# Редакційна колегія


**Дзяк Георгий Викторович**

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

**Долженко Марина Николаевна**

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

**Кобалава Жанна Давидовна**

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

**Кулик Любомир Владимирович**

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

**Маньковский Борис Никитович**

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

**Митченко Елена Ивановна**

Д.м.н., профессор, руководитель отдела дислипидемий Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины (г. Киев)

**Московко Сергей Петрович**

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

**Никульников Павел Иванович**

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

**Панькив Владимир Иванович**

Д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы)

**Пархоменко Александр Николаевич**

Д.м.н., профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины (г. Киев)

**Сиренко Юрий Николаевич**

Д.м.н., профессор, руководитель отдела артериальной гипертензии Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины (г. Киев)

**Тронько Николай Дмитриевич**

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

**Яворская Валентина Алексеевна**

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



**Учредитель**
**ООО «Видавничий дім «Здоров'я України»**

**Генеральный директор**
Игорь Иванченко

**Медицинский консультант**
Валерий Кидонь

**Издатель**
**ООО «Медіа-Агентство «Інфомедіа»**

**Шеф-редактор**
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

**Ответственный секретарь**
Елена Плотник
plotnik@health-ua.com

**Литературный редактор/корректор**
Алла Горбань
Галина Яковенко

**Дизайн/верстка**
Валентин Тимофеев

**Фотокорреспондент**
Александр Товстенко

**Маркетинг-директор**
Наталья Воронина
n.voronina@health-ua.com

**Директор по рекламе**
Татьяна Артюнина
t.artunina@health-ua.com

**Отдел распространения**
**(044) 246-10-94**
**podpiska@health-ua.com**

**Регистрационное свидетельство**
**КВ №10332 от 30. 08. 2005**

**Подписано в печать 04. 09. 2006**
**Печать – ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим».**
**03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3.**

**Тираж 10000 экз.**



Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.
За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой *** публикуются на правах рекламы. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются.



**Адрес редакции:**
**03049, г. Киев, ул. Богдановская,10, офис 20**
**тел/факс (044) 246-34-66, 246-34-98.**

# Руководство по профилактике инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой

Официальное руководство Американской ассоциации сердца (AHA), Совета по инсульту Американской ассоциации инсульта (ASA) поддержано Советом по сердечно-сосудистой рентгенологии и вмешательству, а также Американской академией неврологии (AAN)

*Окончание. Начало в «Практична ангіологія», 2006, № 2*

## IV. Антитромботическая терапия при некардиоэмболических инсультах или ТИА (атеротромботические, лакунарные или криптогенные инфаркты)

### *А. Антитромбоцитарные препараты*

В результате многочисленных исследований установлено, что четыре антитромбоцитарных препарата – аспирин, тиклопидин, клопидогрель и дипиридамол – способны снижать риск ишемического инсульта после перенесенного инсульта или ТИА и в настоящее время разрешены к применению FDA при этих состояниях. По данным метаанализа 21 рандомизированного испытания, в которых сравнивали антитромбоцитарную терапию с плацебо у 18 270 пациентов, перенесших ранее инсульт или ТИА, она ассоциировалась со снижением относительного риска нефатального инсульта на 28% и снижением риска фатального повторного инсульта на 16% [266].

*1. Аспирин.* Доказано, что аспирин в дозах от 50 до 1300 мг/день эффективен для профилактики повторного ишемического инсульта после перенесенного инсульта или ТИА [214, 267, 268]. В двух рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) изучали эффективность различных доз аспирина у больных с инсультом или ТИА (1200 против 300 мг/день и 283 против 30 мг/день) [269, 270]. В обоих испытаниях как высокие, так и низкие дозы аспирина имели сходную эффективность в профилактике сосудистых событий, однако высокие дозы аспирина ассоциировались с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений [43, 266].

*2. Тиклопидин.* Эффективность тиклопидина (тиенопиридина) изучали в трех рандомизированных испытаниях у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. В исследовании CATS (Canadian American Ticlopidine Study) сравнивали тиклопидин (250 мг дважды в день) с плацебо для предотвращения инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти у 1 053 пациентов с ишемическим инсультом. В исследовании обнаружено, что тиклопидин приводил к снижению относительного риска комбинированной конечной точки на 23% [271]. В исследовании TASS (The Ticlopidine Aspirin Stroke Study) 3 069 пациентам с недавно перенесенным малым инсультом или ТИА назначали тиклопидин в дозе 250 мг дважды в день плюс аспирин по 650 мг дважды в день [272]. В этом исследовании тиклопидин вызывал 21% снижение относительного риска инсульта в течение трех лет наблюдения и умеренное недостоверное снижение относительного риска (на 9%) по комбинированным исходным точкам (инсульт, инфаркт миокарда или сосудистая смерть). В исследовании AAASPS (African American Aspirin Stroke Prevention Study), включавшем 1 800 пациентов африканского происхождения с недавно перенесенным некардиоэмболическим ишемическим инсультом, которые получали либо тиклопидин по 250 мг дважды в день, либо аспирин в дозе 650 мг/день [273], не обнаружено различий по рискам комбинации инсульта, инфаркта миокарда или смерти от сосудистых причин на протяжении двух лет наблюдения.

Наиболее частым побочным эффектом тиклопидина была диарея (12%), другие желудочно-кишечные симптомы и сыпь, частота геморрагических осложнений сходна с таковой при приеме аспирина. Нейтропения встречалась у 2% пациентов, принимавших тиклопидин, в исследованиях CATS и TASS; в тяжелой степени проявлялась у < 1% больных и почти всегда была обратимой при отмене препарата. Также была описана тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

*3. Клопидогрель.* В исследовании CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) сравнивали эффективность клопидогреля и аспирина [274]. Более 19 тыс. больных с инсультом, инфарктом миокарда или заболеваниями периферических сосудов рандомизировали в группы аспирина (325 мг/день) либо клопидогреля (75 мг/день). Первичная конечная точка – композитный исход в виде ишемического инсульта, инфаркта миокарда или смерть от сосудистых причин – оказалась у пациентов, принимавших клопидогрель, на 8,7% меньше, чем у пациентов, которые принимали аспирин ($P = 0,043$). Тем не менее, при анализе выяснилось, что у пациентов с ранее перенесенным инсультом снижение риска на фоне клопидогреля было незначительно меньше и недостоверно. Ретроспективный анализ показал, что у больных с диабетом и у тех, кто перенес перед последним событием инфаркт миокарда или ишемический инсульт (больные с повторными событиями), было больше преимуществ при приеме клопидогреля, чем аспирина [275, 276].

В целом, безопасность клопидогреля была сравнима с таковой у аспирина, и он имел очевидные преимущества перед тиклопидином. Как и при применении

тиклопидина, диарея и сыпь отмечались более часто, чем при приеме аспирина, желудочно-кишечные симптомы и геморрагии – менее часто. Несмотря на то, что нейтропения не является проблемой, связанной с клопидогрелем, несколько случаев тромботической тромбоцитопенической пурпуры все же были описаны [277].

*4. Дипиридамол и аспирин.* Комбинацию дипиридамола с аспирином оценивали в нескольких небольших исследованиях, включавших пациентов с церебральной ишемией. В исследование French Toulouse Study вошли 440 пациентов, перенесших ТИА. Существенных различий в исходах между группами, принимавшими либо аспирин по 900 мг/день, либо аспирин с дигидроэрготамином, либо аспирин с дипиридамолом, либо только дигидроэрготамин, не наблюдалось [278].

В исследовании AICLA (The Accidents ischemiques cerebraux lies a l'atherosclerose) были рандомизированы 604 пациента с ТИА либо ишемическим инсультом в группы плацебо, аспирина в дозе 1000 мг/день или аспирина по 1000 мг/день плюс дипиридамол в дозе 225 мг/день [279]. По сравнению с плацебо, и аспирин, и комбинация его с дипиридамолом приблизительно в одинаковой степени снижали риск повторного инсульта. Таким образом, очевидного преимущества при добавлении к аспирину дипиридамола обнаружено не было. Исследование ESPS-1 (The European Stroke Prevention Study) включало 2 500 больных, рандомизированных в группы приема плацебо либо комбинации аспирина с дипиридамолом (225 мг/день дипиридамола и 975 мг аспирина) [280]. По сравнению с плацебо, изучаемая терапия снижала риск инсульта и смерти на 33%, риск инсульта – на 38%. Исследование ESPS-1 по дизайну было подобно предыдущему, не включало только аспириновую группу, так что оценить эффективность добавления дипиридамола в нем было невозможно.

В исследовании ESPS-2 рандомизировали 6 602 пациентов с предшествующими инсультом или ТИА по факториальному дизайну с использованием различных форм дипиридамола и с дозировкой аспирина, сравнимой с используемой в исследовании ESPS-1. Лечебные группы были следующими: первая – аспирин по 50 мг/день плюс дипиридамол с медленным высвобождением в дозе 400 мг/день; вторая – аспирин; третья – дипиридамол с медленным высвобождением; четвертая – плацебо. Риск инсульта достоверно снизился на 18% при приеме аспирина, на 16% – дипиридамола и на 37% при использовании комбинации этих двух препаратов. Показатель риска смерти не изменялся при любом терапевтическом подходе. Эффективность комбинации препаратов в снижении риска повторного инсульта превосходила эффективность аспирина на 23% и на 25% была выше, чем при приеме только одного дипиридамола [267].

Как наиболее частое побочное воздействие дипиридамола с медленным высвобождением, отмечена головная боль, кровоточивость достоверно не увеличивалась. Обращалось особое внимание на использование дипиридамола с быстрым высвобождением у пациентов со стабильной стенокардией, однако в результате окончательного анализа данных исследования ESPS-2, в котором использовали дипиридамол с медленным высвобождением, не выявлено увеличения побочных кардиологических событий по сравнению с плацебо или аспирином [203, 281]. Ежедневная доза аспирина (50 мг) в комбинации является более низкой, чем рекомендованная (75 мг), используемая у кардиологических пациентов, данные о том, что дополнительная доза аспирина влияет на безопасность и эффективность такой комбинации антитромбоцитарных препаратов, пока отсутствуют.

