией почек подтвердили, что терапия, основанная на иАПФ, снижала показатель частоты ухудшения почечной функции, необходимость в проведении диализа и смертность в 2 раза. Испытания также подтвердили пользу иАПФ на ранних микроальбуминурических стадиях диабетической нефропатии, при прогрессировании нормоальбуминурии до микроальбуминурии.

В исследованиях IDNT и RENAAL были верифицированы благоприятные почечные эффекты

терапии, основанной на ирбесартане и лозартане, у пациентов с диагностированной патологией почек, а результаты испытания IRMA-2 поддержали данные о пользе у пациентов с СД 2-го типа и микроальбуминурией. Вопрос о том, какой препарат лучше — иАПФ или БРА — все еще остается предметом дискуссий. В Кокрановском обзоре за 2004 г. отмечается, что почечные благоприятные эффекты этих препаратов одинаковы, но недостаточно данных для того, чтобы определить, обеспечивают ли БРА такую же пользу относительно выживаемости, как и терапия иАПФ. В исследованиях IDNT, IRMA-2 и RENAAL не наблюдали позитивных изменений относительно кардиоваскулярных исходов.

Как мощный и длительно действующий БРА кандесартан должен снижать экскрецию белка с мочой при различной патологии почек. В ранних исследованиях на крысах показаны ренопротективные свойства кандесартана, а другое раннее сравнительное испытание кандесартана и иАПФ подтвердило улучшение при протеинурии, причем более выраженный эффект наблюдали в группе кандесартана.

Мугаума и соавторы сообщали о благоприятном влиянии кандесартана у больных с ранней стадией патологии почек вне зависимости от антигипертензивного эффекта препарата. В этом исследовании участвовало 52 пациента с СД 2-го типа и нормальными микроальбуминурией. 19 пациентов с нормальным повышенным АД и мягкой гипертензией получали кандесартан в невысокой дозе (4 мг 1 раз в сутки; группа кандесартана), 33 пациента не получали препарат (контрольная группа). АД, экскрецию альбумина с мочой, трансферрин, коллаген IV типа (мочевой креатининовый индекс) и показатели плазмы крови определяли в начале исследования и на 2-, 6-, 12-й и 18-й месяц от начала терапии кандесартаном. Исходные показатели в обеих группах были одинаковы. Терапия кандесартаном приводила к снижению наиболее высоких показателей исходного САД до таковых у пациентов контрольной группы. Через 18 мес экскреция альбумина с мочой у пациентов контрольной группы значительно увеличилась по сравнению с исходной, в то время как в группе кандесартана не было отмечено изменения этого показателя.

Антипротеинурические эффекты кандесартана являются дозозависимыми. В краткосрочном исследовании с участием 23 пациентов с гипертензией, СД 2-го типа и нефропатией эффект терапии в дозах 8, 16 и 32 мг сравнивали с плацебо в течение четырех 2-месячных последовательных периодов лечения. Исследование было двойным слепым, и пациенты получали препарат в случайной последовательности. На фоне всех трех режимов терапии, основанных на кандесартане, отмечали значительное снижение суточного АД и альбуминурии по сравнению с плацебо. Среднее снижение альбуминурии составило 33% (21–43), 59% (52–65) и 52% (44–59) для доз 8, 16 и 32 мг соответственно. Высокие дозы (16 и 32 мг) были ассоциированы с

более выраженным антипротеинурическим эффектом, однако не было отмечено разницы в степени снижения АД.

В нескольких исследованиях изучали вопрос о том, обладает ли кандесартан в сверхвысоких дозах дополнительными гипопропротеинурическими эффектами. На основании результатов пилотного исследования 2004 г., Weinberg и соавторы сообщили о благоприятном эффекте препарата в дозах до 160 мг/сут, что в 5 раз выше, чем максимальная рекомендуемая доза. Авторы не сообщали о каких-либо проблемах, связанных с переносимостью и безопасностью. Кроме того, сообщалось о достоверном снижении ОП (на 30%) на фоне терапии кандесартаном в дозе 64 мг у 32 пациентов с диабетической и недиабетической патологией почек по сравнению с режимом дозирования в 16 мг. Наконец, в недавней публикации сообщается о пользе кандесартана в сверхвысоких дозах при лечении протеинурии. В одном испытании с участием 269 пациентов с диабетической нефропатией наблюдали уменьшение протеинурии на 33% на фоне терапии кандесартаном в дозе 64 и 128 мг/сут по сравнению с 16 мг/сут. Связано ли подобное уменьшение с улучшением долгосрочной протекции почек, остается неуточненным.

Хотя много внимания уделяли вопросу профилактики и лечения диабетического поражения почек, антипротеинурические эффекты кандесартана были также показаны при недиабетических поражениях почек, в частности при хроническом гломерулонефрите, у реципиентов трансплантатов и взрослых пациентов с поликистозом почек.

В последние 10 лет двойное ингибирование комбинацией иАПФ + БРА являлось предметом всеобщего интереса. В исследовании CALM (The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria) впервые сообщили об улучшенном контроле АД и уменьшении выраженности протеинурии при использовании вышеупомянутой комбинации. Это исследование представляло собой рандомизированное двойное слепое клиническое испытание, в котором приняло участие 199 пациентов в возрасте 30–75 лет с СД 2-го типа, микроальбуминурией и имевших ДАД между 90 и 110 мм рт. ст. Пациентов включали в одну из четырех групп: кандесартан в течение 24 нед (n = 66), лизиноприл в течение 24 нед (n = 64), кандесартан в течение 12 нед с последующим добавлением лизиноприла еще на 12 нед (n = 34) и лизиноприл в течение 12 нед с последующим добавлением кандесартана на оставшиеся 12 нед (n = 35). На 24-й неделе средний показатель ДАД был ниже на фоне комбинированного лечения (16,3 мм рт. ст.) по сравнению с монотерапией кандесартаном (10,4 мм рт. ст.) или лизиноприлом (10,7 мм рт. ст.). Подобные благоприятные эффекты наблюдали и относительно показателей САД при лечении комбинацией. Комбинированное лечение было связано с более выраженным уменьшением соотношения альбумина мочи и креатинина по сравнению



с исходным, чем при монотерапии кандесартаном (50% по сравнению с 24% соответственно; $p = 0,04$), но не лизиноприлом (50% по сравнению с 39%; $p > 0,20$). После этой публикации о подобных результатах сообщали в нескольких небольших краткосрочных клинических испытаниях. В недавнем исследовании CALM-2 за 12 нед наблюдения не было выявлено какой-либо разницы между лизиноприлом в дозе 40 мг/сут и комбинацией лизиноприл 16 мг + кандесартан 16 мг. Экскреция альбумина с мочой оставалась постоянной в течение всего периода наблюдения в обеих группах, без существенных отличий между этими двумя схемами лечения.

Проблемными моментами этих исследований являются их короткий период наблюдения, небольшая выборка и применение суррогатных маркеров (АД и экскреция альбумина с мочой) вместо четких клинически значимых конечных точек.

Таким образом, приведенные данные наводят на существенные сомнения относительно пользы двойной блокады РААС с помощью иАПФ и БРА, особенно у пациентов с умеренной протеинурией (< 1 г/сут). Что касается пациентов с выраженной протеинурией, то можно думать о добавлении кандесартана к продолжающейся терапии иАПФ, однако лицам, получающим такую комбинацию из соображений безопасности, необходим тщательный мониторинг АД, калия плазмы крови, протеинурии и почечной функции.

Ретинопатия

Накопление данных о локальной РААС глаза, которая активируется при СД, а также результаты исследования EUCLID, согласно которым иАПФ лизиноприл эффективен при ретинопатии, создали рациональную основу для запуска программы клинических исследований DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials). Считают, что локальная РААС прямым или опосредованным образом ответственна за повышение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста — селективного ангиогенного фактора, влияющего также на проницаемость сосудов и принимающего участие в патогенезе диабетической ретинопатии.

Полагали, что ингибирование ангиотензинпревращающего фермента или ангиотензина II может приводить к снижению концентрации эндотелиального сосудистого фактора роста и таким образом благоприятно влиять на развитие или прогрессирование ретинопатии.

Программа DIRECT была разработана для того, чтобы уточнить вопрос о том, может ли кандесартан снизить частоту и прогрессирование ретинопатии при СД 1-го типа и прогрессирование ретинопатии при СД 2-го типа. Программа состояла из 3 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с параллельным дизайном; в двух из них принимали участие пациенты с СД 1-го типа, а в одном — с СД 2-го типа. В исследование DIRECT-Prevent 1 включали па-

циентов с СД 1-го типа с нормальным АД и нормоальбуминурией, у которых не отмечали ретинопатии. Больные СД 1-го типа и мягкой или умеренной ретинопатией были включены в DIRECT-Protect 1. Участников распределяли на группы для приема кандесартана 16 мг/сут либо плацебо. Через 1 мес дозу повышали в 2 раза — до 32 мг. Первичными конечными точками были частота и прогрессирование ретинопатии, которые определяли как 2- или 3-шаговое повышение балла по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) соответственно. Ретинопатия была впервые диагностирована у 178 (25%) пациентов группы кандесартана по сравнению с 217 (31%) больными группы плацебо. Прогрессирование ретинопатии отмечали у 127 (13%) пациентов группы кандесартана и у 124 (13%) больных группы плацебо. Соотношение рисков (ОР для кандесартана по сравнению с плацебо) составило 0,82 (95% ДИ: 0,67–1,00; $p = 0,0508$) для развития ретинопатии и 1,02 (95% ДИ: 0,80–1,31; $p = 0,85$) для ее прогрессирования.

Конечный показатель по ETDRS с наиболее высокой вероятностью улучшился на фоне терапии кандесартаном, как в DIRECT-Prevent 1, так и в DIRECT-Protect 1. Исследователи предположили, что кандесартан снижает частоту ретинопатии, хотя они не наблюдали благоприятного влияния на прогрессирование ретинопатии при СД 1-го типа.

В рамках программы DIRECT-Protect 2 обследовали пациентов с СД 2-го типа и ретинопатией на момент включения. В исследовании изучали вопрос о том, может ли терапия кандесартаном замедлить прогрессирование и индуцировать регресс ретинопатии.

Были отобраны и включены в испытание пациенты с СД 2-го типа с нормоальбуминурией, нормальным АД или получающие лечение по поводу АГ, с мягкой или умеренной ретинопатией; им назначали кандесартан 16 мг или плацебо, а затем дозу кандесартана повышали до 32 мг.

В целом у 161 (17%) пациента группы кандесартана и у 182 (19%) больных группы плацебо отмечалось прогрессирование ретинопатии на 3 балла и более по ETDRS. Риск прогрессирования ретинопатии недостоверно снижался (на 13%) у пациентов, принимавших кандесартан, по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Регресс во время активного лечения повышался на 34% (ОР 1,34; 95% ДИ: 1,08–1,68; $p = 0,009$). В целом в группе кандесартана наблюдали изменения в сторону менее выраженной ретинопатии к концу исследования.

Таким образом, исследователи предположили, что терапия кандесартаном приводит к улучшению состояния у пациентов с СД 2-го типа и мягкой или умеренной ретинопатией.

Программа исследований DIRECT предоставляет данные, которые убеждают в долгосрочной безопасности кандесартана в крупной популяции пациентов без отличий между группами лечения.

**Таблица 2. Максимальное АД при нагрузке, частота сердечных сокращений, кислородный резерв и масса ЛЖ на фоне раз-
личной терапии**

Этапы (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение)	Плацебо	Плацебо + АСК	Кандесартан	Кандесартан + АСК
Максимальное систолическое АД (мм рт. ст.)	202 $\pm$ 4	203 $\pm$ 4	192 $\pm$ 5*	190 $\pm$ 4*
Δ систолического АД	55 $\pm$ 4	56 $\pm$ 3	58 $\pm$ 5	58 $\pm$ 4
Максимальное диастолическое АД	99 $\pm$ 5	92 $\pm$ 2	85 $\pm$ 3*	78 $\pm$ 2*
Δ диастолического АД	5 $\pm$ 5	5 $\pm$ 4	6 $\pm$ 3	6 $\pm$ 4
Максимальная частота сердечных сокращений (уд/мин)	161 $\pm$ 4	166 $\pm$ 2	170 $\pm$ 5*	176 $\pm$ 3*
Δ ЧСС	84 $\pm$ 4	84 $\pm$ 3	96 $\pm$ 4*	98 $\pm$ 4*
VO ₂ (мл/кг/мин)	4 $\pm$ 3	4 $\pm$ 2	4 $\pm$ 4	4 $\pm$ 1
Масса ЛЖ (г)	170 $\pm$ 4	170 $\pm$ 8	169 $\pm$ 2*	169 $\pm$ 3*
Кислородный резерв (соотношение)	3,8 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,2	3 $\pm$ 0,4*	4,3 $\pm$ 0,1*
Δ усилия (шкала Борга)	19 $\pm$ 0,3	19 $\pm$ 0,2	19 $\pm$ 0,4	19 $\pm$ 0,2

Примечание: Δ — изменение при выполнении упражнения; * — различие между группой плацебо и плацебо + ацетилсалициловая кислота достоверны при значении $p < 0,01$. Воспроизведено с разрешения De Rosa M.L., Chiariello M. Candesartan improves maximal exercise capacity in hypertensives: results of a randomized placebo-controlled crossover trial // J Clin Hypertens. — 2009; 11 (4): 192–200.

Собственный опыт

В недавней публикации сообщалось о 154 больных в возрасте 40–66 лет, у которых выявляли эссенциальную АГ II–III стадии (по классификации ВОЗ) и отмечали электрокардиографические признаки гипертрофии ЛЖ. Их рандомизированно распределили на группы для применения кандесартана (32 мг) или плацебо, причем пациенты каждой группы получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) (300 мг); терапию проводили в течение 3 нед, а затем после этого периода «отмывки» препараты одной группы назначали другой и наоборот. Максимальную рабочую нагрузку и возврат кислорода оценивали с помощью кардиопульмонального комплекса нагрузок, показателей измерения АД (24-часовой амбулаторный мониторинг), индекса массы ЛЖ (на основании данных эхокардиографии) в конце каждого периода лечения.

Пациенты не достигали максимальной нагрузки, что можно было спрогнозировать на основании возраста, пола, массы тела и роста. Как показал множественный регрессионный анализ, эта нарушенная способность выполнять упражнения, которую рассчитывали как соотношение между реальной (достигнутой) и предполагаемой максимальной нагрузкой, была связана с меньшим резервом кислорода, а последний, соответственно, с более выраженными эхокардиографическими признаками гипертрофии ЛЖ.

Кандесартан в виде монотерапии или в сочетании с АСК приводил к повышению пикового объема

кислорода (VO₂) и улучшению переносимости физических нагрузок, чего не отмечали среди пациентов контрольной группы (табл. 2).

Принимая во внимание то, что гипертрофия и ремоделирование у больных с нелеченной гипертензией были ассоциированы с нарушением способности к выполнению физических упражнений, кандесартан изучали для того, чтобы уточнить, приведет ли терапия этим препаратом к улучшению VO₂ во время нагрузки в этой популяции пациентов.

Таким образом, лица с гипертензией не могут достичь расчетной (предполагаемой) максимальной нагрузки. Нарушение толерантности к физическим нагрузкам было связано с меньшим показателем кислородного резерва, в то время как пиковый VO₂ может быть наиболее мощным прогностическим фактором в этой популяции.

Более того, ввиду своей эффективности относительно влияния на VO₂ и толерантность к физическим нагрузкам и отсутствия антагонизма с АСК кандесартан может выступать в качестве альтернативы или даже улучшенного лечения для пациентов с гипертензией.

Выводы

Показано, что кандесартан эффективен при АГ. В ряде исследований было продемонстрировано, что он превышает по своей эффективности лозартан. Препарат также эффективен в сочетании с гидрохлоротиазидом, и такая комбинация хорошо



переносится. Была показана безопасность и эффективность этой комбинации при лечении тяжелой гипертензии.

Кроме гипотензивного эффекта кандесартан имеет и другие преимущества, что нашло отображение в показателях достижения конечных точек в исследованиях пациентов с гипертензией. В испытании SCOPE было показано достоверное снижение частоты нефатального инсульта (27,8%; $p = 0,04$) и всех инсультов (23,6%; $p = 0,049$). В исследовании ACCESS изучали влияние кандесартана, который назначали в ранний период после инсульта. Несмотря на отсутствие снижения АД, терапия кандесартаном в течение 7 дней, начатая в первые 24 ч после появления моторного дефицита, связанного с инсультом, приводила к снижению кумулятивной смертности (7,2% для плацебо и 2,9% для кандесартана соответственно) и сосудистых событий (18,7 и 9,8% соответственно) через 12 мес.

Кандесартан также изучали как средство для предотвращения гипертензии у пациентов с предгипертензией. Первым подобным исследованием являлось клиническое испытание TROPHY, которое показало снижение абсолютного риска развития гипертензии на 9,8%, а ОР — на 15,6% ($p < 0,007$). Так как это первое подобное исследование, требуется больше данных для того, чтобы подтвердить валидность этого подхода. Поэтому делать выводы пока еще слишком рано.

Одной из основных точек приложения кандесартана является лечение СН со сниженной фракцией выброса ($< 40\%$). В исследовании CHARM было продемонстрировано снижение частоты сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН на фоне терапии кандесартаном или при его сочетании с иАПФ. Примечательно, что в CHARM также было показано, что кандесартан снижает частоту развития ФП.

Была продемонстрирована эффективность кандесартана при профилактике СД. Как в исследовании CASE, так и в HJ-Create отмечали снижение частоты впервые диагностированного СД у пациентов, получавших кандесартан. В клиническом испытании CASE-J показан достоверный эффект при сравнении с амлодипином, а в исследовании HJ-Create — снижение заболеваемости по сравнению с терапией, не включавшей БРА.

Доказательные данные поддерживают применение кандесартана у пациентов с сопровождающейся протеинурией патологией почек в качестве альтернативы иАПФ или при их непереносимости, но стоит помнить, что БРА не лицензированы специфическим образом для лечения этих состояний. Была показана эффективность БРА, аналогичная иАПФ, у пациентов с диагностированной патологией почек (RENALL, IDNT). Применяли двойную блокаду с использованием иАПФ и БРА. В исследовании CALM было показано более выраженное снижение АД у пациентов, принимавших комби-

нацию кандесартан + лизиноприл, по сравнению с монотерапией. Отмечали уменьшение соотношения альбумин мочи/креатинин на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией (на 50 и 24% соответственно).

В недавнем исследовании DIRECT сообщали о применении кандесартана у пациентов с ретинопатией ранней стадии. Результаты DIRECT-Prevent 1 свидетельствовали о том, что лечение приводило к снижению частоты ретинопатии. В испытании DIRECT Protect 2 показаны изменения в сторону менее тяжелой ретинопатии у лиц, принимавших кандесартан, по сравнению с теми, кто принимал плацебо.

В целом БРА кандесартан характеризуется высоким профилем безопасности и хорошо переносится. Его плеiotропные эффекты на фоне быстро растущего объема доказательных данных создают предпосылки для широкого применения препарата в клинической практике.

Пациенты с гипертензией имеют меньшие показатели пикового VO_2 , кислородного резерва и частоты сердечных сокращений при максимальной физической нагрузке, чем предполагаемые (расчетные), основанные на таких показателях, как возраст, пол, масса тела и рост.

В нашем собственном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с мягкой и умеренной гипертензией монотерапия кандесартаном приводила к значительному снижению АД по сравнению с плацебо или плацебо + АСК на 3-ю неделю терапии, причем комбинация кандесартан + АСК позволяла достичь лучших физических результатов и показателей захвата кислорода при нагрузке по сравнению с любым из препаратов в отдельности.

Более того, ввиду своей эффективности относительно влияния на VO_2 , толерантность к физическим нагрузкам и аналогичной с иАПФ эффективности при отсутствии антагонизма с АСК кандесартан может выступать в качестве альтернативы для пациентов с гипертензией.

Итак, БРА представляются многовекторными препаратами для лечения самых разных состояний сердечно-сосудистого спектра. Доказательные данные относительно БРА получены в целом ряде клинических исследований, в которых изучали различные препараты этой группы — как кандесартан, так и вальсартан, телмисартан, лозартан и др. В фармакологических исследованиях подчеркиваются отличия между блокаторами AT_1 -рецепторов и отмечается способность кандесартана к прочному связыванию с рецепторами и длительному действию.

*Статья печатается в сокращении.
Vascular Health and Risk Management,
2010, 6: 1047–1063.*

Подготовил Константин Кремец

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

УВАГА! ПЕРЕДПЛАТА НА 2011 РІК

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

Передплатний індекс — 94976

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

**Практична
ангіологія**

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

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

Наші реквізити:

ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35А, м. Київ, 04123

Р/р 26003301361334 у філії «Залізничне відділення ПІБ» в м. Києві

МФО 322153, код ЗКПО 30217352

Тел/факс: (044) 391-31-40, 391-31-44

Прогностическая ценность биологических маркеров в оценке риска негативной эволюции постинтервенционного васкулярного ремоделирования

В настоящее время открытие окклюзированной/стенозированной артерии рассматривается как определяющий фактор в улучшении клинических исходов у пациентов с коронарным атеросклерозом и с атеросклеротическими процессами других локализаций [4, 60, 72]. Вместе с тем сама процедура реваскуляризации может оказывать самостоятельное влияние на интенсификацию сосудистого ремоделирования [70]. Причем вид ангиопластики или метод тромболитика может в значительной мере определять характер периперативного васкулярного ремоделирования, в основном благодаря вовлечению различных патогенетических механизмов [56]. Необходимо отметить, что, по современным представлениям, исходное состояние пациента и тяжесть ремоделирования сердца, функциональный класс сопутствующей сердечной недостаточности (СН), а также выраженность нарушений липидного обмена не оказывают существенного влияния на эффективность процедур реваскуляризации [1, 21, 60]. Напротив, многие традиционные факторы риска атеротромбоза сохраняют свое негативное влияние и в послеоперационный период [2, 25, 31], хотя для части из них, таких как гомоцистеин, подобный эффект не установлен [7]. Поэтому поиск биологических маркеров, позволяющих стратифицировать пациентов-кандидатов в зависимости от риска развития ранних и поздних реокклюзий до проведения процедур реваскуляризации представляется особенно актуальным [26, 46]. Это тем более актуально в связи с высокой частотой формирования рестеноза артерии после ангиопластики с имплантацией металлического стента. Ожидаемая частота вновь выявляемого стеноза ко-

леблется, по разным данным, от 30 до 45% в течение первого года после процедуры [52]. Некоторые исследователи приводят и более высокие цифры: 50–55% [49]. В то же время имплантация элютинг-стента сопровождается более низкой частотой рестенозирования, составляющей в среднем 10% в течение первых 3 лет [50, 71]. Тем не менее, независимо от вида стента основной причиной возникновения этого осложнения является пролиферация неоинтимы в рамках сосудистого послеоперационного ремоделирования [44].

Среди возможных индикаторов негативного сосудистого ремоделирования изучали факторы роста и модуляторы вне- и внутриклеточных сигнальных систем [45]. Предполагалось, что именно они могут быть наиболее чувствительными в прогностическом отношении биомаркерами сосудистого ремоделирования [55, 66]. Последнее предположение базировалось на данных о том, что влияние большинства известных митотических и пролиферативных стимулов реализуется посредством активации трансмембранных рецепторов, которые играют важную роль в межклеточной кооперации, а их растворимые формы в значительной мере опосредуют идентификацию доменов сигнальных молекул, а также способствуют лиганд-индуцированным конформационным изменениям рецептора в отсутствии трансмембранного домена [57]. Экспрессия трансмембранных рецепторных субъединиц и продукция растворимых рецепторов поддерживается за счет альтернативного сплайсинга мРНК и регулируется по механизму ослабления и интенсификации (от англ. «up- and down-regulation») [39]. Процессы васкулярного ремоделирования можно рассматривать



как атрибут клеточного роста и экспансии внеклеточного матрикса с соответствующими конформационными пространственными изменениями. С другой стороны, достаточно сложно оценить собственн вклад процедуры ангиопластики в процессы васкулярного ремоделирования и сопоставить его с естественной эволюцией этого процесса под влиянием таких мощных факторов, как гиперлипидемия, атерогенез, активация эндотелия провоспалительными или механическими стимулами [76].

В то же время предполагается, что интенсивность и характер трансмембранной передачи сигнала можно оценить с помощью ряда биомаркеров, большинство из которых экспрессируются в результате ответа на повреждение ткани и представляют собой связанные с мембраной или растворимые рецепторы белковой или гликопротеидной структуры (витронектин/соматомедин и т. п.), также некоторые факторы роста (васкулярный эндотелиальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) и т. п.) и компоненты системы матриксных металлопротеиназ (ММП) [33].

Система витронектин/соматомедин

Витронектин представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 75 кДа, состоящий из 459 аминокислотных остатков и кодирующийся специфическим геном *ITN*. В структуре молекулы витронектина выделяют три основных домена: N-терминальный соматомедин В, центральный и С-терминальный домены, среди которых первый рассматривается как наиболее активный в биологическом отношении [23].

Витронектин транспортируется тромбоцитами, широко экспрессируется на внешней поверхности их мембран, принимает активное участие в процессах тромбоагрегации, гемокоагуляции, Т-лимфоцитарной активации, регуляции апоптоза и накопления внеклеточного матрикса, в том числе и в атероме [6]. Описаны глобулярный мультимер и фибриллярный растворимый мономер витронектина, биологическая роль которых несколько отличается. Глобулярный мультимер гликопротеида собирается из мономерных молекул витронектина, привлекаемых из плазмы крови в фибриновый сгусток с последующей фиксацией в структуру формирующегося [62]. Кроме того, витронектин плазмы крови после встраивания в фибриновый тромб способствует индуцированию спонтанного фибринолиза путем взаимодействия своего специфического домена — N-терминального соматомедина В — с комплексом фибрин — ингибитор-1 активатора плазминогена (fibrin — plasminogen activator inhibitor-1) [79].

Биологический эффект реализуется посредством взаимодействия его активного домена со специфическим рецептором [31]. Последние экспрессируются также на поверхности эндотелиальных клеток и в значительной мере опосредуют формирование связи между фактором Виллебранда и тромбоцитами в ре-

зультате активации под влиянием напряжения сдвига на эндотелии [36].