*5. Комбинация клопидогреля с аспирином.* Недавно обнародованы данные исследования MATCH (Management of Atherothrombosis With Clopidogrel in High-Risk Patients With TIA OP Stroke) [282]. В этом исследовании пациентов с перенесенным инсультом или ТИА и имеющих дополнительные факторы риска (n = 7 599) включали либо в группу терапии клопидогрелем в дозе 75 мг, либо в группу больных, принимающих комбинацию клопидогреля по 75 мг плюс аспирин по 75 мг в день. Оценку исхода проводили по комбинированной первичной точке (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, смерть от сосудистых причин или повторная госпитализация по поводу сосудистых событий). Существенного преимущества комбинированной терапии по сравнению с назначением только клопидогреля в снижении количества этих первичных исходов или любого вторичного исхода не обнаружено. Риск больших кровотечений был достоверно выше в группе комбинированной терапии, чем в группе монотерапии клопидогрелем, угрожающих жизни кровотечений – на 1,3%. Хотя клопидогрель с аспирином при острых коронарных синдромах рекомендуется чаще, чем аспирин, и большинство рекомендаций и руководств предлагают использовать такую терапию, по крайней мере, в течение 12 месяцев, результаты исследования MATCH не показывают подобного преимущества в снижении рисков для больных, перенесших инсульт или ТИА.

*6. Выбор пероральной антитромбоцитарной терапии.* На выбор специфического антитромбоцитарного препарата для назначения сразу же после перенесенного ишемического инсульта или ТИА могут влиять несколько факторов. Коморбидные заболевания, побочные эффекты, а также стоимость лечения имеют значение при принятии решения о назначении аспирина, комбинации аспирина с дипиридамолом или клопидогреля. Аспирин более дешевый препарат, что может влиять на его долгосрочную привлекательность для пациентов [283, 284]. Однако даже небольшое преимущество в плане снижения риска сосудистых событий, по сравнению с аспирином, может делать комбинацию последнего с дипиридамолом или применение клопидогреля экономически более выгодным в широкой социальной перспективе [285]. Для пациентов, которые не переносят аспирин из-за аллергии или желудочно-кишечных побочных эффектов, клопидогрель является обоснованным выбором. Дипиридамол

вызывает у некоторых пациентов персистирующую головную боль. Комбинация аспирина с клопидогрелем может быть приемлема для пациентов с недавними проявлениями острого коронарного синдрома или после процедуры сосудистого стентирования [286]. В текущих испытаниях сравнивается клопидогрель с комбинацией аспирина и дипиридамола медленного высвобождения, также как и эффективность комбинации аспирина с клопидогрелем у больных с перенесенным инсультом. На данный момент выбор антитромбоцитарной терапии после инсульта или ТИА должен быть строго индивидуален.

### *В. Пероральные антикоагулянты*

Проведенные рандомизированные испытания были посвящены использованию пероральных антикоагулянтов с целью профилактики повторного инсульта у пациентов с некардиоэмболическим инсультом, включая инсульт, вызванный экстракраниальным и интракраниальным стенозом крупных артерий, заболеваниями мелких пенетрирующих сосудов и криптогенными инфарктами. Исследование SPIRIT (Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial) было преждевременно остановлено в связи с увеличением количества геморрагических событий у пациентов на фоне использования высокоинтенсивного подхода в применении антикоагулянтов (МНО 3,0-4,5) в сравнении с аспирином (30 мг/день) [287, 288]. Это исследование было переформулировано в ESPRIT (European-Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial) и продолжено с применением более низкой дозы варфарина (МНО 2-3), сравниваемое с приемом либо аспирина (от 30 до 325 мг), либо аспирина с дипиридамолом медленного высвобождения (200 мг дважды в день).

В исследовании WARSS (Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study) изучали эффективность варфарина (МНО 1,4-2,8) и аспирина (325 мг) с целью профилактики повторного ишемического инсульта у 2 206 пациентов с некардиоэмболическим инсультом [289]. В этом рандомизированном двойном слепом мультицентровом испытании не обнаружено достоверных различий между указанными вариантами лечения в плане профилактики повторного инсульта или смерти (варфарин – 17,8%; аспирин – 16%). Частота больших кровотечений недостоверно различалась в группах варфарина и аспирина (2,2 и 1,5% в год соответственно). Исследовали и вариабельность по подгруппам, но доказательств зависимости эффективности от типа предшествующего инсульта не установлено, в том числе и у пациентов с атеросклерозом крупных артерий и криптогенным инсультом. Хотя отличий между этими двумя группами пациентов не было, потенциально повышенный риск кровотечений в общественных местах и стоимость мониторинга состояния больных привели к формированию мнения о выборе в пользу антитромбоцитарных препаратов, а не антикоагулянтов в случае некардиоэмболического инсульта.

Исследование WASID было прервано из соображений безопасности у леченных варфарином пациентов, поскольку дизайн его был разработан для тестирования эффективности варфарина с целевым МНО от 2 до 3 (среднее – 2,5) в сравнении с аспирином у тех пациентов, у которых ангиографически задокументирован интракраниальный стеноз > 50%. На момент прекращения исследования варфарин ассоциировался с достоверно большей частотой побочных эффектов и не продемонстрировал преимуществ по сравнению с аспирином. В период наблюдения – в среднем 1,8 года – отмечали следующие побочные эффекты: смерть (аспирин – 4,3%; варфарин – 9,7%; ОР 0,46; 95% ДИ 0,23-0,90; Р = 0,02); большие кровотечения (аспирин – 3,2%; варфарин – 8,3%; ОР 0,39; 95% ДИ 0,18-0,84; Р = 0,01); инфаркт миокарда или внезапная смерть (аспирин – 2,9%; варфарин – 7,3%; ОР 0,40; 95% ДИ 0,18-0,91; Р = 0,02). Первичная конечная точка (ишемический инсульт, мозговое кровотечение и неинсультная сосудистая смерть) была достигнута у 22% пациентов в обоих лечебных группах (ОР 1,04; 95% ДИ 0,73-1,48; Р = 0,83) [290].

### *Рекомендации*

*1. Для пациентов с некардиоэмболическим инсультом или ТИА с целью снижения риска повторного инсульта или других сердечно-сосудистых событий более показаны антитромбоцитарные препараты, чем пероральные антикоагулянты (класс I, уровень доказательности А). И аспирин (50-325 мг/день), и комбинация аспирина с дипиридамолом медленного высвобождения, и клопидогрель являются приемлемым выбором для начала терапии (класс IIа, уровень доказательности А).*

*2. В сравнении с монотерапией аспирином и комбинация аспирина с дипиридамолом медленного высвобождения, и клопидогрель остаются безопасными. На основании результатов прямых сравнительных испытаний комбинация аспирина с дипиридамолом медленного высвобождения предлагается как более предпочтительная монотерапия аспирином (класс IIа, уровень доказательности А), а клопидогрель может быть рассмотрен в качестве замены монотерапии аспирином (класс IIb, уровень доказательности В). Данных для создания рекомендаций по выбору антитромбоцитарных средств иных, чем аспирин, накоплено недостаточно. Этот выбор необходимо проводить индивидуально с учетом оценки факторов риска, переносимости препаратов и других клинических показателей для каждого конкретного пациента.*

*3. Добавление аспирина к клопидогрелю увеличивает риск кровотечений и в рутинной практике не рекомендуется для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА (класс III, уровень доказательности А).*

*4. Для пациентов с аллергией на аспирин клопидогрель является приемлемым выбором (класс IIа, уровень доказательности В).*

*5. Для больных с ишемическим инсультом, несмотря на прием аспирина, не имеется доказательств в пользу того, что увеличение его дозы обеспечит дополнительный успех. Альтернативные антитромбоцитарные препараты часто предлагают пациентам с некардиоэмболическим инсультом, однако какого-либо препарата или их комбинации, которые исследованы в случае развития сосудистого события на фоне приема аспирина, нет (табл. 6)*.*

* Таблицу 6 см. в журнале «Практична ангіологія», 2006, №2(03).

## V. Лечение пациентов с инсультом и сопутствующими специфическими состояниями

### *А. Диссекция артерий*

Диссекция сонных и позвоночных артерий в настоящее время считается относительно частой причиной инсульта, особенно у молодых пациентов. Травма шеи и позвоночника тоже нередко ассоциируется с такой диссекцией, по крайней мере, только 50% пациентов с диссекцией и инсультом не имеют очевидного анамнеза предшествующей травмы шеи [291, 292]. Нейровизуализационные исследования, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и МРТ-ангиография с протоколом режима T2-FLAIR, с подавлением сигнала жировой ткани широко используют для неинвазивного определения таких диссекций [293, 294]. Они приводят к ишемическим инсультам посредством артерио-артериальной эмболизации или по механизму выраженного стенозирования и окклюзии проксимального отдела сосуда [295]. В некоторых случаях диссекция формирует псевдоаневризмы, которые также могут служить причиной образования тромбов. Интракраниальная диссекция в вертебробазилярной зоне имеет высокий риск разрыва, ведущего к субарахноидальному кровоизлиянию [296, 297]. Геморрагические осложнения диссекций в этом разделе обсуждаться не будут.

Цели терапии у больных с диссекцией и ишемическим инсультом – профилактика повторных ишемических инсультов и способствование заживлению расслоенного сосуда. В настоящее время доступны несколько вариантов лечения: антикоагулянтная терапия (внутривенно гепарин с последующим применением перорально кумадина), антиагрегантная терапия, эндоваскулярное вмешательство (стентирование), хирургическое и консервативное восстановление.

В исследованиях доказано, что риск повторного инсульта и диссекции в последующие 2-5 лет низкий, от 1 до 4% [298, 299]. В исследовании, включавшем более 400 пациентов с каротидной диссекцией, установлено, что частота повторных инсульта и диссекции составляла около 1%. В проспективном наблюдении, в котором приняли участие 116 больных с диссекцией цервикальных артерий, повторный инсульт отмечался у 4% пациентов после постановки их на учет [300]. Многие из пациентов получали антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты на протяжении нескольких месяцев, поэтому довольно трудно определить истинную частоту повторных событий.

Анатомическое заживление диссекции с реканализацией встречается у 72-100% пациентов [294, 301, 302], связи между не полностью зажившими диссекциями и повышенным риском повторного инсульта не наблюдается [299, 303]. Дальнейшее лечение асимптомно протекающего поражения с целью достижения анатомического восстановления в большинстве случаев не дает никаких гарантий [301-303].

Установлено, что лечение с помощью внутривенного введения гепарина с последующей терапией от 3 до 6 месяцев кумадином – это рутинная практика для больных с каротидной или вертебральной диссекцией (с наличием ишемического инсульта или без него), однако данных проспективных рандомизированных исследований в поддержку такого подхода нет. Есть предположения, что внутривенное введение гепарина может быть эффективным для предотвращения дальнейшей артериальной эмболизации при диссекции артерий шеи [291, 294, 301, 302]. Гепарин и подобные ему агенты также способствуют рассасыванию интрамуральных тромбов, обнаруживаемых у многих пациентов с диссекциями, обеспечивая таким образом их заживление [294]. Связанные с гепарином риски геморрагической трансформации у больных довольно низки (< 5%) [301]. Использование гепарина или других антикоагулянтов у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие диссекции противопоказано.

Небольшие серии случаев использования антитромбоцитарных препаратов у больных с диссекциями показали результаты, в целом сравнимые с применением антикоагулянтов [301, 304]. В подобных ситуациях часто используют аспирин, можно принимать к рассмотрению и применение других препаратов. У 116 последовательных пациентов, леченных антикоагулянтами (n = 71) и антитромбоцитарными препаратами (n = 23), не было обнаружено достоверных различий в исходах (ТИА, инсульт или смерть) – 8,3 против 12,4% соответственно [300]. Метаанализ, в котором проводили сравнение частоты смерти и инвалидизации, также не выявил каких-либо различий при проведении терапии антикоагулянтами и антиагрегантами [304].

Эндоваскулярная терапия, особенно установка стентов, – неотложный вариант лечения диссекций, и его популярность все возрастает. При использовании стентов снижается степень сосудистого стеноза, может предотвращаться распространение диссекции и предупреждаться образование аневризмы [305-308]. Как и в случае с разнообразной медикаментозной терапией, эндоваскулярное лечение в рандомизированных исследованиях еще не изучалось.

При хирургическом лечении восстанавливается пораженный сосуд путем замены его новым или с помощью трансплантата в виде заплаты на дефект сосудистой стенки. Такое лечение имеет частоту осложнений от 10 до 12% (инсульт и смерть), что является более высоким показателем, чем при медикаментозной терапии [308-310].

Большинство экспертов советуют пациентам, страдающим диссекцией артерий шеи, избегать физической активности, связанной с чрезмерным растяжением или напряжением в области шеи, что может привести к ее повреждениям [311, 312], а также контактных видов спорта, поднятия тяжестей, мануальной терапии и т. д.

#### *Рекомендации*

*1. Для пациентов с ишемическим инсультом и экстракраниальной артериальной диссекцией приемлемо использование варфарина или антитромбоцитарных*

*препаратов сроком от 3 до 6 месяцев (класс IIa, уровень доказательности B). Продолжение антитромбоцитарной терапии после 3 или 6 месяцев показано большинству пациентов с инсультом или ТИА. Антикоагулянтную терапию более 3 или 6 месяцев можно рассматривать для больных с повторными ишемическими событиями (класс IIb, уровень доказательности C) (табл. 7).*

*2. Для пациентов, у которых развилось определенное ишемическое событие, несмотря на адекватную антитромботическую терапию, можно применять эндоваскулярное вмешательство (стентирование) (класс IIb, уровень доказательности C). При неудачной его попытке или если пациенту данный метод не показан, рекомендуется хирургическое лечение (класс IIb, уровень доказательности C) (табл. 7).*

### B. Очевидное незаращение овального отверстия

Очевидное овальное отверстие – постоянный эмбриогенный дефект в межпредсердной перегородке – присутствует почти у 27% лиц из общей популяции. Аневризмы межпредсердной перегородки, определяемые как > 10 мм экскурсия перегородки между предсердиями, встречаются менее часто, примерно в 2% случаев в популяции. Распространенность очевидного незаращения овального отверстия (ОНОО) и септальной аневризмы практически не варьирует в зависимости от расы или этнической принадлежности [313]. Наличие предсердной перегородочной аневризмы или большого право-левого шунта увеличивает риск инсульта у пациентов с ОНОО [314-322].

В исследовании с участием 581 пациента моложе 55 лет с криптогенным инсультом распространенность ОНОО равнялась 46% [323-327, 328]. В исследовании PICSS (Patent FOPamen Ovale in Cryptogenic Stroke Study), субисследовании WARSS, в котором пациенты в возрасте от 30 до 85 лет с некардиоэмболическим инсультом были рандомизированы для приема варфарина либо аспирина, распространенность ОНОО составляла 34% [327]. ОНОО было идентифицировано у 39% пациентов с криптогенным инсультом по сравнению с 29% у тех, кто имел определенный механизм его развития (P < 0,02) [327]. Таким образом, обнаружена связь между ОНОО и криптогенным инсультом.

Ежегодная частота повторного инсульта у пациентов с криптогенным инсультом и ОНОО очень широко варьирует, от 1,5 до 12%, в зависимости от исследуемой популяции [314, 315, 317, 323, 327, 329]. В Lausanne Study у 140 пациентов, представлявших 41% репрезентативной популяционной когорты с инсультом или ТИА, обнаружено ОНОО (средний возраст – 44 ± 14 года), в течение трех лет наблюдения венозные тромбозы выявлены у 5,5%. Альтернативные причины инсульта установлены у 16% больных, напротив, в исследовании PICSS не подтверждено, что ОНОО является достоверным предиктором двухлетнего риска повторного инсульта.

В другом исследовании риск повторного инсульта оценивали среди леченных аспирином пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с ишемическим криптогенным инсультом и ОНОО (по данным чреспищеводной эхокардиографии) [315]. Спустя четыре года частота повторного инсульта составила 2,3% у пациентов только с ОНОО, 15,2% – у пациентов с ОНОО и предсердной перегородочной аневризмой, 4,2% – у пациентов, не имеющих ни того, ни другого. Хотя повышение риска ассоциируется с ОНОО и септальной предсердной аневризмой, как указывается в некоторых исследованиях, однако эти доказательства остаются противоречивыми, поскольку в других испытаниях такой высокий риск не подтверждается [314, 316, 323, 327].

*1. Медикаментозная терапия.* В Lausanne Study ежегодная частота инфарктов при соответствующей терапии (66% – аспирином, 26% – антикоагулянтами, 8% – закрытие ОНОО) составляла 1,9%, частота инсульта и смерти – 2,4%, внутримозговых кровотечений не происходило [323]. Cujec et al. проанализировали данные 90 пациентов с криптогенным инсультом моложе 60 лет, большинство из которых имели ОНОО, и выяснили, что варфарин более эффективен, чем антитромбоцитарная терапия, для профилактики повторного ишемического инсульта [329]. В исследовании PICSS сравнивали действие варфарина и аспирина у больных с ОНОО. Поскольку это было субисследование WARSS, оценка преимуществ какой-либо антитромботической стратегии у больных с инсультом и ОНОО не была разработана [327]. В этом исследовании 33,8% пациентов из 630 имели ОНОО, по данным чреспищеводной эхокардиографии, и были рандомизированы в группы приема аспирина в дозе 325 мг или варфарина (целевые уровни МНО 1,4-2,8), наблюдение проводили в течение двух лет. За это время достоверных различий в частоте повторных инсультов или смерти у пациентов с ОНОО по сравнению с неимевшими дефекта не обнаружено. Частота событий среди больных с криптогенным инсультом, имевших ОНОО и леченных аспирином (1,9%, n = 56) и варфарином (9,5%, n = 42), не отличалась статистически достоверно (ОР 0,52; 95% ДИ 0,16-1,67; P = 0,28) и была подобна той, что у пациентов с криптогенным инсультом без ОНОО (ОР 0,50; 95% ДИ 0,19-1,31; P = 0,16).

*2. Хирургическое закрытие.* Имеются противоречивые сообщения о безопасности и эффективности хирургического закрытия ОНОО. У 32 пациентов молодого возраста с ОНОО и криптогенным эмболизмом или ТИА и ОНОО, которым проводили хирургическое закрытие дефекта, не обнаружено серьезных осложнений или сосудистых событий после 19 месяцев наблюдения [330]. Сходные результаты были получены в другой независимой серии случаев, включавшей 30 пациентов [331]. В двухлетнем наблюдении, включавшем 91 пациента с криптогенным инсультом или ТИА, подвергшихся хирургическому закрытию ОНОО, сообщалось о 7 случаях ТИА [332]. В других наблюдениях обнаружены худшие исходы, с частотой повторных событий 19,5% на протяжении 13 месяцев после хирургического вмешательства [333].

*3. Закрытие дефекта посредством катетеризации.* Недавно проведенный обзор десяти нерандомизированных открытых исследований по закрытию дефекта межпредсердной перегородки посредством катетера

с целью вторичной профилактики показал, что частота повторных неврологических событий в течение 1 года у пациентов, подвергшихся процедуре, составила от 0 до 4,9%, при этом у медикаментозно леченных пациентов данный показатель варьировал от 3,8 до 12% [334]. Частота больших и малых осложнений составила 1,45 и 7,9% соответственно [334]. Рандомизированные испытания эффективности различных типов инструментария для транскатетерного закрытия овального отверстия в настоящее время продолжаются.

Наши рекомендации по ведению пациентов с инсультом или ТИА у больных с ОНОО соответствуют таковым других организаций [335].

#### Рекомендации

*1. С целью профилактики повторных событий у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и ОНОО антитромбоцитарная терапия является приемлемой (класс IIa, уровень доказательности B). Варфарин эффективен у пациентов с высоким риском, имеющих другие показания для пероральных антикоагулянтов, такие как гиперкоагуляция или доказанный венозный тромбоз (класс IIa, уровень доказательности C).*

*Однако существующих данных недостаточно для создания рекомендаций относительно закрытия овального отверстия у пациентов с первым инсультом и ОНОО. Закрытие ОНОО может рассматриваться при повторных криптогенных инсультах, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (класс IIb, уровень доказательности C) (табл. 7).*

### C. Гипергомоцистеинемия

Когортные исследования типа случай-контроль определенно продемонстрировали двукратное увеличение риска инсульта, ассоциированное с гипергомоцистеинемией [336-341]. В исследовании VISP (The Vitamin Intervention for Stroke Prevention) пациентов с некардиоэмболическим инсультом и гипергомоцистеинемией мягкой и умеренной степени (> 9,5 мкмоль/л для мужчин, 8,5 мкмоль/л для женщин) рандомизировали для приема либо высокодозовой, либо низкодозовой витаминотерапии (фолаты, витамины $B_6$ или $B_{12}$) на протяжении двух лет [342]. Риск инсульта был связан с уровнем гомоцистеина, в высокодозовой группе отмечено большее среднее снижение гомоцистеина, но уменьшение частоты инсульта не наблюдалось. Двухлетняя частота инсультов составляла 9,2% в группе высоких доз и 8,8% – низких. Хотя и не была доказана эффективность высокодозовой витаминотерапии при мягкой или умеренной гипергомоцистеинемии, следует поощрять прием стандартной ежедневной дозы мультивитаминных препаратов, учитывая низкий риск и стоимость витаминотерапии. Для выяснения, имеются ли специфические подгруппы пациентов, которые могут получить преимущества от более агрессивной витаминной терапии, особенно в длительной перспективе, необходимы дополнительные исследования.