Установлена прямая связь между содержанием витронектина в плазме крови с тяжестью атеросклеротического поражения артерий и риском возникновения ишемической болезни сердца [22]. Кроме того, витронектин в некоторой мере опосредует результативность антиагрегантной терапии. Так, моноклональные антитела к Pb/IIIa рецепторам тромбоцитов (абциксимаб) обладают способностью к ингибированию как эндотелиальных, так и растворимых рецепторов к витронектину [38, 39, 57, 64]. Предполагают, что указанное свойство препарата способно оказывать негативное влияние на клиническую результативность последнего [39, 64].

В исследовании EPISTENT (Evaluation of Platelet Pb/IIIa Inhibitor for Stenting) повышение концентрации витронектина в плазме крови $> 49,7$ мкг/мл имело сильную связь с показателем 30-дневной и 6-месячной смертности ($\text{OR} = 3,23$; 95% ДИ = 1,23–8,49 и $\text{OR} = 3,36$; 95% ДИ = 1,33–8,52 соответственно) и риском возникновения инфаркта миокарда (ИМ) ($\text{OR} = 5,02$; 95% ДИ = 1,41–17,9 и $\text{OR} = 3,99$; 95% ДИ = 1,28–12,43) после выполнения ангиопластики [19].

В связи с этим роль витронектина как фактора риска рестеноза после выполненной ангиопластики или подострого тромбоза стента представляется значительной (Plow E.F., 2005). Вместе с тем данных, накопленных по этому вопросу, недостаточно для продуктивной научной дискуссии.

Семейство инсулиноподобных факторов роста-1 и их рецепторов

ИПФР составляют обширное семейство пептидов, отличительной особенностью которых является способность к стимуляции разнообразных клеточных реакций, включающих в себя пролиферацию, дифференцировку и миграцию [80]. Так, ИПФР-I и ИПФР-II являются митогенными факторами, секретируемыми клетками различного происхождения, принимающими участие в гемо- и гранулоцитопозе, синтезе амилоида, миграции и дифференцировке лимфоцитов [41, 69].

Биологический эффект ИПФР реализуется посредством связи со специфическими рецепторами двух основных типов (I (IGF-I-R) и II (IGF-II-R)) и опосредуется ковариантным взаимодействием с шестью изоформами ИПФР-связывающих протеинов (IGF-binding proteins — IGFBP) и четырьмя изоформами ИПФР-зависимых белков (IGFBP-related proteins — IGFBP-rP), которые рассматриваются как облигатный компонент системы ИПФР. Причем ИПФР-связывающие протеины способны как поддерживать, так и ингибировать эффекты, обусловленные ИПФР. Биологическая роль недавно описанных ИПФР-зависимых белков сводится к предотвращению непрерывного клеточного роста и деления, что имеет важное значение в онкогенезе [5]. Кроме того, для рецепторов ИПФР

I типа описаны антиапоптотические эффекты [13]. Установлено, что ИПФР I типа повышают экспрессию ряда проонкогенов (с-myb и с-ets-1), в свою очередь обладающих высоким транскрипционным потенциалом и вовлекаемых в процессы клеточного роста, пролиферации и дифференциации [9].

Существуют доказательства прямой негативной связи между содержанием ИПФР I типа в плазме крови и риском наступления фатальных кардиоваскулярных событий у пациентов с атеросклерозом, ИМ/острым коронарным синдромом (ОКС) [28]. Вместе с тем диагностическая и прогностическая ценность ИПФР I типа у больных, которым выполняли процедуру ангиопластики, активно изучается. Предполагается, что полученные данные могут помочь идентифицировать пациентов с высоким риском возникновения острого и подострого тромбоза стента, а также манифестации рестеноза коронарной артерии вследствие пролиферации интимы. Однако эта гипотеза нуждается в подтверждении в рамках специально спланированных клинических исследований.

Васкулярный эндотелиальный фактор роста-1

Васкулярный эндотелиальный фактор роста-1 (Vascular endothelial growth factor-1 — VEGF-1) играет важную роль в регуляции интенсивности ангиогенеза как в физиологических, так и патологических условиях [24].

На многочисленных моделях подтверждена широкая экспрессия VEGF в различных тканях взрослых животных [24, 73]. Несмотря на то что уровень VEGF обычно выше в плазме крови и тесно связан с интенсивностью ангиогенеза, повышение циркулирующего уровня VEGF не рассматривается в качестве облигатного триггера последнего вне предшествующего повреждения ткани [24, 40, 73]. Предполагается, что изолированное повышение концентрации VEGF недостаточно для реализации управляемого неоангиогенеза. Возможно, что в качестве ко-модуляторов последнего *in vivo* могут выступать цитокины, непосредственно изменяющие биоэквивалентность VEGF или ингибирующие его активность [34, 37]. Причем тип, содержание и клиренс этих веществ могут носить тканеспецифический характер. Так, растворимые рецепторы для VEGF (sVEGFR-1) участвуют в паракринном регулировании активности эндотелия, что имеет важное значение в формировании дисфункции последнего при беременности, артериальной гипертензии, эклампсии, СН, ОКС [13, 35, 51]. Необходимо отметить, что VEGF-зависимая активация VEGF-рецепторов-2 (VEGFR-2) на поверхности эндотелиоцитов является неременным условием для стимуляции неоангиогенеза [59]. В связи с этим паракринная регуляция активности VEGF посредством связывания с sVEGFR-1 имеет важное значение для модулирования всего процесса в целом [24]. Однако сам механизм регулиро-

вания баланса между активностью VEGF и секретцией sVEGFR-1 эндотелиоцитами остается точно неизвестным. Предполагается, что микроокружение эндотелиальных клеток, в том числе характер внеклеточного матрикса, могут оказывать влияние на секреторную активность первых, а также на интенсивность продукции sVEGFR-1. В связи с этим изолированное использование уровня VEGF-1 как маркера ангиогенеза представляется затруднительным [37].

В ряде клинических исследований было установлено, что в когорте пациентов с острым ИМ или ОКС с элевацией сегмента ST до процедуры тромболитического лечения содержание VEGF-1 в плазме крови достигало $285,92 \pm 125,15$ пг/мл, а через 3 ч после восстановления проходимости инфарктзависимой коронарной артерии путем проведения тромболитической терапии снижалось до $111,57 \pm 31,29$ пг/мл. В то же время восстановление кровотока через участок окклюзии путем выполнения ангиопластики способствовало увеличению концентрации VEGF-1 в плазме крови до $685,6 \pm 150,3$ пг/мл. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что степень элевации циркулирующего VEGF-1 сложно использовать для идентификации восстановления кровотока через инфарктзависимую артерию. Скорее динамика VEGF-1 отражает степень вовлечения в процессы ремоделирования артерии клеточного окружения осложненной атеромы, активацию тромбоцитов и тяжесть дисфункции эндотелия [14]. Прогностическая ценность описанного феномена для пациентов, которым выполняли процедуру ангиопластики, не вполне ясна.

Матриксная металлопротеиназа-7

ММП являются широко распространенным семейством внеклеточных протеаз, основной биологической ролью которых является расщепление компонентов внеклеточного матрикса, а также синтез некоторых цитокинов и их рецепторов [58, 67]. Уровень ММП обычно повышается при всех состояниях, связанных с неоангиогенезом (менструальный цикл, опухолевый рост, макулодистрофия сетчатки, диабетическая нефропатия, атерогенез, ревматоидный артрит, различные инфекционные и паразитарные заболевания) [10, 15, 63]. Многие представители семейства ММП вовлечены в процессы васкулярного ремоделирования в качестве промитотических факторов, реализующих свой эффект посредством регулирования экспрессии иных факторов роста, таких как семейство VEGF [58, 67]. Так, ММП-9 способна повышать биодоступность VEGF и тем самым индуцировать неоангиогенез [8, 78], тогда как сама по себе ММП-9 проявляет супрессирующую активность в отношении ангиогенеза [78]. Конечный эффект зависит от баланса этих двух механизмов. Тем не менее, некоторые ММП в экспериментальных условиях способны к расщеплению потенциально наиболее активных изоформ VEGF₁₆₄ и VEGF₁₆₅ [48]. Эти данные свидетельствуют



о том, что модулирующая способность ММП в отношении активности VEGF в экспериментальных и клинических условиях существенно различается. Так, *in vitro* ММП человека разрушают VEGF, связанный с некоторыми ингибиторами его активности, такими как фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor — CTGF), тромбоцитарный фактор-4 (PF4), пептид, регулирующий аффинность гепарина (heparin affin regulatory peptide — HARP) [17, 32, 74]. Подобный селективный протеолиз ингибиторов VEGF в организме человека часто рассматривают как триггерный механизм для VEGF-зависимого ангиогенеза, вероятно, играющего важную роль в модулировании периоперативного ремоделирования артерий, индуцированного ангиопластикой [38]. Напротив, высокий циркулирующий уровень VEGF в сочетании с избыточной экспрессией ММП, таких как MMP-7, чаще выявляется у пациентов с неангиогенезом, индуцированным опухолевым ростом [38]. В связи с этим до конца не вполне ясно, необходимо ли одновременно определять sVEGFR-1 и MMP-7 с целью предотвращения получения ложных результатов, которые могли бы быть расценены как свидетельства опухолевого роста [54]. Тем не менее, именно ММП-7 активно разрушает sVEGFR-1 у человека, повышая биодоступность VEGF для эндотелиоцитов, являясь наряду с последним одним из важнейших модуляторов неангиогенеза.

В контексте обсуждаемой темы необходимо отметить, что роль взаимодействия ММП-7 и sVEGFR-1 чрезвычайно важна для инициации процессов пролиферации эндотелия после выполнения ангиопластики, поскольку именно этот феномен в значительной мере опосредует формирование рестеноза после стентирования. Так, деградация sVEGFR-1, осуществляемая MMP-7, способствует высвобождению изоформы VEGF₁₆₅ из sVEGFR-1. Кроме того, MMP-7 снижает ингибирующий эффект sVEGFR-1 в отношении VEGF-индуцированного фосфорилирования VEGFR-2. Все это в конечном итоге приводит к интенсификации пролиферации эндотелиоцитов, их миграции и выселению. Необходимо отметить, что в настоящее время не существует каких-либо серьезных и действенных методов предотвращения рестеноза за счет пролиферации интимы, кроме элутинг-стентов, высвобождающих сиролimus или такролимус [20, 28, 43, 44, 53]. В связи с этим попытки стратификации пациентов в зависимости от риска развития рестеноза с помощью определения уровня циркулирующих ММП-7 и sVEGFR-1 выглядят многообещающе.

Остеопонтин

Остеопонтин (ОП) является многофункциональным гликопротеидом, относящимся к классу матрично-клеточных белков, представляющих собой регуляторы активности ММП [29].

Биологическая роль ОП заключается в реконструкции костной ткани, регулировании продукции цитокинов (интерлейкин-2, хемоаттрактантный мо-

ноцитарный протеин) и факторов роста (трансформирующий фактор роста- β , эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста), а также потенцировании миграции, адгезии и дифференциации различных клеток, в том числе макрофагов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, лимфоцитов и фибробластов [3, 18]. ОП реализует свой биологический потенциал посредством связывания с интегринами $\alpha v \beta 1$, $\alpha v \beta 3$ и $\alpha v \beta 5$ [16].

ОП широко представлен в эмбриональных тканях, а также в постнатальный период выявляется в достаточно низких концентрациях в почках, костной и эпителиальной тканях [18]. Дефицит ОП сопровождается выраженной дезорганизацией внеклеточного матрикса и ассоциирован с нарушением синтеза коллагена I типа [18].

ОП принимает активное участие в атерогенезе, в частности обеспечивая кальцификацию атеромы и стабильность покрышки бляшки, посредством чего повышает «жесткость» сосудистой стенки [42]. В экспериментальных условиях S. Sakurabayashi-Kitade и соавторы (2009) [68] показали, что содержание ОП в интима и меди артерий повышается при воздействии альдостерона и ангиотензина-2. Авторы исследования полагают, что ОП обуславливает пролиферацию гладкомышечных клеток и деградацию эластической мембраны меди артерий, что рассматривается как одна из начальных стадий васкулярного ремоделирования. Получены данные о непосредственном участии ОП в гипертрофии меди артериол клубочка почек и сосудов петли Генле, а также пролиферации и выселении мезангиоцитов, что ассоциируется с прогрессированием канальцевой дисфункции и нефроангиосклерозом у пациентов с хроническим заболеванием почек [11, 27, 47]. По данным J. Golledge и соавторов (2007) [30], показатель содержания ОП позитивно коррелирует с риском развития аневризм абдоминального отдела аорты.

По мнению ряда исследователей, именно ОП может рассматриваться как наиболее перспективная мишень для последующего лабораторного мониторингирования с целью оценки избыточности васкулярного ремоделирования и его клинической прогностической ценности. Полагают, что ОП соответствует ряду условий, позволяющих предпочесть в этом отношении именно его: наличие циркулирующей составляющей в плазме крови, короткая молекула, облегчающая определение и создание скрининговых тест-систем, существование однозначности в интерпретации полученных данных, доказательства существования связи между ОП и рисками неблагоприятных исходов у пациентов, которым проводят процедуры по реваскуляризации [75, 77]. По нашим данным, элевация уровня ОП в крови пациентов в первые сутки после выполнения процедуры коронарной реваскуляризации является ожидаемым событием и свидетельствует о напряженности системы ММП, модулирующих послеоперационное васкулярное ремоделирование.

Вместе с тем сохранение избыточного уровня ОП через 4–6 нед после выполнения перкутанной ангиопластики и/или стентирования может отражать высокий риск возникновения рестеноза. При этом исходный уровень ОП, определяемый у пациентов до выполнения ангиопластики и имплантации металлического стента, не оказывал влияния на частоту регистрации рестеноза. Однако специально спланированных исследований, посвященных этому вопросу, недостаточно.

Таким образом, к настоящему времени существует несколько перспективных биологических маркеров, позволяющих с уверенностью диагностировать формирование клинически неблагоприятного периперативного васкулярного ремоделирования у пациентов, перенесших реконструктивные оперативные вмешательства на артериях, включая перкутанную ангиопластику и стентирование. Однако в рутинной клинической практике подобный подход используется ограниченно ввиду недостаточной доказательной базы, что предполагает проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Литература

1. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007; 50: e1–e157.
2. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making // JAMA. — 2000; 284: 835–842.
3. Ashkar S., Weber G.F., Panoutsakopoulou V. et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity // Science. — 2000; 287: 860–864.
4. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-PCI): randomised trial // Lancet. — 2006; 367: 569–578.
5. Baxter R.C., Binoux M.A., Clemmons D.R., et al. Recommendations for nomenclature of the insulin-like growth factor binding protein superfamily // Endocrinology. — 1998; 139: 4036.
6. Becker R.C. Advancing Biomarker Science in the 21st Century // Circ. Cardiovasc. Interv. — 2009; 2: 4–5.
7. Benoit C., Furber A., Le Bouil A. et al. Plasma homocysteine is not a predictive factor of restenosis after coronary angioplasty // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. — 1999; 92 (11): 1457–1460.
8. Bergers G., Brekken R., McMahon G. et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis // Nat. Cell. Biol. — 2000; 2: 737–744.
9. Bloch A., Liu X.M., Wang L.G. Regulation of c-myc expression in ML-1 human myeloblastic leukemia cells by c-ets-1 protein // Adv. Enzyme Regul. — 1995; 35: 35.
10. Burrage P.S., Mix K.S., Brinckerhoff C.E. Matrix metalloproteinases: role in arthritis // Front Biosci. — 2006; 11: 529–543.
11. Chidlow G., Wood J.P., Manavis J. et al. Expression of osteopontin in the rat retina: effects of excitotoxic and ischemic injuries // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2008; 49 (2): 762–771.
12. Clark D.E., Smith S.K., He Y. et al. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation // Biol. Reprod. — 1998; 59: 1540–1548.
13. Clark R., Strasser J., McCabe S. et al. Insulin-like growth factor-1 stimulation of lymphopoiesis // J. Clin. Invest. — 1993; 92: 540.
14. Collet J.P., Montalescot G., Le M.M. et al. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006; 48: 1326–1335.
15. Curry T.E. Jr., Osteen K.G. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle // Endocr. Rev. — 2003; 24: 428–465.
16. de Borst M.H., Prakash J., Sandovici M. et al. c-Jun NH2-terminal kinase is crucially involved in renal tubulo-interstitial inflammation // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2009; 331 (3): 896–905.
17. Dean R.A., Butler G.S., Hamma-Kourbali Y. et al. Identification of candidate angiogenic inhibitors processed by matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) in cell-based proteomic screens: disruption of vascular endothelial growth factor (VEGF)/heparin affine regulatory peptide (pleiotrophin) and VEGF/Connective tissue growth factor angiogenic inhibitory complexes by MMP-2 proteolysis // Mol Cell Biol. — 2007; 27: 8454–8465.
18. Denhardt D.T., Noda M., O'Regan A.W. et al. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival // J. Clin. Invest. — 2001; 107: 1055–1061.
19. Derer W., Barnathan E.S., Safak E. et al. Vitronectin Concentrations Predict Risk in Patients Undergoing Coronary Stenting // Circulation: Cardiovascular Interventions. — 2009; 2: 14–19.
20. Dibra A., Kastrati A., Mehilli J. et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients // N. Engl. J. Med. — 2005; 353: 663–670.
21. Dzavik V., Buller C.E., Lamas G.A. et al. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA) — trial // Circulation. — 2006; 114: 2449–2457.
22. Ekmekci H., Sonmez H., Ekmekci O.B. et al. Plasma vitronectin levels in patients with coronary atherosclerosis are increased and correlate with extent of disease // J. Thromb. Thrombolysis. — 2002; 14: 221–225.
23. Ekmekci O.B., Ekmekci H. Vitronectin in atherosclerotic disease // Clin. Chim. Acta. — 2006; 368: 77–83.
24. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // Nat. Med. 2003; 9: 669–676.
25. Fox K.A., Poole-Wilson P., Clayton T.C. et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial // Lancet. — 2005; 366: 914–920.
26. Gaglia Jr M.A., Torguson R., Xue Z. et al. Insurance Type Influences the Use of Drug-Eluting Stents // J. Am. Coll. Cardiol. Interv. — 2010; 3 (7): 773–779.
27. Gauer S., Hauser I.A., Obermüller N. et al. Synergistic induction of osteopontin by aldosterone and inflammatory cytokines in mesangial cells // J. Cell. Biochem. — 2008; 103 (2): 615–623.
28. Gershlick A., De Scheerder I., Chevalier B. et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial // Circulation. — 2004; 109: 487–493.

Полный список литературы, включающий 80 пунктов, находится в редакции.

АНОНС

19 - 21 ЖОВТНЯ

ДНІПРОПЕТРОВСЬК, ПАЛАЦ СТУДЕНТІВ
(парк ім. Шевченка)

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л.ШУПИКА
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ГОЛОВНЕ УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ
ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ



III З'їзд СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ УКРАЇНИ

III з'їзд сімейних лікарів України входить до затвердженого 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

ПАРТНЕР-ОРГАНІЗАТОР

Фартоп

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР

“Здоров'я України. Медичні журнали”

ГЕНЕРАЛЬНІ СПОНСОРИ:



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ZENTIVA
У складі групи санофі-авенсіс

Kusum

АПТЕКА
3 турботою та відповідальністю!

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР

Сімейна медицина Журнал



GlaxoSmithKline

Ближче до людей
ARTERIUM

**ЕКОНОМ
АПТЕКА**

NYCOMED



ЮРІЯ-ФАРМ

МЕДА



Т.В. Мироненко, М.Г. Шамрай,
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Псевдососудистое течение опухолей головного мозга

Введение

Диагностика опухолевых и сосудистых заболеваний головного мозга нередко вызывает обостренные затруднения. Хотя нейровизуализационные методы диагностики (компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головы) значительно облегчают данный процесс, в ряде случаев они оказываются малоинформативными. В подобной ситуации возникают реальные сложности в решении лечебно-диагностических задач [1, 3, 10, 13].

Кроме того, имеет место неточная оценка характера внутримозгового процесса, что негативно влияет на прогноз заболевания. В основе подобных диагностических затруднений лежит много причин, главной из которых является общность отдельных клинических симптомов опухолей головного мозга и цереброваскулярных заболеваний.

К ним могут быть отнесены случаи с острой, инсультоподобной манифестацией опухолей, псевдоопухолевое течение хронической цереброваскулярной патологии, возможное их сочетание [2, 4, 6]. В связи с этим представляется целесообразным проанализировать клинический полиморфизм опухолевых и сосудистых заболеваний головного мозга и таким образом оптимизировать диагностический процесс при указанной патологии.

Цель данного исследования — определить особенности клинической дифференциации опухоле-

вого и сосудистого поражения головного мозга на основании клинко-неврологического, патоморфологического и нейровизуализационного исследований.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 60 больных (средний возраст — $52 \pm 10,6$ года; 30 женщин и 30 мужчин) с атипичным течением опухолевых и сосудистых заболеваний головного мозга. В процессе наблюдения были использованы общеклинические, неврологические, рентгенологический (ангиография), нейровизуализационный (КТ, МРТ головы), патоморфологические (изучение макропрепаратов при аутопсии, гистологическое исследование препаратов опухолей) и статистические методы исследования.

Среди обследованных пациентов у 48 (84,0%) опухоли головного мозга имитировали сосудистые заболевания центральной нервной системы (ЦНС): у 23 (39,0%) больных — мозговые инсульты; у 14 (25,0%) — гипертензивные и атеросклеротические энцефалопатии; у 11 (20,0%) — повторные транзиторные ишемические атаки (ТИА) (как правило, в одном и том же сосудистом бассейне).

У 10 (16,0%) обследованных хроническая недостаточность мозгового кровообращения носила псевдоопухолевый характер клинического течения, однако опухоли головного мозга у этих пациентов были исключены (табл. 1).

Таблица 1. Диагностические ошибки опухолей головного мозга с псевдососудистым течением

Характер опухоли	ТИА	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт	Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ)	Заболевания ЦНС	Всего
Нейроэпителиальные опухоли	1/2,0%	7/12,0%	4/6,0%	5/8,0%	5/8,0%	22/36,0%
Мезодермальные опухоли	5/8,0%	1/2,0%	0	4/7,0%	3/5,0%	13/22,0%
Метастатические опухоли	0	0	5/8,0%	5/8,0%	5/9,0%	15/25,0%
Менингиомы	6/10,0%	1/2,0%	0	3/5,0%	0	10/17,0%
Всего	12/20,0%	9/15,0%	9/15,0%	17/28,0%	13/22,0%	60/100%



Таблиця 2. Характеристика опухолей головного мозга с атипичным течением

Окончательный диагноз	Предварительный диагноз					
	ТИА	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт	ДЭ	Мигрень	Всего
Нейроэпителиальные опухоли	1/2,0%	7/14,0%	1/2,0%	6/12,0%	1/2,0%	16/32,0%
Менингиомы	5/10,0%	2/4,0%	2/4,0%	3/6,0%	1/2,0%	13/26,0%
Мезодермальные опухоли	2/4,0%	1/2,0%	1/2,0%	1/2,0%	1/2,0%	6/12,0%
Метастатические опухоли	0	1/2,0%	5/10,0%	5/10,0%	4/8,0%	15/30,0
Всего	8/16,0%	11/22,0%	9/18,0%	15/30,0%	7/14,0%	50/100%

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, менингиомы и нейроэпителиальные опухоли головного мозга чаще всего имитировали клиническую картину хронического нарушения мозгового кровообращения — 17 (28,0%) случаев, мозговых инсультов — у 18 (30,0%) больных и преходящих нарушений мозгового кровообращения — в 12 (20,0%) наблюдениях. В 13 (22,0%) случаях больным ошибочно устанавливали диагноз иных заболеваний ЦНС. Как правило, это были пациенты с церебральным арахноидитом — 6 (10,0%), мигренью — 4 (6,0%), венозной энцефалопатией — 3 (5,0%) человека.

Клинико-инструментальные сопоставления у пациентов с опухолями головного мозга, которые имитировали сосудистый характер процесса, показали, что диагностические сложности вызвал комплекс сходных неспецифических симптомов, который наблюдался как при цереброваскулярной, так и неопластической патологии.

К подобным симптомам относятся: стойкая головная боль, головная боль пароксизмального характера, парциальные судорожные припадки, повторные ТИА в одном и том же сосудистом бассейне, прогрессирующее снижение когнитивных функций, которое расценивается как мультиинфарктная деменция [5, 8, 14]. Клинически их принадлежность к сосудистым симптомам обычно не вызвала сомнений. Можно предположить, что в основе начальных проявлений опухолевого процесса могли лежать те же патогенетические механизмы, реально отмечающиеся у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга [7, 12].

Результаты исследования

Клиническая картина диагностируемых форм мигрени у пациентов с опухолевым поражением ЦНС (19,6% больных) была полиморфной. У 4 (7%) пациентов ранее выявляли мигрень с аурой (офтальмическая, гемипарестетическая), в 7 (12,5%) случаях больные длительно лечились по поводу мигрени без ауры. У них отмечалась практически постоянная головная боль, вегетосудистые пароксизмы, парциальные сенсорные парок-

сизмы, нарушение координации. КТ проводилась, как правило, без контрастного усиления и чаще, чем МРТ головы. Состояние пациентов обычно улучшалось после правильно подобранного симптоматического лечения, которое включало противосудорожные, противоотечные, веноотонизирующие, вазоактивные и нейротропные препараты.

В связи с этим опухоль головного мозга вовремя не диагностировалась. Как видно из данных, приведенных в таблице 2, цереброваскулярные заболевания доминировали в структуре диагностических ошибок. Логично, что с учетом широкой распространенности сосудистых заболеваний головного мозга особое значение приобретает выявление его опухолей, клинически протекающих по псевдососудистому типу. Наши наблюдения показали, что определенным видам опухолей могут соответствовать симптомы, свойственные некоторым формам сосудистых заболеваний головного мозга.

Клиническая симптоматика при нейроэпителиальных опухолях (16/32,0%) очень часто имитировала инсульты, как геморрагические (1/2,0%), так и ишемические (7/12,0%), ДЭ (6/10,0%) (атеросклеротическую и гипертензивную).

При ангиографии у пациентов с нейроэпителиальными опухолями обычно выявляли бессосудистые зоны в капиллярной и венозной фазах. Иногда через всю опухоль проходили ветви крупных мозговых сосудов. В ряде случаев регистрировалась ошибочная, дополнительная, беспорядочно расположенная патологическая сосудистая сеть. Гистологически в опухолевой ткани выявляли большое количество новообразованных сосудов. Отмечались некрозы разной величины с кровоизлиянием в них различных размеров и давности. В отдельных случаях это были гематомы значительных размеров, расположенные как внутри, так и вне опухоли.