#### Рекомендации

*Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и гипергомоцистеинемией > 10 мкмоль/л показан ежедневный прием стандартных мультивитаминных препаратов с адекватными дозами витаминов $B_6$ (1,7 мг/день), $B_{12}$ (2,4 мкг/день) и фолатов (400 мкг/день) для снижения уровня гомоцистеина, учитывая их безопасность и низкую стоимость (класс IIa, уровень доказательности B). В то же время доказательства того, что снижение уровня гомоцистеина приводит к уменьшению риска рецидива инсульта, отсутствуют (табл. 7).*

### D. Гиперкоагулянтные состояния

*1. Наследственные тромбофилии.* Наследственные тромбофилии: дефициты протеина C, протеина S или антитромбина III, фактора V. Лейдена (FVL) или мутация протромбина G20210A редко ответственны за инсульт у взрослых, однако могут играть значительную роль в его развитии у пациентов детского возраста [343, 344]. Резистентность к активации протеина C, вызванная дефектом фактора V, – наиболее частое врожденное расстройство системы коагуляции. Чаще всего это расстройство, вызывающее венозный тромбоэмболизм, связывают в ряде сообщений с ишемическим инсультом [345-347]. Связь между резистентностью к активации протеина C и артериальным инсультом незначительна у взрослых, но может играть важную роль в ювенильном инсульте [348, 349] FVL, мутация, вызывающая резистентность активации протеина C, и полиморфизм гена протромбина G20210A имеют похожую связь с венозными тромбозами, но их роль в развитии ишемического инсульта остается противоречивой [334, 341, 350-360].

Исследования среди молодых пациентов показали связь между генетическими протромботическими вариантами и ишемическим инсультом, однако эти доказательства остаются спорными для больных более старшего возраста с сосудистыми факторами риска и, соответственно, с конкурирующими механизмами высокого риска инсульта. Даже у молодых больных результаты недостаточно убедительны. В небольшом исследовании криптогенного инсульта у лиц моложе 50 лет не обнаружено повышения риска (ОР 3,75; 95% ДИ 1,05-13,34), связанного с мутацией PT G20210A, но была недостоверная ассоциация с FVL [361]. Напротив, в двух других исследованиях у пациентов моложе 50 лет отсутствовала ассоциация между ишемическим инсультом и FVL, PT G20210A или с мутацией C677T метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) [341, 362]. Генетические факторы, связанные с венозной кардиоэмболией, изучали в исследовании при участии пациентов моложе 45 лет с инсультом, чтобы выявить, имелась ли более высокая распространенность протромботических тенденций у тех, кто страдал определенным дефектом овального отверстия, что может отражать повышенную склонность к парадоксальным эмболиям. Мутация протромбина G20210A, но не FVL, наблюдалась достоверно более часто у пациентов, страдавших дефектом овального отверстия, по сравнению с не имевшими этого дефекта или с больными без инсульта [359].

В трех метаанализах были исследованы наиболее часто изучаемые мутации протромбина при FVL, MTHFR и PT G20210A. Первый метаанализ объединил исследования с поиском гена – кандидата на связь с инсультом у взрослых пациентов белой расы, была обнаружена достоверная связь инсульта с FVL Arg506Gln (ОР 1,33; 95% ДИ 1,12-1,58), MTHFR C677T (ОР 1,24; 95% ДИ 1,08-1,42), и PT G20210A (ОР 1,44; 95% ДИ 1,11-1,86) [363]. Во втором метаанализе исследовали связь между FVL, PT G20210A, и MTHFR C677T и артериальными тромботическими событиями (инфаркт миокарда, ишемический инсульт или заболевания периферических сосудов), установлена недостоверная связь с мутациями FVL, умеренная связь с PT G20210A (ОР 1,32; 95% ДИ 1,03-1,69) и MTHFR C677T (ОР 1,20; 95% ДИ 1,02-1,41). Данные ассоциации были более выражены у пациентов в возрасте менее 55 лет [364]. В третьем метаанализе внимание было сфокусировано на полиморфизме MTHFR C677T, который ассоциируется с высоким уровнем гомоцистеина. Отношение рисков в отношении инсульта составило 1,26 (95% ДИ 1,14-1,40) для TT против CC гомозигот [363]. Таким образом, хотя слабая ассоциация между этими протромботическими мутациями и ишемическим инсультом проявилась, особенно у молодых больных, остаются главные вопросы: каковы механизмы риска (потенциал для парадоксальных венозных тромбоэмболий), механизм взаимодействия генов и окружающей среды и оптимальная стратегия для профилактики инсульта.

Наличие венозных тромбозов – показание для кратковременной или долгосрочной терапии в зависимости от клинических или гематологических обстоятельств [365, 366]. Хотя имеются руководства для общего ухода и ведения больных с приобретенными гиперкоагуляционными состояниями, таких как вызванная гепарином тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание или вызванные раком тромбозы, ни одно из них не стало специфическим для вторичной профилактики инсульта [367-370].

#### Рекомендации

*Пациенты с ишемическим инсультом или ТИА и установленной врожденной тромбофилией должны быть исследованы на наличие тромбозов глубоких вен, которые являются показанием для кратковременной или длительной антикоагулянтной терапии, в зависимости от клинических или гематологических обстоятельств (класс I, уровень доказательности A). Больные должны быть полностью обследованы для установления альтернативных механизмов инсульта. При отсутствии венозных тромбозов целесообразна длительная антикоагулянтная или антиагрегантная терапия (касс IIa, уровень доказательности C). Пациенты с повторными тромботическими событиями в анамнезе можно рассматривать для назначения длительной терапии антикоагулянтами (касс IIb, уровень доказательности C) (табл. 7).*

*2. Антифосфолипидные антитела.* Распространенность антифосфолипидных (АФЛ) антител варьирует от 1 до 6%, будучи выше у пожилых больных и у пациентов с волчанкой [371]. Синдром АФЛ-антител менее часто проявляется в виде венозных и артериальных окклюзирующих расстройств во множественных органах, самопроизвольного аборта и кожных изменений по типу «леведо ретикулярис» [372]. Связь АФЛ-антител и инсульта очень сильна у пациентов в возрасте менее 50 лет [373, 374]. В исследовании APASS (Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study) 9,7% пациентов с ишемическим инсультом и 4,3% – контрольной группы были антикардиолипин-позитивными [375]. В исследовании WARSS/APASS (Antiphospholipid Antibodies in Stroke substudy of WARSS), АФЛ-антитела обнаружены у 40,7% инсультных больных, однако существенного влияния их на риск повторного инсульта не выявлено [376].

Во многочисленных исследованиях установлена высокая частота повторного инсульта у молодых пациентов с АФЛ-антителами [377-379]. В одном из испытаний у больных с артериальными или венозными тромботическими событиями (76% с венозными тромбозами и 32% с тромбоэмболизмом в предшествующие 6 месяцев) с помощью двух позитивных тестов на антикардиолипиновые антитела с интервалом в три месяца выявлен более значительный успех высокоинтенсивной антикоагулянтной терапии по сравнению с принятыми программами профилактики повторного инсульта [380]. Однако имеются и противоречивые данные относительно связи АФЛ-антител с повторным инсультом у пожилых пациентов [377, 381-383].

Исследование WARSS/APASS было первым в изучении сравнения случайным образом назначенного варфарина (МНО 1,4-2,8) с аспирином (325 мг) для профилактики повторного инсульта у пациентов с антифосфолипидными антителами. В исследование APASS вошли 720 АФЛ-позитивных участников исследования WARSS [376]. Общая частота событий составила 22,2% среди АФЛ-позитивных и 21,8% среди АФЛ-негативных пациентов. Больные как с волчаночным антикоагулянтом, так и с антикардиолипиновыми антителами имели более высокую частоту событий (31,7%), чем серонегативные пациенты (24%), статистически разница была недостоверной. Не оказалось различий в рисках и по композитной конечной точке – смерть от любой причины, ишемический инсульт, ТИА, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен, легочной эмболизм и другие системные тромбоэмболические события – у пациентов, леченных либо варфарином (ОР 0,99; 95% ДИ 0,75-1,31; P = 0,94), либо аспирином (ОР 0,94; 95% ДИ 0,70-1,28; P = 0,71).

#### Рекомендации

*1. При криптогенном ишемическом инсульте или ТИА и наличии антифосфолипидных антител целесообразно проведение антитромбоцитарной терапии (класс IIa, уровень доказательности B).*

*2. Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, у которых имеются диагностические критерии синдрома антифосфолипидных антител, венозные или артериальные*

*окклюзивные поражения во множественных органах, самопроизвольный аборт и кожные изменения в виде «леведо ретикулярис», следует применять пероральные антикоагулянты с целевым уровнем МНО от 2 до 3 (класс IIa, уровень доказательности B) (табл. 7).*

### E. Серповидно-клеточная анемия

Инсульт – частое осложнение серповидно-клеточной анемии (СКА), риск его зависит от генотипа, он выше среди гетерозиготных носителей SS и менее выражен при таком варианте, как гемоглобин SC, в то время как пациенты с серповидным признаком гемоглобина AS имеют незначительно повышенную частоту инсульта или дополнительный его риск вообще отсутствует [384, 385]. Несмотря на то, что имеется совсем немного прямых данных по этому вопросу и отсутствуют модели инсульта у животных при СКА, артериопатия крупных сосудов, фиброзная по своей природе, главным образом вследствие повторного эндотелиального повреждения, обычно описывается в литературе как наиболее частая причина мозгового инфаркта, связанная с СКА [386]. У взрослых пациентов с СКА и мозговой или ретинальной ишемией нужно рассматривать другие потенциальные механизмы инсульта и выполнять соответствующие диагностические исследования и процедуры. Проведено только одно рандомизированное исследование по профилактике инсульта при СКА – у детей с целью первичной профилактики, основываясь на стратификации риска, согласно результатам допплеровского транскраниального обследования [387]. Такие данные не применимы для данных рекомендаций, они приведены в руководстве по первичной профилактике.