При КТ-, МРТ-исследовании в зоне опухоли выявлялись, как правило, участки сниженной и повышенной плотности (интенсивности) с различной степени перифокальным отеком с неровными, нечеткими краями.



Нейроэпителиальные опухоли имели патологически измененную сосудистую сеть, многочисленные некрозы и кровоизлияния в некротизированную ткань (от диапедезных до гематом обширных размеров). Очевидно, что мелкие кровоизлияния в ткани опухоли и за ее пределами могли проявляться клинически редкими преходящими нарушениями мозгового кровообращения, но значительно чаще — остро развивающимися мозговыми инсультами (рисунок).

При менингиомах (13/26,0%) преобладали ТИА (5/10,0%).

В связи с длительным периодом развития, характерным для менингиом, особенно расположенных в функционально менее значимых областях мозга, эти симптомы нередко выявляли у лиц уже пожилого возраста [11].

При этом они часто сочетались с прогрессирующими сосудистыми заболеваниями (ДЭ), что являлось дополнительным моментом, осложняющим диагностику (3/6,0%) случаев.

При ангиографии установлено кровоснабжение менингиом из крупных артерий поверхности мозга. Характерно также участие в кровоснабжении опухолей ветвей из системы наружной сонной артерии. В свою очередь, ветви этих артерий внедрялись в оболочку опухоли, обильно ее васкуляризируя и проникая в строму. В связи с большими размерами менингиом выявлены смещения стволов артерий мозга или их ветвей с нарушением проходимости.

Гистологически отмечали различную степень васкуляризации самой опухоли, более обильную в участках, содержащих ксантомные клетки, однако свежие кровоизлияния выявляли редко.

При КТ и МРТ головы менингиомы диагностировали в 95% случаев. Отмечалась сложность их дифференциальной диагностики с хроническими внутримозговыми гематомами. Всегда выявляли ровные контуры, округлую форму и обширный отек вокруг опухоли, часто со смещением срединных структур мозга.

Можно предположить, что наиболее вероятными механизмами нарушений кровообращения при менингиомах как в самой опухоли, так и в окружающем мозговом веществе являлись следующие. Формируется синдром сосудистого обкрадывания в результате обильной васкуляризации опухоли из крупных церебральных артерий. Другой механизм ишемии отдельных областей мозга связан с компрессией крупных мозговых сосудов растущей опухолью и обширным окружающим отеком. В результате выраженной перестройки сосудистой системы головного мозга формируется нестабильность общей гемодинамики (кардиальной, церебральной), нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения с развитием новых, повторных церебральных сосудистых катастроф.

Клиническая симптоматика метастатических опухолей (15/30,0%) характеризовалась преобла-

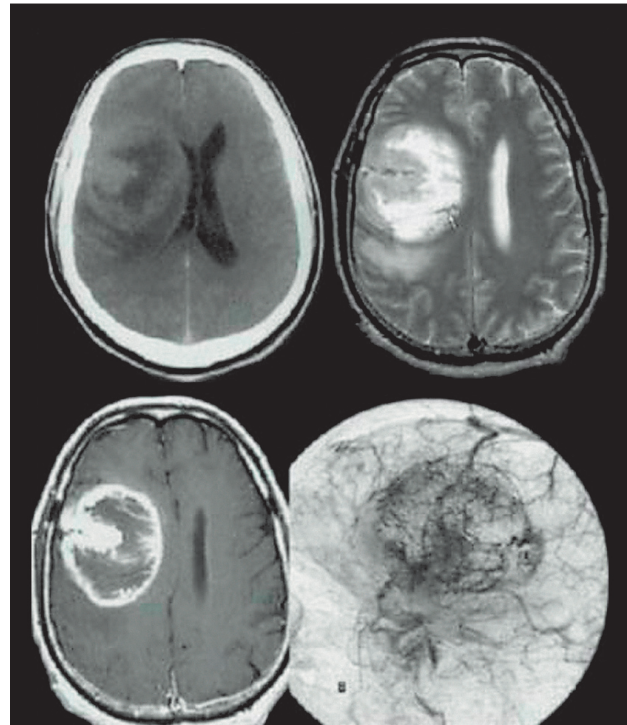


Рисунок. МРТ и ангиография сосудов головного мозга больной С.

Примечание: предварительный диагноз — инфаркт в области правой теменной доли; клинический диагноз — нейроэпителиальная опухоль правой теменной доли; заключение МРТ — очаг округлой формы с четкими контурами в правой теменной области; в зоне очага визуализируются гипер-, гипоинтенсивные сигналы, компрессия правого бокового желудочка; заключение ангиографии — дополнительная патологическая сосудистая сеть в зоне правой среднемозговой артерии.

данием симптомов геморрагических мозговых инсультов (5/10,0%) и ДЭ (5/10,0%).

При ангиографии метастатические опухоли имели вид узлов округлой формы, состоящих из мелкососудистой сети. Капиллярная фаза была представлена в виде широких дренирующих вен. Вокруг сосудистой сети отмечалась бессосудистая зона. Крупные артерии мозга, подходящие к капсуле, принимали участие в кровоснабжении метастаза. Как и первичные опухоли, крупные метастазы компримировали магистральные артерии головы. Гистологически в метастазе определялись патологически измененные клетки из первичных очагов различных опухолей (легкие, желудок, молочные железы). Характер сосудистых изменений в метастазе во многом определяется соотношением клеточных и сосудистых элементов. Наблюдались опухоли с большими очагами некроза и обширным кровоизлиянием в них [9].

При проведении КТ, МРТ головы у пациентов с метастазами в головном мозге были выявлены полиморфные очаговые изменения мозгового вещества. Наряду с гиподенсивными очагами часто отмечались гиперденсивные. В большинстве случаев они были множественными, округлой формы с отеком в виде нескольких перифокальных колец разных размеров. В очаге выявляли клетки,



иногда наполненные жидкостью. Деструктивные изменения в ткани и сосудах метастазов могли вызвать клиническую картину геморрагических инсультов, в то время как компрессия внутримозговых сосудов приводила к развитию очаговых ишемических изменений в нем. Роль сосудистого фактора в клинической картине метастазирования в головной мозг значительная. Затруднения диагностики возникают у онкологических больных пожилого возраста, у которых часто отмечается хроническое нарушение мозгового кровообращения.

Клиническую симптоматику опухолей мезодермального происхождения (6 (12%)) отличало преобладание таких форм цереброваскулярных расстройств, как ТИА — 2 (4%); реже наблюдались мозговые инсульты и ДЭ. При ангиографии выявляли признаки объемного образования, нередко вызывавшего компрессию внутримозговых сосудов, в единичных случаях наблюдались геморрагии в опухолевые узлы. При нейровизуализации отмечались полиморфные изменения мозгового вещества, множественные и одиночные очаги, признаки масс-эффекта, вентрикуломегалия, связанная как с окклюзией ликворных путей, так и с дислокацией мозговых структур.

Таким образом, при сопоставлении клинической картины опухолей головного мозга с атипичным (псевдососудистым) течением с результатами клинико-инструментальных и патоморфологических исследований выявлена корреляция между характером этих симптомов и видом сосудистых нарушений в опухолях головного мозга, а также структурно-функциональными параметрами их сосудистого обеспечения. Предполагаемые при этом механизмы дисциркуляции (сосудистый фактор), действующие при опухолях головного мозга, могли реализоваться в виде клинических симптомов, свойственных различным формам цереброваскулярной патологии.

Заключение

Дифференциальная диагностика опухолевых и сосудистых заболеваний головного мозга является весьма затруднительной. Это связано с общностью многих симптомов и признаков, характерных как для опухолей, так и для сосудистых заболеваний головного мозга. Отмечено также сходство некоторых показателей, полученных при инструментальных исследованиях. В основе этого феноме-

на лежат факторы, вероятно, различные по своей природе и действующие в разных сочетаниях.

Показано, что сосудистое обеспечение различных видов опухолей отличается в количественном и качественном отношении. Установлено, что патологически измененные системы кровоснабжения опухолей и их ангиоархитектоника может послужить морфологической основой нарушений кровообращения в самой опухоли и веществе головного мозга и обусловить атипичность клинического течения как опухолевого, так и сосудистого заболевания головного мозга.

Приоритетными методами дифференциальной диагностики опухолей головного мозга остаются: динамика клинико-неврологических параметров, КТ, МРТ головы в сосудистом режиме, церебральная ангиография.

Последовательность их применения определяет-ся в зависимости от предполагаемой диагностической концепции.

Литература

1. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Т.Я. Компьютерная томография головного мозга. — М., 1986. — 283 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М., 2001. — 327 с.
3. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. — М: Видар, 1997. — 472 с.
4. Крылов В.В., Лебедев В.В. Неотложная нейрохирургия. — М., 2000. — 568 с.
5. МIRONENKO Т.В. Дисциркуляторные энцефалопатии. Методические рекомендации. — Луганск, 2004. — 37 с.
6. МIRONENKO Т.В., Сорокин Ю.Н., Бахтояров П.Д. Актуальные вопросы ангионеврологии. — Луганск, 2006. — 286 с.
7. Пулатов А.М. Сосудисто-мозговые инсульты и кризы с опухолеподобным течением. — М., 1966. — 219 с.
8. Ромоданов А.П., Зозуля Ю.А., Соснов Ю.Д. Метастатические опухоли головного мозга. — М., 1985. — 198 с.
9. Самойлов В.И. Диагностика опухолей головного мозга. — М., 1985. — 326 с.
10. Старченко А.А. Клиническая нейрореаниматология. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 942 с.
11. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутречерепные менингиомы. — СПб.: Изд-во РНХИ им. Профессора Поленова, 2001. — 560 с.
12. Шмырев В.И. Клинический полиморфизм опухолевых и сосудистых заболеваний мозга: патологические особенности // Клиническая медицина. — 1993; 2: 17–21.
13. Danbolt N.C. Diagnostic methods in neurosurgery // II Progr. Neurobiol. — 2001; 65 (1): 1–15.
14. Ojemann R.Y. Neurological surgery Eol by Youmans — Сп. 129 — W.B. Saunders — 2007. — CD. 5–7.



Не сегодня, дорогой, – у меня болит голова

В июле 2011 года в авторитетном журнале *Stroke* были опубликованы результаты перекрестного исследования по изучению триггерных факторов и риска разрыва внутричерепных аневризм, которое недавно завершили ученые из Нидерландов (Vlak et al., *Stroke*, 2011 Jul, 42 (7): 1878–1882). Авторы в течение 3 лет наблюдали за 250 пациентами, перенесшими субарахноидальное кровоизлияние. Они заполняли опросник, состоящий из 30 пунктов, целью которого было выявить потенциальные триггерные факторы субарахноидального кровоизлияния, частоту и интенсивность их воздействия. Затем исследователи оценили относительный риск разрыва после воздействия триггеров и рассчитали присущий этой популяции риск. Было выявлено 8 количественных факторов, связанных с разрывом аневризм: потребление кофе (ОР 1,7; 95% ДИ 1,2–2,4), колы (ОР 3,4; 95% ДИ 1,5–7,9), испуг (ОР 23,3; 95% ДИ 4,2–128), гнев (ОР 6,3; 95% ДИ 4,6–25), натуживание при дефекации (ОР 7,3; 95% ДИ 2,9–19), половой акт (ОР 11,2; 95% ДИ 5,3–24), высмаркивание (ОР 2,4; 95% ДИ 1,3–4,5), интенсивные физические нагрузки (ОР 2,4; 95% ДИ 1,2–4,2). Авторами было установлено, что самый высокий популяционный риск характерен для потребления кофе (10,6%) и интенсивных физических нагрузок (7,9%). Все эти факторы связаны с внезапным и непродолжительным повышением артериального давления, что, видимо, является причиной разрыва аневризмы. Некоторые из этих триггеров модифицируемы, однако для понимания того, приводит ли избегание этих видов активности к снижению риска разрыва, требуются дальнейшие исследования.

В журнале *Stroke* (2011 Jul, 42 (7): 1807–1808) в статье с весьма ироничным названием «Not tonight, darling, I might get a headache» («Не сегодня, дорогой, – у меня болит голова») это исследование обсуждают невролог Malcolm R. Macleod (Центр клинических нейронаук Эдинбургского университета, Шотландия) и нейрорадиолог Phil M. White (отделение нейрорадиологии, Западный госпиталь общего профиля, Эдинбург, Шотландия), ставя под вопрос необходимость избегания таких рутинных видов активности как метода снижения риска разрыва артериальных аневризм.

Достижения нейровизуализации и увеличение количества проводимых обследований привели к появлению новых дилемм, связанных с тактикой ведения пациентов. Нервавшиеся внутричерепные аневризмы (НВЧА) выявляют примерно у 2% пациентов, которым проводят цифровую субтракционную ангиографию, и у 0,4% тех, которым проводят магнитно-резонансную томографию. Оптимальная тактика ведения таких пациентов все еще неясна.

Пациенты с НВЧА имеют повышенный риск развития субарахноидального кровоизлияния (САК), однако для того, чтобы понять, какой метод лечения им наиболее подходит, следует больше узнать о естественном течении НВЧА, факторах, провоцирующих разрыв, и о риске и потенциальной пользе интервенции. В последние годы группа Utrecht, наиболее новая работа

которой представлена в данном выпуске журнала *Stroke*, внесла большой вклад в понимание вышеупомянутых вопросов.

По всей видимости, наилучшие оценочные данные о риске разрыва аневризм происходят из исследования International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA), согласно которым этот показатель составляет примерно 0,1% для аневризм < 7 мм в диаметре и 0,2% для более крупных образований; при этом наиболее высокий риск отмечается у лиц с крупными аневризмами сосудов задней циркуляции (вертебробазилярного бассейна). Моделирование свидетельствует, что риск повышается пропорционально трети диаметра аневризмы. Примечательно, что среди асимптомных аневризм менее одной из каждой пяти достигают размера > 10 мм в диаметре и находятся в системе передней циркуляции.



Парадоксально, что несмотря на очевидно крайне низкий риск разрыва, большинство аневризм, являющихся причиной САК, представляют собой небольшие аневризмы системы передней циркуляции. Наиболее рациональным объяснением, предложенным Wiebers и соавторами, которое в значительной мере поддерживается математическими изысканиями, является то, что большинство САК связаны с разрывом недавно образовавшихся аневризм, а не с разрывом давно существующих НВЧА. Mitchell и Jakubowski предположили, что у пациентов с маленькими аневризмами (< 10 мм в диаметре) и отсутствием САК в анамнезе риск разрыва является максимальным в первые 42 нед после образования аневризмы, а затем представляется крайне низким. Что касается крупных аневризм, то риск их разрыва не меняется со временем, то есть является постоянным. Очевидно, что это крайне важно при оценке вероятной пользы лечения и модификации поведения у лиц с НВЧА.

Каковы тогда риск и потенциальная польза лечения? Эндоваскулярное лечение, видимо, безопасней койлинга (*прим. ред.* — метод лечения аневризм посредством образования петли артерии): так, по данным недавнего систематического обзора, риск смерти, связанный с интервенцией, составляет 1,2%, а неблагоприятного исхода — 4,8%. По данным ангиографии, удовлетворительный результат был получен в 86,1% случаев, однако у 24,2% пациентов отмечался рецидив и у 9,1% пациентов пришлось повторить процедуру; 75% аневризм, о которых шла речь в этом систематическом обзоре, были < 10 мм в диаметре.

Конечно, в этих крупных обсервационных исследованиях могли принимать участие пациенты, у которых отмечали высокий риск кровотечения, и ввиду ограниченного периода наблюдения оценка осложнений, вероятно, была неадекватной. Nagga и соавторы рассматривали некоторые методологические вопросы исследований, у которых пациентам проводили койлинг, в частности ограниченный период наблюдения и скудность доказательных данных. С учетом этих моментов авторы пришли к выводу, что годичный риск кровотечения после койлинга НВЧА составляет те же 0,2%. Это значит, что риск геморагии после эндоваскулярного лечения существенно не отличался от того, который наблюдали в лонгитудинальных исследованиях с участием пациентов с НВЧА. К сожалению, крупное рандомизированное контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности эндоваскулярного лечения НВЧА было приостановлено ввиду слишком медленного набора пациентов.

Поэтому представляется важным полагать, что примерно 2% взрослого населения с небольшими нервавшими аневризмами передней циркуляции лучше всего рекомендовать избегать всякого лечения, кроме случаев, когда существуют веские альтернативные причины для оперативного вме-

шательства. Однако при таких обстоятельствах пациенты часто беспокоятся относительно состояния собственного здоровья и перспективы наличия в голове «бомбы замедленного действия», которая может разорваться в один миг. Несмотря на небольшое количество исследований, типичным клиническим наблюдением является то, что риск разрыва у этих пациентов в значительной мере связан с их тревогой и депрессией, которые обусловлены их знанием о потенциальном риске и возможных последствиях САК. В связи с этим пациенты часто спрашивают, стоит ли им изменить образ жизни или поведение с тем, чтобы минимизировать риск разрыва аневризмы? Стоит ли нам рекомендовать больным, принимая во внимание данные Vlak и соавторов, избегать рутинной активности, включая потребление кофеина, высмаркивание, половой акт или другие физические нагрузки?

Во-первых, действительны ли их данные? Перекрестный дизайн является приемлемым, однако связан с определенными рисками. В их исследовании описано 54% подходящих пациентов, причем женщин было значительно больше. Несмотря на то, что авторы осознавали этот риск, неясно, были ли их усилия (анализ рутинных данных медицинской документации на предмет физической активности во время развития САК) достаточными для того, чтобы нивелировать искажение данных.

Есть также указания на предмет наличия систематических ошибок, вызванных различием в точности или полноте воспоминаний о прошлых событиях. Например, среди городской северно-европейской популяции, где > 60% людей курят, кажется маловероятным, что 20% не кашляли, не чихали и не сморкались в течение года, предшествовавшего развитию САК. Кажется несколько неправдоподобным (даже для жителей Нидерландов), что около 60% пациентов в течение более чем 1 года ни разу не испытывали чувство гнева. Эти наблюдения являются важными, поскольку если, например, о гнев в течение предшествующего года по-разному вспоминали лица, испытывавшие это чувство непосредственно перед развитием у них САК, впоследствии это будет приводить к преувеличению взаимосвязи между гневом и началом САК и может завышать наблюдаемый риск.

Еще одна проблема состоит в трудностях выявления причинности, а не простой связи. Кофеин — один из безрецептурных препаратов от головной боли; многие из нас пьют крепкий кофе при ощущении «тяжелой головы» («fuzzy headedness») или легкой головной боли. Связь между потреблением кофе и САК может иметь обратную причинность, то есть неопределенная, неспецифическая продромальная симптоматика провоцирует потребление кофе и таким образом расценивается как связь последнего с развитием САК.

Во-вторых, даже если эти данные верны, имеют ли они достаточную клиническую значимость, чтобы рекомендовать людям с выявленными НВЧА



избегать определенной активности? Ответ на этот вопрос лежит в нежелании авторов рекомендовать пациентам избегать интенсивной физической нагрузки и в том числе сексуальной активности даже несмотря на то, что они же сообщают о 12,2% популяционном риске разрыва, связанном с вышеупомянутыми действиями. Если рассматривать этот вопрос с точки зрения тех, кто перенес САК, риск кажется более высоким; однако по причине того, что абсолютный риск САК столь низкий, клиническая польза для лиц с НВЧА в лучшем случае маргинальная, и даже более вероятно, что эта польза перекрывается ухудшением качества и уменьшением продолжительности жизни, связанной с избеганием физической активности и сексуальных отношений.

В сущности, можно скомбинировать данные о популяционном риске и частоте разных видов физической активности, которые приводят авторы, с оценочным риском разрыва НВЧА с тем, чтобы подсчитать, сколько актов той или иной активности следует избегать, чтобы предупредить одно САК. Чтобы избежать одного САК пациентам высокого риска (аневризмы > 7 мм в диаметре) следует не выпить 670 тыс. чашек кофе и не со-

вершить 64 тыс. раз половых актов, а пациентам низкого риска (аневризмы < 7 мм) — не выпить 13,4 млн чашек кофе и избежать 1,3 млн половых актов. Иными словами, следует избегать сексуальной активности 20 тыс. лет, чтобы предотвратить одно САК.

Таким образом, даже если представленные данные достаточно точно отражают риск, связанный с определенной активностью и развитием САК у лиц с НВЧА, абсолютный риск является тривиальным и для большинства пациентов перевешивается последствиями, связанными с модификацией образа жизни, необходимой для того, чтобы предотвратить одно САК. Если абсолютный риск разрыва достаточно высок, чтобы думать о превентивном лечении, тогда врачебным императивом должно быть радикальное лечение аневризмы. Вероятно, обоснованы рекомендации о том, что за несколько часов до интервенции пациентам стоит избегать полового акта, употребления крепкого кофе, поднятия тяжестей и натуживания при дефекации, однако эти рекомендации сами по себе являются частью надлежащей клинической практики.

Stroke 2011, Jul, 42 (7): 1807–1808.

Подготовил Константин Кремец

Комментарий

Статью комментирует врач-нейрохирург, интервенционный нейрорадиолог отделения неотложной сосудистой нейрохирургии ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А.П. Ромоданова» НАМН Украины, кандидат медицинских наук, научный сотрудник

Владимир Васильевич МОРОЗ:

Диагностика и хирургическое лечение разорвавшихся артериальных аневризм (АА) головного мозга на данном этапе развития современной нейрохирургии и интервенционной нейрорадиологии, с моей точки зрения, уже не является проблемой. Широко отработаны способы лечения и показания к хирургической коррекции АА, проявившей себя субарахноидальным кровоизлиянием (САК) при компенсированном и субкомпенсированном состоянии пациента, соответствующем I–III градации шкалы Ханта — Хесса (Hunt — Hess). Определенные сомнения и затруднения в тактике лечения вызывает самая тяжелая категория больных со степенью тяжести, соответствующей IV–V градации той же шкалы, у которых разрыв АА не сопровождается формированием большого объема внутричерепной гематомы.

Благодаря широкому распространению современных методов нейровизуализации появляется другая проблема, а именно, что делать с диагностированными неразорвавшимися АА головного мозга? Определенно понятно, что риск разрыва асимптомной АА минимальный.

Однако, согласно проведенным исследованиям, он прогрессивно повышается, если пациент

информирован о наличии у него данного вида патологии — до 14% в год. Если авторы статьи придумали столь оригинальное ее название, то могу сообщить о некоторых интересных и весьма познавательных фактах. Согласно проведенным исследованиям, половой акт или другие формы физических нагрузок провоцировали разрыв аневризмы в 3,8–14,5% случаев (J. Neurosurg. 2011 Apr; 114 (4): 969–977. Epub 2010 Jun 11. Sexual intercourse and cerebral aneurysmal rupture: potential mechanisms and precipitants (Reynolds M.R., Willie J.T., Zipfel G.J., Dacey R.G.)).

Риск разрыва АА с определенной долей вероятности позволяет прогнозировать современные средства (программное обеспечение) вычислительной гидродинамики (CFD).

Некоторые авторы указывают на преимущества хирургического лечения неразорвавшихся АА у лиц пожилого возраста по сравнению с естественным течением заболевания.

По поводу факторов, определяющих разрыв АА, могу сказать, что кроме размеров АА, есть и другие, определяющие риск разрыва и формирования АА. Частота наблюдаемости АА у женщин в 1,6 раза выше [Rinkel G.J., 1998]. Курение значимо



ускоряет увеличение АА в размерах и повышает риск развития САК (Juvela S., Porras M., Poussa K. 2000, Jeffrey S., 2009). АА средней мозговой артерии и вертебробазилярного бассейна имеют достоверно более высокий риск разрыва (Asari S., Ohmoto T., 1993). Исходя из многих исследований, сам по себе размер АА не является абсолютно прогностическим фактором разрыва АА. Значительный интерес представляют работы последних лет, проведенные на кафедре аэрокосмических исследований Нью-Йоркского университета. Сравнив формы АА в группах пациентов с разорвавшимися и неразорвавшимися АА, авторы пришли к выводам, что независимыми и статистически значимыми факторами риска разрыва АА являются угол наклона АА по отношению к несущему АА сосуду, а также отношение высоты аневризматического мешка к среднему диаметру сосуда, на котором он располагается. Оказалось, что угол в 112° является критическим. При дальнейшем его увеличении АА разрываются. Соотношение высоты АА к диаметру сосуда, превышающее 2,05, разграничивает группу неразорвавшихся и разорвавшихся АА. Определенные авторами индексы ундуляции (неровности), эллиптичности и несферичности АА имеют зна-

чение при определении риска ее разрыва. Структура шейки АА является значимой характеристикой при определении риска ее разрыва. Продemonстрировано, что АА с широкой шейкой на широком сосуде разрываются при гораздо большем размере, чем АА с узкой шейкой на тонком сосуде (Hassan T., Timofeev E.V., Saito T., 2005). Несмотря на многочисленные работы, посвященные проблематике естественного течения АА и риска их разрыва, требуется дальнейшая организация высококачественных проспективных исследований.

С моей точки зрения, показания к лечению и способ коррекции неразорвавшейся АА следует определять индивидуально в каждом конкретном случае. Абсолютными показаниями к хирургическому лечению неразорвавшейся АА считаю наличие таких факторов риска: большие размеры АА, ее симптомность, склонность к увеличению, наличие эпизодов САК в анамнезе, наличие стойкой артериальной гипертензии. Нейрохирург, интервенционный нейрорадиолог должен оценить свои возможности, взвесить вероятность развития интраоперационных, послеоперационных осложнений и только после этого принять адекватное решение.

АНОНС

Міжнародний симпозиум

Інтеграція лабораторної інформації в діагностиці та профілактиці

8–9 листопада 2011 року, м. Київ

Наукова тематика заходу

- I. Роль сучасних маркерів та методів у діагностиці критичних станів, внутрішніх та інфекційних хвороб
- II. Освіта з клінічної хімії та лабораторної медицини

Запрошуються завідувачі кафедр лабораторної діагностики навчальних закладів медичної освіти, голови регіональних товариств та головні спеціалісти з клінічної лабораторної діагностики, лікарі-лаборанти та лаборанти з вищою немедичною освітою, фахівці інших медичних спеціальностей.

Міжнародний симпозиум відбудеться на базі санаторію «Жовтень» (Конча-Заспа)

За детальною інформацією звертатися за адресою: 03680, м. Київ, Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, вул. Героїв Севастополя, 30.