СКА подразумевает гиперкоагуляционное состояние с доказательствами в пользу увеличенной продукции тромбина, пластиночной активации [388], повышения воспалительных маркеров [389], однако систематический опыт применения антитромбоцитарных препаратов, антикоагуляции или противовоспалительных препаратов для профилактики инсульта отсутствует. Повышение систолического АД связано с инсультом при СКА, хотя об увеличении уровня липидов и заболеваниях коронарных артерий сообщают при этом состоянии нечасто [390]. Поражения сердца, вызывающие мозговые эмболии, либо редки, либо о них вообще не говорится в результатах исследований. Несмотря на отсутствие данных о том что СКА-специфические факторы риска могут взаимодействовать с традиционными факторами риска инсульта (гипертензия, сахарный диабет или повышение уровня липидов), идентификация обычных/общепризнанных факторов риска и их снижение рекомендованы в связи с их важностью для общей популяции. О маркерах гиперкоагулянтного состояния, антикардиолипиновых антителах или повышенных уровнях гомоцистеина сообщалось в отдельных случаях как связанных с побочными эффектами, но не обязательных по отношению к инсульту [391]. Из этих соображений иные механизмы или факторы риска, связанные с инсультом у молодых пациентов, также нужно принимать во внимание.

Хотя рандомизированных контролируемых испытаний не проводилось, ретроспективный мультицентровой обзор пациентов с СКА и инсультом (наблюдаемым или перенесенным) предполагает, что регулярные переливания крови, достаточные для подавления синтеза природного гемоглобина S, снижают риск повторного инсульта. Наиболее часто используемым показателем при переливании крови является процент фракции гемоглобина S от общего гемоглобина, измеренный непосредственно перед переливанием. Снижение гемоглобина S до < 30% (от базового уровня – 90% перед началом регулярных переливаний) ассоциировалось со снижением частоты повторных событий в течение трех лет с 50% и более до 10% [392]. Большинство пациентов в этой серии наблюдений были детьми, и остается неясно, имеют ли взрослые такой же риск и снижается ли он при лечении. Регулярные переливания крови связаны с долговременными осложнениями, особенно с накоплением железа, ограничивающими их длительное применение. Некоторые эксперты рекомендуют применять трансфузии в течение от одного до трех лет после инсульта, в период наибольшего риска повторного события, а затем переключаться на другую терапию. У некоторых больных, леченных с помощью шунтирования, при синдроме «мойа-мойа» наблюдали хорошие исходы, однако контролируемые или рандомизированные данные по этому вопросу отсутствуют [393].

Два небольших исследования по вторичной профилактике инсульта у детей и пациентов молодого возраста с инсультом дали обнадеживающие результаты по использованию гидроксимочевины для замены регулярных переливаний крови после трех лет проведения трансфузионной терапии [394, 395]. Для небольшого количества пациентов при наличии донора и квалифицированного, опытного персонала перспективой может служить пересадка костного мозга, но ее обычно проводят детям с СКА. Инсульт и другие церебральные проблемы часто приводят в качестве показания для трансплантации, опыт проведения которых ограничен, однако есть сообщения об эффективности такой процедуры [396].

#### Рекомендации

*Для взрослых с серповидно-клеточной анемией и ишемическим инсультом или ТИА общие лечебные рекомендации, приводимые ранее, применимы для контроля факторов риска и использования антитромбоцитарных препаратов (класс IIa, уровень доказательности B). Дополнительные виды терапии, которые можно рассматривать, включают регулярные переливания крови для снижения содержания гемоглобина S до < 30% (до 50% – от первоначального уровня) от общего гемоглобина, гидроксимочевины или шунтирующие операции в случаях развитых окклюзивных поражений (класс IIb, уровень доказательности C) (табл. 7).*

### F. Тромбозы церебральных венозных синусов

Тромбоз церебральных венозных синусов часто является непростым диагнозом, поскольку пациент может иметь разнообразные признаки и симптомы,

включая головную боль, фокальные дефицитарные признаки, припадки, расстройства сознания и отек дисков зрительных нервов [397]. Определенные признаки, выявленные рутинными методами нейровизуализации, такими как КТ или МРТ, могут ошибочно интерпретироваться, если нет серьезных подозрений на данный патологический процесс. МРТ-венография подтверждает диагноз, традиционная ангиография в настоящее время редко используется [398]. Церебральные венозные инфаркты часто геморрагические и ассоциируются с явным вазогенным отеком. Как высокий, так и низкий кажущийся коэффициент диффузии может присутствовать при диффузно-взвешенном изображении [399]. Факторы риска включают мутацию гена фактора V и другие гиперкоагуляционные состояния, беременность и послеродовой период, применение оральных контрацептивов и развитие инфекции с локализацией вблизи мозговых синусов.

Проведены два небольших рандомизированных исследования антикоагулянтной терапии [400, 401], в первом сравнивали эффективность регулируемых доз нефракционированного гепарина (НФГ) (частичное тромбопластиновое время в 2 раза превышало контроль) с плацебо. Исследование прекращено преждевременно, сразу после вовлечения в него первых 20 пациентов, поскольку гепарин продемонстрировал свое преимущество ($P < 0,01$); 8 из 10 больных, рандомизированных в группу терапии гепарином, выздоровели полностью, у 2 остался только мягкий неврологический дефицит. В группе плацебо 1 пациент полностью выздоровел, 3 умерли [400]. Та же исследовательская группа сообщала о ретроспективном исследовании с участием 43 пациентов с тромбозом мозговых синусов, сочетавшимся с мозговым кровотечением: 27 из них лечились регулируемыми дозами гепарина. Уровень смертности в группе гепарина был ниже, чем среди пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию [400].

В недавно проведенном и немного большим по размеру рандомизированном исследовании тромбозов церебральных венозных синусов ($n = 59$) надропарин (90 anti-Xa ед/кг дважды в день) сравнивали с плацебо [401]. Через 3 месяца наблюдения 13% пациентов из группы антикоагулянтного лечения и 21% из группы плацебо имели плохие исходы (снижение относительного риска на 38%; P = NS); умерли 2 пациента из группы надропарина и 4 из группы плацебо. В исследование включали и пациентов с проявлением церебрального кровотечения, однако новых симптоматических мозговых кровотечений ни в одной из групп не наблюдалось.

Результаты этих двух небольших исследований и данные обсервационного характера свидетельствуют, что и НФГ, и низкомолекулярные гепарины (НМГ) безопасны и вероятно эффективны при тромбозе церебральных венозных синусов. Антикоагуляция рекомендуется даже пациентам с геморрагическими венозными инфарктами. Однако адекватных исследований, изучавших оптимальную длительность антикоагуляции, в настоящее время нет. Мы рекомендуем продолжать проведение антикоагуляции с помощью пероральных средств в течение от 3 до 6 месяцев. У пациентов, которые демонстрируют продолжающееся неврологическое ухудшение, несмотря на проводимое лечение, сообщается об эффективности рассасывания тромбов с помощью локальной инфузии тромболитических препаратов [398, 402]. Для изучения этого подхода необходимо проведение дальнейших исследований.

#### *Рекомендации*

*Для пациентов с тромбозами церебральных венозных синусов целесообразно применение как нефракционированного, так и низкомолекулярных гепаринов, даже при наличии геморрагического инфаркта (класс IIa, уровень доказательности B). Продолжать антикоагулянтную терапию с помощью пероральных антикоагулянтов целесообразно от 3 до 6 месяцев, затем следует переходить на антиагрегантную терапию (класс IIa, уровень доказательности C) (табл. 7).*

## VI. Инсульт у женщин

### *А. Беременность*

Беременность увеличивает риск нескольких типов инсультов и усложняет выбор методов профилактического лечения [403]. Прямых рандомизированных данных о профилактике инсульта у беременных нет, поэтому выбор препарата необходимо делать, исходя из пересекающихся данных других исследований, первичной профилактики тромбозов глубоких вен и опыта использования антикоагулянтов у женщин в состоянии повышенного кардиологического риска. Но даже в этих ситуациях данные специфических РКИ недостаточны. Профилактическое лечение в отношении повторного инсульта во время беременности необходимо в клинической ситуации, идентифицирующейся как состояние, которое вне беременности требует применения варфарина, или в случае, если женщине при отсутствии беременности рекомендована антитромбоцитарная терапия. Первое состояние может рассматриваться как ситуация высокого риска, второе – низкого или неопределенного.

Полный обзор этого сложного вопроса выходит за рамки данного руководства, однако недавняя детальная дискуссия по этой теме стала доступной благодаря группе ACCP [404]. В их обзоре следующие руководящие положения.

1. Варфарин может быть безопасен для плода после определенного раннего периода (от 6 до 12 недель), подходы к его применению сильно различаются. В США варфарин обычно не рекомендуют применять во время беременности из соображений безопасности для плода, но препарат остается одним из возможных вариантов, определенных ACCP.

2. Низкодозовый аспирин (< 150 мг/день) безопасен после первого триместра беременности.

3. Низкомолекулярные гепарины являются приемлемым вариантом по сравнению с нефракционированным гепарином, они могут помочь избежать проблем остеопороза, связанного с длительным применением гепарина.

*Рекомендации*

*1. Для беременных с ишемическим инсультом или ТИА и высоким риском тромбоэмболических состояний, таких как известная коагулопатия или механические искусственные клапаны сердца, могут рассматриваться следующие возможности: регулируемые дозы нефракционированного гепарина в течение беременности, например подкожное введение дозы каждые 12 часов с мониторингом активированного частичного тромбопластинового времени; регулируемые дозы низкомолекулярных гепаринов с мониторингом фактора Ха на протяжении беременности; или гепарин, или низкомолекулярные гепарины до 13-й недели, с последующим переходом на варфарин до середины третьего триместра, когда вновь надо перейти на гепарин или низкомолекулярные гепарины до момента родов (класс IIb, уровень доказательности С).*

*2. Беременным с состояниями низкого риска можно назначать гепарин или низкомолекулярные гепарины в первый триместр и перейти на низкие дозы аспирина в оставшийся период беременности (класс IIb, уровень доказательности С) (табл. 7).*

*В. Постменопаузальная гормональная терапия*

Несмотря на возникшие предположения обсервационных исследований о том, что постменопаузальная гормональная терапия может иметь благоприятное влияние на профилактику заболеваний сердца и инсульт, рандомизированные исследования с участием пациентов, имеющих в анамнезе заболевания сердца и инсульт, и испытания по первичной профилактике не установили какого-либо достоверного положительного эффекта. Три рандомизированных исследования были посвящены этому вопросу. В исследовании WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial) не показано снижения риска повторного инсульта или смерти при назначении эстрадиола [405]. В течение первых 6 месяцев риск инсульта был выше в группе пациентов, принимавших эстрадиол (ОР 2,3; 95% ДИ 1,1-5,0). Более того, больные, у которых развился повторный инсульт и получавшие гормональную терапию, имели меньше шансов на выздоровление. В исследовании HERS (Heart and Estrogen/Progesterone Replacement Study) не доказано положительное действие гормональной терапии у женщин в постменопаузальном периоде, которые перенесли инфаркт миокарда [406, 407]. Исследование WHI (The Women's Health Initiative), в котором изучали роль гормональной терапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта у женщин в постменопаузальном периоде, было прекращено досрочно из-за увеличения частоты сосудистых событий [408]. Повышение риска инсульта среди женщин с предшествующим удалением матки, рандомизированных для гормональной терапии, продемонстрировано в отдельном параллельном исследовании [409].

*Рекомендации*

*Для женщин с ишемическим инсультом или ТИА постменопаузальная гормональная терапия (эстрогенами с или без прогестина) не рекомендуется (класс III, уровень доказательности А (табл. 7).*

## VII. Использование антикоагулянтной терапии после мозгового кровоизлияния

Одной из наиболее трудных проблем, возникающих перед клиницистом, является вопрос о том, как назначать антикоагулянтную терапию пациентам с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК). Есть несколько ключевых моментов для рассмотрения, включая тип мозгового кровотечения больного, факторы риска повторного кровотечения и показания для проведения антикоагуляции. В большинстве исследований или серии случаев принимали участие пациенты с ВМК или субдуральными гематомами, которым назначали антикоагулянты в связи с механическими искусственными клапанами сердца или фибрилляцией предсердий. Только в очень немногих сериях случаев фокусировалось внимание на субарахноидальном кровоизлиянии. Должны быть тщательно взвешены риски повторных кровоизлияний и ишемических цереброваскулярных событий. Данные больших проспективных рандомизированных испытаний для ответа на эти важные вопросы ведения больных чрезвычайно бедны.

В критической ситуации у пациента с ВМК или субдуральной гематомой и терапевтическим или субтерапевтическим МНО императивно необходимо как можно скорее нормализовать МНО путем применения витамина К, свежезамороженной плазмы или других препаратов [410, 411]. В исследованиях показано, что от 30 до 40% внутримозговых кровоизлияний нарастают (увеличиваются в размерах) в течение 12-36 часов их формирования [412]. Такая экспансия обычно ассоциируется с неврологическим ухудшением. Повышенное МНО, как предполагают, способствует такой экспансии. Быстрая нормализация состояния свертывающей системы является императивной для любого пациента, принимающего антикоагулянты с профилактической целью, с ВМК или субдуральной гематомой, хотя в настоящее время нет данных, подтверждающих эффективность возобновления приема пероральных антикоагулянтов. Общее мнение заключается в том, что повторное кровоизлияние столь часто при субарахноидальном кровоизлиянии, что прием любых антикоагулянтов должен быть возобновлен только после клипирования аневризмы или ее блокирования иным способом [413, 414].

Адекватная продолжительность прекращения антикоагулянтной терапии у пациентов высокого риска неизвестна. В нескольких сериях случаев прослежена отмена антикоагуляции у пациентов на протяжении нескольких дней или недель с немногочисленными сообщениями о случаях ишемического инсульта. В одном из исследований обнаружено, что из 35 пациентов с геморрагией в течение 19 дней отмены кумадина не было ни одного случая повторного ишемического инсульта [411]. В исследовании, в котором принимал участие 141 пациент с ВМК на фоне применения варфарина, продолжительность отмены последнего в среднем равнялась 10 дням. Риск ишемического события составил 2,1% в течение 30 дней, риск

ишемического инсульта в период отмены варфарина – 2,9% у пациентов с искусственным клапаном сердца, 2,6% – у лиц с фибрилляцией предсердий и ранее перенесенной эмболией мозга и 4,8% – у тех, кто ранее перенес ТИА или ишемический инсульт [415]. Ни у кого из 35 пациентов, которым был вновь назначен варфарин, не зарегистрировано ни одного кровоизлияния в период госпитализации [415]. В другом исследовании с участием 28 больных с искусственными клапанами сердца обнаружено, что в течение среднего периода отсутствия антикоагуляции, который составил 15 дней, ни у кого из пациентов не наблюдалось эмболических событий [416]. Результаты исследования 35 пациентов с внутримозговым или спинальным кровоизлиянием показали отсутствие ишемических событий у 14 больных с искусственными клапанами сердца после (в среднем) 7-дневной отмены антикоагулянтов [411]. В одном из исследований, включавшем 100 пациентов, которые подверглись внутричерепному хирургическому вмешательству по поводу мозговых аневризм, было обнаружено, что у 14% из них развились признаки послеоперационного тромбоза глубоких вен мозга. При лечении больных с помощью системной антикоагуляции каких-либо геморрагических осложнений не происходило [417].

Локализация кровоизлияния и МРТ-находки – важные признаки при определении риска нового или повторного кровоизлияния. Кровотечение лобарной локализации может свидетельствовать о высоком риске его повторения после назначенной антикоагуляции, возможно в связи с наличием мозговой амилоидной ангиопатии у некоторых больных. Рекомендуется тщательно анализировать решение против повторного назначения антикоагулянтов (рестарта) у пациентов с лобарным внутримозговым кровоизлиянием и фибрилляцией предсердий [418]. Несколько других факторов риска для новых или повторных ВМК идентифицированы, они включали пожилой возраст, гипертензию, степень антикоагуляции, диализ, лейкоараиоз и наличие микрокровоизлияний, по данным МРТ [419-422]. Наличие последних (часто выявляемых на градиентных эхоизображениях) может свидетельствовать о микроангиопатии или наличии церебральной амилоидной ангиопатии. В одном из исследований обнаружен риск ВМК у пациентов, принимавших антикоагулянты, 9,3% у тех, кто имел эти микрокровоизлияния, по сравнению с 1,3% у не имевших таких данных, согласно МРТ [419].

У пациентов с неоспоримыми показаниями для раннего восстановления введения антикоагулянтов предполагают, что внутривенный гепарин (с частичным тромбопластиновым временем в 1,5-2 раза ниже нормы) или низкомолекулярные гепарины могут быть более безопасным вариантом для острой терапии, чем повторное назначение варфарина перорально [410]. Недостатком рестарта варфарина и достижения нормального МНО является ассоциация с повышенным риском повторного кровотечения, а недостатком достижения терапевтического частичного тромбопластинового времени с использованием гепарина – ассоциация с повышенным риском ишемического инсульта [410]. Преимущество внутривенного введения гепарина состоит в том, что он легко титруется, может быть отменен или быстро снижен в дозировке, как только кровотечение повторится. Однако мы не рекомендуем введение гепарина болюсно на основании исследований, показавших, что данная терапия может повышать риск кровотечения [423]. Существует очень немного данных больших рандомизированных исследований в отношении использования других препаратов для немедленной антикоагуляции в подобных обстоятельствах.

Геморрагическая трансформация ишемического инсульта имеет отличные черты и естественное течение по сравнению с ВМК. В целом, такие кровотечения часто асимптомны, вызывают минимальную симптоматику, редко прогрессируют в размерах или объеме и относительно часто встречаются [424, 425]. Некоторые серии случаев дают основания для продолжения антикоагуляции даже при наличии геморрагической трансформации до тех пор, пока существуют соответствующие показания и пациенты не являются симптоматическими в отношении геморрагической трансформации [426]. Каждый случай следует оценивать индивидуально на основе таких данных, как размер геморрагической трансформации, статус пациента, показания для проведения антикоагулянтной терапии.

**Рекомендации**

*1. Для пациентов, у которых развилось ВМК, субарахноидальное кровоизлияние или субдуральная гематома, все антикоагулянты и антиагреганты необходимо отменить на время всего острого периода, по крайней мере, в течение 1-2 недель после кровотечения. Антикоагулянтный эффект должен быть компенсирован немедленно с помощью соответствующих средств (витамина К, свежезамороженной плазмы) (класс III, уровень доказательности В).*

*2. Для больных, которые нуждаются в антикоагуляции сразу же после мозгового кровоизлияния, внутривенный гепарин может быть более безопасен, чем пероральные антикоагулянты. Их прием может быть возобновлен под строгим контролем и поддержанием МНО на нижних границах терапевтических уровней (класс IIb, уровень доказательности С).*

*3. Специальные обстоятельства: антикоагулянтная терапия должна быть возобновлена после субарахноидального кровоизлияния сразу же после того, как аневризма будет надежно закрыта (класс III, уровень доказательности С); пациенты с лобарным ВМК или микрокровотечениями и подозрением на церебральную амилоидную ангиопатию, по данным МРТ, имеют высокий риск повторного кровотечения, если есть необходимость в возобновлении антикоагуляции (класс IIb, уровень доказательности С); для пациентов с геморрагическим инфарктом антикоагуляция может быть продолжена, в зависимости от специфического клинического сценария и показаний к антикоагулянтной терапии (класс IIb, уровень доказательности С) (табл. 7).*