Відповідальна особа:

Дєєв Валерій Аркадійович — тел./факс: (044) 408-63-55, (050) 593-71-19,
e-mail: deyevlab@ukr.net



5 років

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ УКРАЇНА V Національний конгрес Київ, 14-16 березня 2012

Відеолекції з заходів дивіться на унікальному медичному інтернет-ресурсі

www.chil.com.ua



ЛЮДИНА ТА ЛІКИ УКРАЇНА регіональні конгреси



Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86-е, 2 під'їзд, офіс 7, тел./факс +38 (044) 200 17 73

Адреса для листування: а/с 72, Київ, 03150 e-mail: office@newvivo.com.ua

www.chil.com.ua



Прогрессивный церебральный мультифокальный инфаркт на фоне внутрисосудистой В-клеточной лимфомы

Введение

Внутрисосудистая лимфома (ВСЛ) является редким вариантом экстранодальной лимфомы с агрессивным клиническим течением, при котором отмечается пролиферация клеток опухоли в просвете сосудов, в частности капиллярных, исключая крупные артерии и вены. Ввиду вариабельных клинических симптомов и отсутствия лимфаденопатии диагноз ВСЛ очень сложно установить и по этой причине многие случаи диагностируют *post mortem*. В этом исследовании сообщается о случае ВСЛ у 42-летнего мужчины, у которого заболевание манифестировало клиническими симптомами прогрессирующего мультифокального церебрального инфарктирования.

Описание клинического случая

У 42-летнего ранее здорового тайского мужчины постепенно, в течение 2 мес, развилась атаксия, моторная афазия и симптомы поражения лобной доли. На компьютерной томограмме (КТ) головы выявлены множественные гиподенсивные зоны с обеих сторон в затылочно-теменно-лобной области и мозжечке, которые характерны для церебральных инфарктов (рис. 1). Пациент получал аспирин в дозе 300 мг/сут. Данные электроэнцефалографии были незначительными. В анализе крови отмечена незначительная анемия (гемоглобин — 10,1 г/дл, средний корпускулярный объем — 80 fl, лейкоциты — 6270 клеток/мм³, тромбоциты — 192 000 на 1 мм³; нейтрофилы — 72%, лимфоциты — 17%, моноциты — 11%). Тесты на предмет наличия антифосфолипидных (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, анти-B2GP1 антитела) и антинуклеарных антител, VDRL-тест (нетрепонеменная реакция на сифилис) были отрицательными.

Результаты других лабораторных тестов: скорость оседания эритроцитов — 89 мм/ч, С-реактивный белок — 64 мг/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 873 ЕД/л (норма 225–450 ЕД/л). В течение 2 нед его неврологическое состояние ухудшилось, что выразилось в развитии левосторонней гемиплегии и угнетения сознания. Кроме этого, возникла лихорадка с небольшим повышением температуры без явного источника инфекции, уровень ЛДГ увеличился до 1203 ЕД/л. В повторном анализе крови выявлена лишь анемия (гемоглобин — 8,5 г/дл, лейкоциты —



Рис. 1. КТ головы с контрастом, на которой видно гиподенсивный очаг и множественные точки с низкой интенсивностью с обеих сторон в теменно-затылочно-височной области. Патологические изменения больше выражены в левом полушарии мозга

¹Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

²Department of Pathology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

8220 клеток/мм³, тромбоциты — 160 000 на 1 мм³). Также у пациента отмечалась необъяснимая гипоксемия (PaO₂ 59,5 мм рт. ст., SaO₂ 92%, PaCO₂ 35,9 мм рт. ст.). При доплерографии вен ног патологии не выявлено. Была заподозрена ВСЛ. При изучении биоптатов костного мозга определялась нормальная морфология без признаков гемофагоцитоза и лимфомы как при окраске гематоксилином и эозином, так и при иммуногистохимическом исследовании. В связи с тем, что результаты изучения биоптатов костного мозга и спинномозговой жидкости были без особенностей, было решено случайным образом произвести биопсию кожи в области бедер с обеих сторон. При магнитно-резонансной томо-

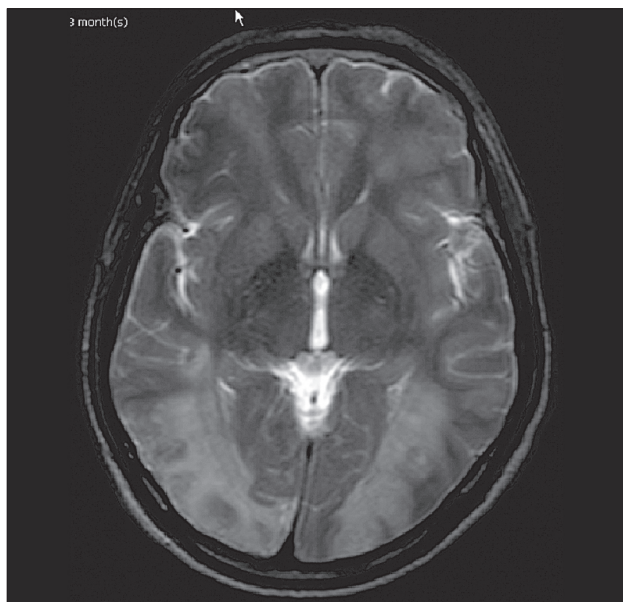


Рис. 2. МРТ головы, на которой визуализируются диффузные интрапаренхимальные очаги инфарктирования и кровоизлияния на разных этапах развития в обоих полушариях, которые изначально считали васкулитом



Рис. 3. МР-ангиограмма сосудов головного мозга, на которой видно, что артериальные сосуды передней и задней циркуляции проходимы с обеих сторон

графии (МРТ) головы выявлены диффузно расположенные очаги паренхиматозного инфарктирования и геморагий на разных стадиях эволюции в полушариях большого мозга и мозжечка с обеих сторон (рис. 2). Несмотря на это, при магнитно-резонансной ангиографии (МРА) головы выявлена нормальная сосудистая анатомия (рис. 3). Возникло подозрение на васкулит, поэтому пациент получал лечение в виде пульс-терапии метилпреднизолоном (1 г/сут в течение 5 дней), в результате чего симптомы частично регрессировали. Примечательно, что результаты изучения случайно взятых биоптатов кожи указывали на патологию — внутрисосудистую В-клеточную лимфому (CD20⁺-позитивная) (рис. 4). Кроме того, у пациента отмечалась нефротическая протеинурия (24-часовая протеинурия 3,91 г), гипоальбуминемия (1,9 г/л), гипертриглицеридемия (353 мг/дл) и очень низкий показатель липопротеидов высокой плотности (7 мг/л). Планировалось проведение химиотерапии, однако у пациента развился септический шок вследствие вентилятор-ассоциированной пневмонии, по причине чего он умер на 10-й день после установления окончательного диагноза.

Обсуждение

Клиническая манифестация ВСЛ вариабельна, но течение заболевания фульминантное, а прогноз неблагоприятный. У пациентов могут возникать различные симптомы, варьирующие от пирексии и неспецифических конституциональных симптомов до полиорганной недостаточности. Наиболее типичные клинические симптомы включают вовлечение нервной системы и кожи; поражение хотя бы одной из упомянутых систем отмечается у 68% пациентов. Сообщалось и о других клинических проявлениях заболевания в виде лихорадки неясного генеза, гипоксемии, нефротического синдрома, гемофагоцитарного синдрома, артрита и инфаркта миокарда. Анемия и повышение ЛДГ — наиболее характерные лабораторные выявления. Клинический диагноз ВСЛ сложен, и его редко удается установить ante mortem, а неблагоприятный прогноз у этих пациентов отражает задержки в диагностике и назначении химиотерапии. Сообщалось, что применение «случайной» биопсии кожи позволяет повысить вероятность успешной прижизненной диагностики ВСЛ.

У данного пациента заболевание проявилось неврологическими, а не кожными симптомами. Первичные гематологические изменения включали анемию и повышение ЛДГ, что неспецифично для ВСЛ. Другие тесты, которые информативны в диагностике ВСЛ (уровень растворимого рецептора к интерлейкину-2 и ферритина в сыворотке крови), не проводились. На основании изучения биоптатов костного мозга признаков гемофагоцитарного синдрома не выявлено. Однако ранее сообщалось, что при биопсии казалось бы нормальной кожи выявляли признаки ВСЛ. В данном случае биопсия кожи позволила установить диагноз ВСЛ.

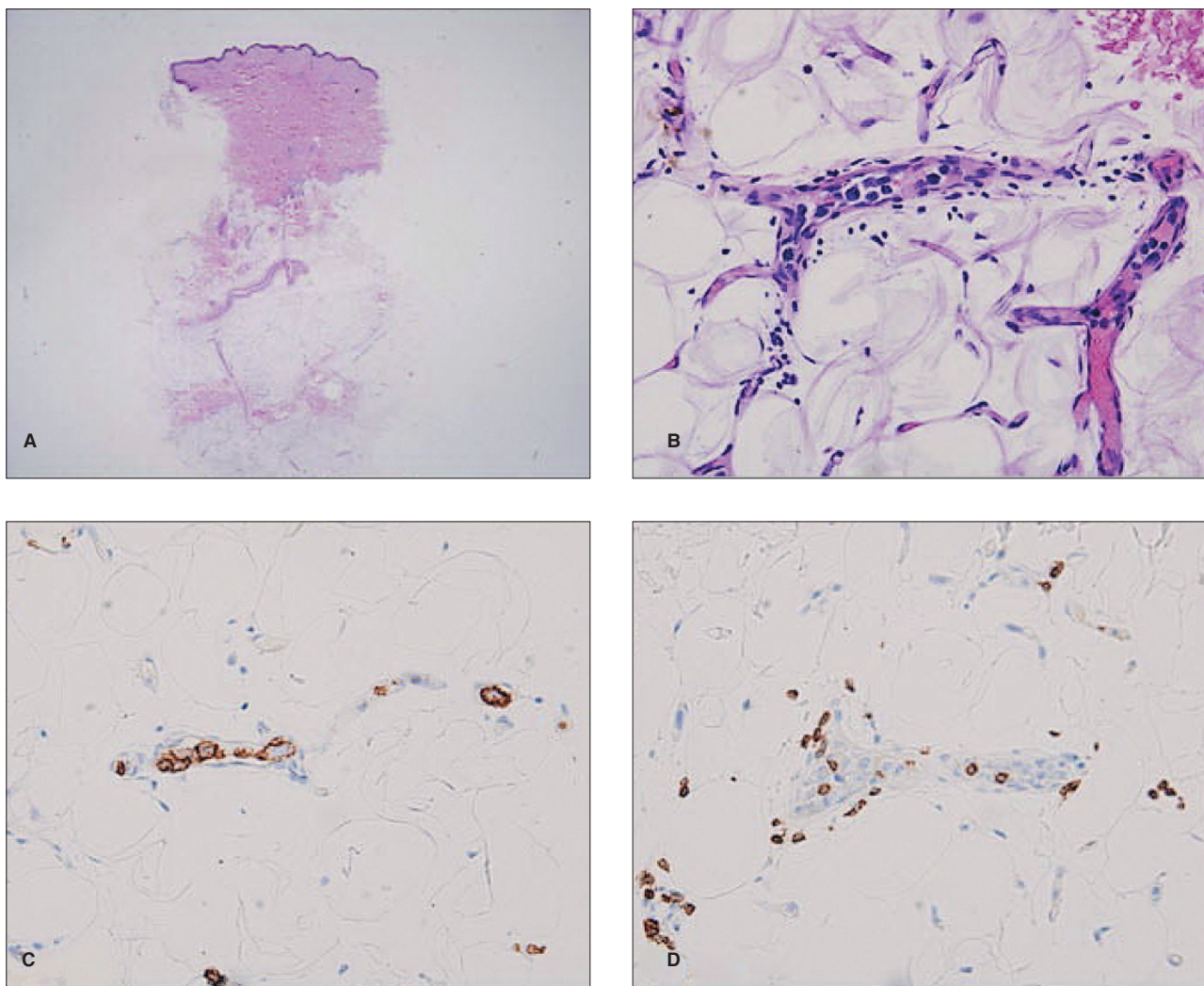


Рис. 4. Биоптат кожи: А — без явных патологических изменений при небольшом увеличении (окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 40$); В — при большом увеличении выявлено несколько клеток крупноклеточной лимфомы в просвете сосудов подкожного жира (окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 400$); С — клетки крупноклеточной лимфомы, маркированные CD^{20+} ; D — рассеянные небольшие CD^{3+} -лимфоциты среди крупноклеточных элементов

Неврологические проявления ВСЛ различны и варьируют от фокальных ишемических событий до деменции. Во всем мире ишемический инсульт является частым заболеванием, и он обычно обусловлен атеросклеротическим поражением артерий. Несмотря на это, у данного пациента отмечали симптомы, которые наводили на мысль о том, что ВСЛ — более вероятная причина его состояния, чем атеросклероз артерий: у пациента не выявлено явных факторов риска атеросклероза, кардиальных источников эмболии и признаков антифосфолипидного синдрома, аспирин не замедлил прогрессирование инсульта, на второй неделе после госпитализации развилась необъяснимая лихорадка без выявляемого источника инфекции, которая не отвечала на эмпирическую антибактериальную терапию, возникла необъяснимая гипоксемия, показатель ЛДГ был повышен до 1203 ЕД/л, отмечалась необъяснимая нефротическая протеинурия, гипоальбуминемия и гипертриглицеридемия и, наконец,

по данным МРА, визуализированы нормальные внутричерепные сосуды.

Выводы

Несмотря на то что ВСЛ — редкое заболевание, о нем следует помнить при дифференциальной диагностике неврологических симптомов или лихорадки неясной этиологии с повышенным уровнем ЛДГ. Приведенный в этой статье пример свидетельствует о том, что случайная биопсия кожи может быть полезна при диагностике ВСЛ. Мы рекомендуем применять этот безопасный, выполнимый у постели больного метод диагностики при обследовании пациентов, у которых диагноз ВСЛ сомнителен — в частности, до проведения других инвазивных процедур.

*Статья печатается в сокращении.
Journal of Medical Case Reports,
2011, 5: 24.*

Перевод подготовил Константин Кремец

Шановні колеги!

**Асоціація ендокринологів України інформує вас
про проведення науково-практичної конференції на тему:**

«Сучасні методи діагностики та лікування цукрового діабету»,

яка відбудеться 25 листопада 2011 року в місті Києві

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій 2011 року.

На науково-практичній конференції будуть розглянуті такі проблеми:

патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування цукрового діабету та його ускладнень.

Місце проведення конференції: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ.

Телефони для довідок: (044) 430-36-94 (приймальна директора),

(044) 431-02-04 (секретаріат конгресу, О.І. Ковзун);

факс: (044) 430-36-94, 428-19-96;

e-mail: iem_admi@bigmir.net

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

Науково-практична конференція

Мультифокальний атеросклероз: профілактика, діагностика, лікування

29 листопада 2011 року, м. Київ

Основні науково-практичні напрямки конференції:

- епідеміологія, діагностика, профілактика і лікування мультифокального атеросклерозу;
- патофізіологічні механізми формування атеросклеротичного ураження в різних судинних басейнах;
- оцінка загального серцево-судинного ризику;
- стратегія і тактика ведення хворого, що впливають на поліпшення прогнозу захворювання;
- ведення хворих згідно з міжнародними стандартами і рекомендаціями до та після хірургічного втручання, включно з профілактикою факторів ризику та довгостроковою фармакотерапією;
- обговорення національного алгоритму діагностики, профілактики та поетапного лікування хворих з мультифокальним атеросклерозом.

Програмою конференції передбачено наукові доповіді та дискусії.

Місце проведення: «Президент-Готель» (конгрес-хол), вул. Госпітальна, 12. **Проїзд:** метро «Палац Спорту», «Кловська».

Відкриття конференції відбудеться 29 листопада о 9 год.

Реєстрація учасників у конгрес-холі «Президент-Готелю» з 8 год 30 хв.

Організатор: ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

Тел./факс: (044) 249-88-10, e-mail: cardiom@bigmir.net

Уровень СРБ после электрической кардиоверсии — предиктор рецидива фибрилляции предсердий

Последние исследования показывают, что высокочувствительный С-реактивный белок (вЧ-СРБ), определенный перед кардиоверсией, играет значимую роль в прогнозировании риска рецидива фибрилляции предсердий (ФП). Вместе с тем данные о динамике изменений уровня вЧ-СРБ после успешной электрической кардиоверсии остаются неоднозначными. В ходе проспективного клинического исследования с участием 216 пациентов с персистирующей ФП, которым выполнялась кардиоверсия (средний возраст — $51,94 \pm 8,07$ года; 55,6% — мужчины), турецкие исследователи изучили значение уровней вЧ-СРБ до и после кардиоверсии в прогнозировании долгосрочного риска ФП. Кроме того, они также оценили изменения уровней вЧ-СРБ с течением времени после успешной кардиоверсии. Забор образцов крови для определения уровня вЧ-СРБ у всех пациентов проводили до кардиоверсии и на 1-, 2-, 7-й и 30-й день после восстановления синусового ритма. В течение 12-месячного периода последующего наблюдения рецидивы ФП диагностировали на основании данных амбулаторного суточного мониторирования ЭКГ и выполнения ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Затем все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от сердечного ритма на момент завершения периода последующего наблюдения: группу А составили лица с ФП к концу периода последующего наблюдения, группу В — пациенты с синусовым ритмом. Как показал анализ полученных результатов, частота рецидивирования ФП в течение 12-месячного периода последующего наблюдения составила 42,2%. При

этом базальные уровни вЧ-СРБ были достоверно выше у пациентов с рецидивом ФП, чем у тех, у кого после успешной кардиоверсии сохранялся синусовый ритм ($1,68 \pm 0,57$ по сравнению с $1,12 \pm 0,53$ мг/дл; $p < 0,01$). В группе В уровни вЧ-СРБ через 30 дней после успешной кардиоверсии достоверно снизились, в то время как в группе А достоверного снижения не отмечалось (с $1,2 \pm 0,53$ до $0,69 \pm 0,33$ мг/дл, $p < 0,01$ и с $1,68 \pm 0,57$ до $1,69 \pm 0,76$ мг/дл, $p > 0,05$ соответственно). Как показало применение многофакторного анализа Кокса, независимыми предикторами рецидива ФП являлись уровни вЧ-СРБ исходно и на 2-е сутки после кардиоверсии. Предельное значение вЧ-СРБ на 2-е сутки после кардиоверсии, позволяющее прогнозировать рецидив, составляло 1,85 мг/дл; показатели чувствительности при этом равнялись 62%, специфичности — 82%, положительной прогностической ценности — 85,7%, отрицательной прогностической ценности — 81,6%.

Таким образом, авторы исследования сделали заключение, что уровень вЧ-СРБ до и после кардиоверсии может рассматриваться в качестве долгосрочного предиктора рецидива ФП. Интересен факт, что уровни вЧ-СРБ достоверно снижались у пациентов с сохраняющимся синусовым ритмом на момент завершения исследования, тогда как у пациентов с наступившим после кардиоверсии рецидивом ФП они, напротив, оставались высокими в течение всего периода последующего наблюдения.

Celebi O. et al. Cardiology, July 2011, vol. 118, issue 3.

Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами опасна для пациентов, перенесших инфаркт миокарда

В ходе проведенного в Дании общенационального когортного исследования была изучена зависимость между длительностью терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и кардиоваскулярным риском у пациентов в возрасте старше 30 лет, впервые перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в период с 1997 по 2006 г.

Из 83 677 включенных в данное исследование пациентов 42,3% получали НПВП в период последующего наблюдения. В этой же когорте было документально зафиксировано 35 257 случаев рецидива ИМ/смерти. Анализ полученных результатов показал, что в целом терапия НПВП у пациентов с ИМ в анамнезе была достоверно ассоциирована с повышенным риском смерти/рецидива ИМ (ОР 1,45; 95% ДИ 1,29–1,62) с самого начала приема этих лекарственных средств, и этот риск сохраняется в течение всего

курса лечения (ОР 1,55; 95% ДИ 1,46–1,64 спустя 90 дней). Анализ зависимости риска от конкретного применяемого НПВП показал, что с наиболее высоким риском связан прием диклофенака (ОР 3,26; 95% ДИ 2,57–3,86 для смерти/рецидива ИМ в период с 1-го по 7-й день терапии). Авторы исследования сделали вывод о том, что даже краткий курс лечения большинством НПВП ассоциирован с повышенным риском смерти и рецидива ИМ у пациентов, ранее перенесших ИМ.

В этой популяции пациентов не рекомендуется назначать НПВП ни короткими, ни длительными курсами, и любое применение этих лекарственных средств у таких больных следует ограничивать соображениями о кардиоваскулярной безопасности терапии.

Olsen A. et al. Circulation, May 2011, 123: 2226–2235.

Риск фибрилляции предсердий повышается при наличии хронической болезни почек

Как известно, в популяции пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) отмечается повышенная частота развития сердечно-сосудистых заболеваний. Существуют данные о том, что наличие ХБП также может повышать риск развития фибрилляции предсердий (ФП).

Взаимосвязь между этими патологиями была подробно изучена в ходе масштабного исследования, проведенного учеными из США и Испании. Они изучили данные об уровне цистатина С (как точного эндогенного маркера скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) и о соотношении альбумин мочи/креатинин (А/К) у 10 328 мужчин и женщин без ФП, включенных в исследование ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) в период с 1996 по 1998 г. Частоту последующего развития ФП у этих лиц устанавливали к концу 2007 г.

В течение периода последующего наблюдения, средняя продолжительность которого составила 10,1 года, было выявлено 788 случаев развития ФП. По сравнению с лицами с $СКФ_{цис} \geq 90 \text{ мл/мин}^{-1} \times 1,73 \text{ м}^{-2}$ многофакторный относительный риск развития ФП составлял 1,3 (95% ДИ 1,1–1,6), 1,6 (95% ДИ 1,3–2,1) и 3,2 (95% ДИ 2,0–5,0; р для тенденции < 0,0001)

у лиц с $СКФ_{цис}$ в диапазоне $60\text{--}89 \text{ мл/мин}^{-1} \times 1,73 \text{ м}^{-2}$, $30\text{--}59 \text{ мл/мин}^{-1} \times 1,73 \text{ м}^{-2}$ и $15\text{--}29 \text{ мл/мин}^{-1} \times 1,73 \text{ м}^{-2}$ соответственно. Аналогичным образом наличие как макроальбуминурии (соотношение А/К $\geq 300 \text{ мг/г}$; ОР 3,2; 95% ДИ 2,3–4,5), так и микроальбуминурии (соотношение А/К $30\text{--}299 \text{ мг/г}$; ОР 2,0; 95% ДИ 1,6–2,4) были ассоциированы с более высоким риском развития ФП по сравнению с лицами, у которых соотношение А/К составляло < 30 мг/г. Риск ФП был особенно высок у пациентов с низкой $СКФ_{цис}$ и макроальбуминурией (ОР 13,1; 95% ДИ 6,0–28,6; сравнение между лицами с соотношением А/К $\geq 300 \text{ мг/г}$ и $СКФ_{цис} 15\text{--}29 \text{ мл/мин}^{-1} \times 1,73 \text{ м}^{-2}$ и лицами с соотношением А/К < 30 мг/г и $СКФ_{цис} \geq 90 \text{ мл/мин}^{-1} \times 1,73 \text{ м}^{-2}$).

Таким образом, это крупное популяционное исследование подтвердило, что снижение функции почек и наличие альбуминурии стойко ассоциированы с повышением частоты ФП, и эта взаимосвязь не зависит от влияния других факторов риска.

Alonso A. et al, *Circulation*, June 2011, 123: 2946–2953.

Артериальная гипертензия повышает риск развития болезни Паркинсона у женщин

Известно, что у пациентов с такими распространенными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа и ожирение, повышен риск развития болезни Паркинсона, однако до настоящего времени существовало недостаточно данных о взаимосвязи артериальной гипертензии с развитием этой неврологической патологии.

Взаимосвязь между уровнями артериального давления (АД) и риском развития болезни Паркинсона была оценена в ходе проведенного в финской популяции национального исследования FINRISK. Это исследование состояло из 7 опросов (в период с 1972 по 2002 г.), проведенных в репрезентативных выборках общей популяции Финляндии. До конца 2006 г. за 59 540 участниками исследования, у которых исходно не отмечали болезни Паркинсона и инсульта в анамнезе, велось проспективное наблюдение с целью выявления документально зафиксированных случаев развития болезни Паркинсона.

В течение периода последующего наблюдения, средняя продолжительность которого составила 18,8 года, болезнь Паркинсона была диагностирована у 423 мужчин и 371 женщины. По сравнению с лицами с нор-

мальным АД (< 130/80 мм рт. ст.) у женщин скорректированный риск развития болезни Паркинсона был ассоциирован с высоким нормальным АД (130–139/80–89 мм рт. ст.: ОР 1,63; 95% ДИ 1,07–2,47) и наличием артериальной гипертензии ($\geq 140/90 \text{ мм рт. ст.}$ или применение антигипертензивных препаратов: ОР 1,62; 95% ДИ 1,09–2,42). Интересно, что у мужчин не отмечалось взаимосвязи между уровнем АД и риском развития болезни Паркинсона. Относительный риск развития болезни Паркинсона, ассоциированный с применением антигипертензивных препаратов, составлял 1,08 (95% ДИ 0,79–1,48) у мужчин и 1,03 (95% ДИ 0,76–1,38) у женщин.

Авторы исследования пришли к заключению, что поскольку высокое нормальное АД и артериальная гипертензия у женщин повышают риск развития болезни Паркинсона, оптимальный контроль АД в данной популяции может снизить распространенность этой патологии.

Qiu C. et al. *Hypertension*, May 2011, 57: 1094–1100.

Перевод подготовила Елена Терещенко

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
ДЗ «Луганський державний медичний університет»
Кафедра нервових хвороб з нейрохірургією

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ НЕЙРОЕНДОКРИНОЛОГІЇ

20–21 жовтня 2011 року, м. Луганськ

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

Тематика наукової програми конференції

20 жовтня 2011 року	21 жовтня 2011 року
Пленарне засідання - Сучасні погляди на особливості функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи - Механізми розвитку нейроендокринних розладів	Секційні засідання - 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 електронному варіанті 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:

- Публікація статті або тез у збірнику матеріалів конференції (*без участі*).
- 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.
- 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: МIRONENKO 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.

АНОНС

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 симпозиуму

- 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 Європейського 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