**Таблица 7. Рекомендации для пациентов с инсультом и сопутствующими специфическими состояниями**

| Фактор риска | Рекомендация | Класс/уровень доказательности* |
|---|---|---|
| Артериальная диссекция | Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и артериальной диссекцией показаны варфарин в течение 3-6 месяцев или антитромбоцитарные препараты | Класс IIa, уровень B |
| | После 3 или 6 месяцев применения длительная антитромбоцитарная терапия оправдана для большинства пациентов с инсультом или ТИА<br>Назначение антикоагулянтной терапии на срок более 3 или 6 месяцев можно рассматривать у пациентов с повторными ишемическими событиями | Класс IIb, уровень C |
| | Для пациентов, у которых имело место ишемическое событие, несмотря на адекватную антитромботическую терапию, применяется эндоваскулярное лечение (стентирование) | Класс IIb, уровень C |
| | У пациентов, которым не показано эндоваскулярное лечение или при неудачной его попытке, можно рассматривать возможность проведения хирургического вмешательства | Класс IIb, уровень C |
| Очевидное незаращение овального отверстия (ОНОО) | Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА и очевидным незаращением овального отверстия с целью предотвращения повторных событий показана антитромбоцитарная терапия | Класс IIa, уровень B |
| | Варфарин приемлем для пациентов высокого риска, у которых имеются показания для приема пероральных антикоагулянтов, такие как лежащее в основе гиперкоагуляционное состояние или доказательства венозного тромбоза | Класс IIa, уровень C |
| | Имеется недостаточно данных, чтобы создать рекомендации относительно закрытия явного незаращенного овального отверстия у пациентов с первым инсультом. Закрытие овального отверстия можно рассматривать у пациентов с повторными криптогенными инсультами, несмотря на медикаментозное лечение | Класс IIb, уровень C |
| Гипергомоцистеинемия | Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и гипергомоцистеинемией (уровни > 10 мкмоль/л) приемлем ежедневный прием стандартных мультивитаминных препаратов для снижения уровня гомоцистеина, учитывая их безопасность и низкую цену. Тем не менее, не существует доказательств того, что снижение уровня гомоцистеина приводит к уменьшению частоты инсультов | Класс I, уровень A |
| Наследственные тромбофилии | Пациенты с ишемическим инсультом или ТИА с установленной наследственной тромбофилией должны быть обследованы на наличие тромбоза глубоких вен, что является показанием для краткосрочного или долговременного применения антикоагулянтной терапии в зависимости от клинических или гематологических факторов | Класс IIa, уровень A |
| | Пациенты должны быть полностью обследованы в отношении альтернативных механизмов инсульта | Класс IIa, уровень C |
| | При отсутствии тромбозов вен целесообразна длительная антикоагулянтная терапия или применение антитромбоцитарных средств | Класс IIb, уровень C |
| | У пациентов с повторными тромботическими событиями в анамнезе можно рассматривать возможность длительной антикоагулянтной терапии | |
| Синдром антифосфолипидных антител (АФЛА) | В случаях криптогенного ишемического инсульта или ТИА и наличии АФЛА целесообразна антитромбоцитарная терапия | Класс IIa, уровень B |
| | Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и при наличии критериев для постановки диагноза антифосфолипидного синдрома в виде мультифокального окклюзивного поражения сосудов, самопроизвольного аборта и кожных изменений в виде «леведо ретикулярис» – сетчатой мраморности кожи, пятен цвета «кофе с молоком» рекомендовано применение оральных антикоагулянтов с целевым МНО от 2 до 3 | Класс IIa, уровень B |
| Серповидно-клеточная анемия (СКА) | Для взрослых с СКА и ишемическим инсультом или ТИА приемлемы общие лечебные рекомендации, приведенные выше (по контролю факторов риска и применению антитромбоцитарных препаратов) | Класс IIa, уровень B |
| | Дополнительная терапия, включая регулярные переливания крови для снижения уровня Hb S от 30 до 50% от общего гемоглобина, гидроксимочевину или шунтирующие операции, может быть назначена при развитии окклюзирующего поражения сосудов | Класс IIb, уровень C |
| Тромбоз церебральных венозных синусов | Для пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов назначение гепарина или НМГ целесообразно даже при наличии геморрагического инфаркта | Класс IIa, уровень B |
| | Продолжение пероральной антикоагулянтной терапии целесообразно в течение 3-6 месяцев с последующим переходом на антитромбоцитарную терапию | Класс IIa, уровень C |
| Беременность | Для беременных с ишемическим инсультом или ТИА и высоким риском тромбоэмболических состояний, таких как известная коагулопатия или наличие механических клапанов сердца, можно рассматривать следующие возможности:<br>• регулируемые дозы гепарина на протяжении беременности (подкожно каждые 12 часов) под контролем АЧТВ<br>• регулируемые дозы низкомолекулярных фракционированных гепаринов с мониторингом фактора Ха на протяжении беременности или гепарин, или низкомолекулярные гепарины до 13-й недели с последующим приемом варфарина до середины третьего триместра, после чего возобновляется прием гепарина или низкомолекулярных гепаринов до родов | Класс IIb, уровень C |
| | У беременных с низким риском вероятна возможность терапии гепарином или низкомолекулярными гепаринами в первом триместре с последующим переходом на низкие дозы аспирина для поддержания беременности | Класс IIb, уровень C |
| Заместительная гормональная терапия в постменопаузе | Женщинам с инсультом или ТИА заместительная гормональная терапия после наступления менопаузы не рекомендуется | Класс III, уровень A |
| Мозговые кровоизлияния | Для пациентов с ВМК, САК или СДГ все антитромбоцитарные препараты и антикоагулянты должны быть отменены на протяжении острого периода, по крайней мере, на 1-2 недели после кровоизлияния, антикоагулянтный эффект должен быть немедленно прекращен с помощью соответствующих средств (витамин К, свежезамороженная плазма) | Класс III, уровень B |
| | Для пациентов, которым требуется антикоагулянтная терапия после кровоизлияния, введение гепарина внутривенно может быть более безопасно, чем прием пероральных антикоагулянтов, прием которых может быть возобновлен после 3-4 недель под строгим контролем при поддержании МНО на нижних терапевтических уровнях<br>*Особые обстоятельства:* Антикоагулянтная терапия должна быть возобновлена после САК, как только аневризма будет определенно закрыта | Класс IIb, уровень C |
| | Пациенты с лобарным ВМК или микрокровотечениями и подозрением на амилоидную ангиопатию (по данным МРТ) могут иметь повышенный риск повторного ВМК в случае восстановления антикоагулянтной активности | Класс III, уровень C |
| | У пациентов с геморрагическим инфарктом антикоагуляцию можно продолжать в зависимости от клинического сценария и надлежащих показаний для антикоагулянтной терапии | Класс IIb, уровень C |

Примечания: НМГ – низкомолекулярные гепарины; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ВМК – внутримозговое кровоизлияние; САК – субарахноидальное кровоизлияние; СДГ – субдуральная гематома.
*Объяснение классов и уровней доказательности см. в таблице № 1 («Практична ангіологія», 2006, № 2).

## VIII. Специальные подходы для имплементации руководств и их использование в популяции высокого риска

Национальное согласованное руководство публикуется с целью улучшения понимания специалистами в области здравоохранения основанных на доказательствах подходов в управлении болезнью. Это подразумевает изменение врачебной тактики и, в конечном итоге, поведения пациентов и результатов их лечения. Опыт предыдущих опубликованных руководств предполагает иное – приверженность к стратегиям вторичной профилактики инсульта и заболеваний коронарных артерий значительно не увеличилась [427-431]. Например, лечение гипертензии с целью профилактики и снижения риска инсульта рассматривается во многих руководствах и общественных обучающих программах. Среди взрослых пациентов с гипертензией, как правило, 60% назначается соответствующая терапия, но только у половины из них действительно достигаются целевые уровни артериального давления, а почти 30% больных вообще не знают о своей болезни [432]. Врачам, которые хорошо осведомлены о роли целевых уровней холестерина, на практике только у незначительной части пациентов удается достичь целевых уровней липидов [433]. Использование ретроспективных данных о такой работе с целью улучшения приверженности к данным руководствам дало незначительные изменения в применении изложенных в рекомендациях мер по профилактике заболеваний коронарных сосудов [429].

Системные подходы в имплементации руководств особенно необходимы для преодоления барьеров в эффективном использовании их врачами. Это было признано авторами ATP III, которые установили, что хотя традиционные программы постдипломного образования (CME), в которых используются лекции и конференции для обучения врачей, редко изменяют профессиональную практику, они способствуют пониманию и мотивации врачей к изучению специфических подходов к терапии. Более того, когда врачебные обучающие программы обеспечивают важный фактический материал и рекомендуют вводить лечебные руководства в ежедневную практику, то они в большей степени влияют на нее. Когда тренирующие программы обеспечивают врача различными стратегиями – подкрепляющими, усиливающими и предрасполагающими (памятки, обратная связь, практические руководства), то чаще наблюдается улучшение качества практической деятельности.

В пилотной программе AHA для улучшения имплементации профилактики коронарных заболеваний после инфаркта миокарда (Get With the Guidelines-CAD) продемонстрировано существенное улучшение оказания помощи таким больным [434]. В программе используется системный подход в сотрудничестве, включая прямой доступ *(on-line)* к соответствующим руководствам, подготовку и выдачу соответствующих наборов документов, памятки для врача.

Национальный институт здоровья разработал новую дорожную карту для медицинских исследований с целью перепроектировать клинические исследования и «убрать некоторые из наибольших препятствий, которые стоят на пути скорейшего внедрения достижений в практическое здравоохранение» [435]. Для уверенности, что научные знания будут эффективно внедрятся в практику, Институт медицины Национальной академии наук рекомендует создавать координационные системы помощи, интегрировать профилактические и лечебные подходы, чтобы пациенты имели доступ к основанной на доказательствах медицинской помощи [436].

Рекомендации должны быть определены максимально ясно, интерпретированы в системах оказания помощи и в тех популяциях, которые отличаются от популяций исследования. Чтобы рекомендации оставались актуальными, их нужно обновлять в соответствии с последними соглашениями экспертов. При обновлении руководств необходимо принимать во внимание их соответствие ранее опубликованным документам. Имплементация руководств предполагает возможность идентификации и помощи по различным адресам в системе здравоохранения. Наука имплементации руководств и доступные методы облегчения изменений в поведении пациентов и врачей должны быть объектами исследования для организаций, разрабатывающих эти руководства.

## IX. Идентификация и наблюдение пациентов высокого риска

Достоверные доказательства обсервационных эпидемиологических и клинических испытаний, опубликованных данных свидетельствуют, что повторный ишемический инсульт может быть предотвращен [428]. Эти исследования выдвигают на первый план необходимость специальных подходов в популяциях высокого риска по повторному инсульту или ТИА. Такие пациенты, как правило, более пожилого возраста, социально незащищенные и относятся к специфическим этническим группам [437-439].

Пожилой возраст – не только фактор высокого риска инсульта, но и высокого риска осложнений лечения, такого как применение пероральных антикоагулянтов и каротидной эндартерэктомии [209, 440]. Несмотря на необходимость принимать во внимание различные подходы к вмешательствам, некоторые исследования не включают достаточного числа пациентов старше 80 лет, чтобы глубоко и полно изучить эффективность терапии в этой важной подгруппе. В исследовании SAPPHIRE только 11% больных (85 из 776 пациентов с каротидной эндартерэктомией) были старше 80 лет, и сравнение высокого и низкого риска эндартерэктомии продемонстрировало отсутствие различий в частоте инсульта [441]. С другой стороны, иные виды медикаментозной терапии, например статины, изучали в исследованиях, которые включали значительный процент пожилых пациентов с коронарными проблемами и единогласно поддержали безопасность их применения и снижение частоты событий в этих группах [442-444].

Социально незащищенные группы населения имеют повышенный риск инсульта, прежде всего в связи с ограничением доступа к медицинской помощи [445, 446]. По данным Американской академии неврологии, в 1996 году доступ к медицинской помощи в целом и неврологической при таких состояниях, как инсульт, оставался ограниченным. Пациентам, госпитализированным с инсультом, которые не имеют страховки, проводили меньше ангиографий и эндартерэктомий. Различия в охране здоровья и медицинской помощи следует адресовать федеральному правительству и организациям, таким как AHA и ASA, чтобы поставить перед ними долговременные цели снижения частоты инсульта и смертности от него [447, 448].

Социально незащищенными в отношении доступа к медицинской помощи при инсульте являются и жители сельской местности Америки. Многим сельским учреждениям не хватает ресурсов для организации оптимальной неотложной помощи при инсульте, а также на повышение общественного и профессионального обучения, направленного на понимание и профилактику данного заболевания. Телемедицина – неотложный инструмент поддержки сельской медицины в остром лечении инсульта и в его вторичной профилактике [449, 450]. Изучение возможности и результативности в интерпретации КТ мозга и применение шкалы оценки инсульта NIH, тромболитической терапии продемонстрировали определенный потенциал телемедицины по отношению к некоторым из этих ресурсных различий [451-455]. Для валидизации и подтверждения этих предварительных доказательств необходимо проведение крупных исследований.

Профилактика инсульта – особый вопрос в некоторых этнических группах, идентифицированных как группы высокого риска [456]. Хотя частота смерти, связанной с инсультом, снизилась в США на 11% с 1990 по 1998 год, однако не во всех группах населения отмечается одинаковый успех, есть существенные половые различия в этнических группах [457]. Три ведущие причины смерти у чернокожих мужчин – заболевания сердца, рак и СПИД/ВИЧ; инсульт замещает ВИЧ-инфекцию как третью причину смерти среди чернокожих женщин [458], поскольку они особенно склонны к ожирению (распространенность – более 50%), высокая заболеваемость и смертность от сердечных заболеваний, диабета и инсульта, вероятно, связана с высоким индексом массы тела. Отмечено сходство у американцев мексиканского и у белых неиспанского происхождения по биологическим и социальным переменным, что ассоциируется с одинаковыми показателями распространенности инсульта [459]. Роль гипертензии у лиц африканского происхождения и ее диспропорциональная роль в риске инсульта четко определена [460-462], проведены исследования, подтверждающие различия в факторах риска между различными этническими группами в этой популяции [463].

Для пожилых пациентов, социально незащищенных и относящихся к специфическим этническим группам населения, неадекватная имплементация руководств и несоблюдение рекомендаций по профилактике являются критическими проблемами. Эксперты указывают на необходимость многоуровневого подхода, включающего пациента, провайдера и организацию, обеспечивающую медицинскую помощь. Доказательства его хорошо документированы, однако в этом направлении необходимо проведение дальнейших исследований [464]. Так, комиссия Национального института неврологии и инсульта (NINDS Stroke Disparities Planning Panel), организованная в июне 2002 г., разрабатывает стратегии, которые включают разработку систем накопления данных и исследование эффективных общественных программ воздействия и инструментов по профилактике инсульта [465]. Сотрудничество с федеральным правительством через NINDS, неприбыльными организациями, такими как AHA/ASA, группами медицинских специалистов Американской академии неврологии и Коалиции мозгового инсульта с целью координирования, развития и усиления данных стратегий активно продолжается. Пациенты становятся все более активными сторонниками профилактики инсульта благодаря пониманию этих программ. В отчете группы NINDS по распространению инсульта очерчены границы для исследований по инсульту на протяжении десятилетий, отчет также соединяет государственную программу «Здоровые люди 2020» и стратегические цели AHA/ASA для достоверного и существенного снижения частоты и риска инсульта к 2010 году [466].

### Рекомендации

*1. Чтобы предотвратить различия в использовании терапевтических стратегий, рекомендованных в национальных руководствах, развитие и распространение руководств должны определять и внедрять стратегии повышения степени имплементации (класс I, уровень доказательности B).*

*2. Целесообразно, чтобы в стратегиях вмешательства был акцент на улучшение доступа к медицинской помощи для пожилых, обездоленных и представителей этнических популяций путем устранения экономических и географических барьеров (расширения использования телемедицины) и внедрения мультидисциплинарных подходов к повышению приверженности как пациентов, так и провайдеров к руководствам и практическим показателям (класс IIa, уровень доказательности B).*

*Перевод поготовил доктор медицинских наук С.П. Московко.*

*Stroke. 2006; 37: 577-617;*
*Полный текст Рекомендаций смотрите в электронной версии: http://stroke.ahajournals.org*
*http://my.americanheart.org*

*С.П. Московко, д.м.н., Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова*

# Комментарии к Руководству AHA/ASA по профилактике инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой

Целью предлагаемого читателю комментария является не оценка столь фундаментального и авторитетного документа, а скорее, попытка расставить акценты с концептуальной точки зрения, чтобы ответить на вопрос, какие же последствия для практического ведения больных может иметь принятие указанных Рекомендаций. Имеются в виду, конечно же, последствия для украинской неврологической практики. Принятое в качестве национального американское руководство основано на глобальном анализе интернациональных результатов испытаний и наблюдений и может считаться универсальным и одинаково приемлемым для всех. Однако национальная «почва» – состояние системы здравоохранения и доминирующие в настоящий момент взгляды и подходы – могут существенно повлиять на имплементацию даже самых обоснованных и выверенных рекомендаций. Поэтому стоит обратить внимание на некоторые важные положения, которые могут по-разному воспринимать читатели.

## Популяция больных, к которой обращены настоящие Рекомендации

В Рекомендациях строго указывается, что это – пациенты, которые перенесли острое мозговое событие, ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и нуждаются в сугубо вторичной профилактике, и нет оснований переносить рекомендуемые подходы на область первичной профилактики, распространять их на категорию больных с известными факторами риска (артериальной гипертензией, ожирением, сахарным диабетом), на пациентов определенного возраста, пола и т. д. Это положение принципиально, так как отражает сложившуюся в мире точку зрения на квалификацию сосудисто-мозгового заболевания, как на случаи с перенесенным событием (ИИ или ТИА). В нашей же практике в понятие «сосудисто-мозгового заболевания» включается и так называемая хроническая недостаточность мозгового кровообращения, или дисциркуляторная энцефалопатия. Установление такого диагноза, особенно с указанием глубоких степеней расстройств, приравнивает этих пациентов к тем, кто перенес острое мозговое событие, по крайней мере, на уровне понимания общности патогенетических механизмов поражения мозга. Однако это не совсем так. Во-первых, по сравнению с больными, у которых факт перенесенного сосудисто-мозгового события зафиксирован клинически (зачастую и задокументирован с помощью методов нейровизуализации), доказательность связи наблюдаемой клинической картины хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК) с подлежащим сосудистым процессом (гипертонические или атеросклеротические изменения сосудов) весьма низка – на уровне гипотезы. Наконец, подлежащий сосудистый процесс может иметь место (например, артериальная гипертензия), но не иметь отношения к формированию клинической картины, главным образом субъективного астенического синдрома или его вариантов (с тревожными, субдепрессивными расстройствами или в сочетании с синдромом мягкой когнитивной недостаточности). Решающего значения в этой ситуации не имеют и методы нейровизуализации (за исключением случаев выявления следов перенесенных лакунарных инсультов, по каким-либо причинам не отмеченных клинически в момент развития), не говоря уже о диагностической ценности реоэнцефалографии (РЭГ) или УЗ-допплерографии. Поэтому нужно четко отдавать себе отчет в том, что все приведенные данные касаются только верифицированных случаев сосудисто-мозгового заболевания – тех, в которых доказано перенесенное цереброваскулярное острое событие. Остальные же случаи квалифицируются как имеющие только риск инсульта и относятся к категории лиц, нуждающихся в первичной профилактике, но данные исследований, касающиеся этих пациентов, в Рекомендациях не рассматривались.

В качестве аргумента можно сослаться на текущее международное многоцентровое наблюдательное исследование REACH Registry, в котором сравниваются больные с перенесенным цереброваскулярным событием и аналогичная по полу и возрасту группа людей с известными сосудистыми факторами риска, но не перенесших никакого события (более 68 тыс. пациентов). Прошедшее годовое наблюдение показывает совершенно различные риски относительно основных конечных точек (инсульт, инфаркт миокарда, смерть) в этих группах, хотя по набору сосудистых факторов риска они достоверно не отличаются. Напрашивается вывод, что факт перенесенного события является каким-то качественным фактором, меняющим прогнозы и влияющим на эффективность мер профилактики. Применяемые подходы по-разному проявляются в этих двух группах. Следовательно, необходимо строго относиться к квалификации каждого случая и четко представлять, какие меры составляет профилактический комплекс и каков их характер – первичная или вторичная профилактика.

## Доказательная база

Авторы Рекомендаций тщательно проанализировали огромный материал, существующий в настоящий момент, и четко стратифицировали его относительно достоверности данных и степени доказательности. Это чрезвычайно важно, и таблица 1, приведенная в тексте, является постоянным инструментом при оценке каждого пункта рекомендаций, выделенных как заключения курсивом. Особенно это касается положений, помеченных как класс IIb и III, то есть фактически тех, которые не рекомендуют что-то делать или применять. Их уровень доказательности, как правило С, основан на экспертном мнении или серии случаев, и, вероятно, эти положения будут подвергаться серьезной проверке в будущем.

Пользуясь таблицей 1, можно выделить очень высокодостоверные рекомендации, которые составляют элементы профилактического лечебного комплекса и относятся к каждому больному с перенесенным инсультом или ТИА. Это, прежде всего, рекомендации в отношении курабельных сосудистых факторов риска (табл. 2). Практически каждому пациенту необходимо назначать антигипертензивные препараты (вне зависимости от анамнеза предшествующей гипертензии) и статины. Для больных с сахарным диабетом эти рекомендации еще более строги. Судя по накопленной доказательной базе, такая терапия имеет не только прямые, но и не вполне понятные по механизмам опосредованные эффекты. Особенно это касается статинов, которые в неврологической практике пока не завоевали должного доверия и не столь широко распространены, как в кардиологической. Вероятно, это связано с известными данными о достаточно низкой или недостоверной связи высокого содержания холестерина в крови и риском ишемического инсульта (как первого события). Однако ряд исследований по вторичной профилактике убедительно свидетельствуют о весьма существенной защитной роли статинов в отношении повторных инсультов, причем вне особой зависимости от степени снижения содержания холестерина. Этот механизм еще предстоит изучить, но пользоваться такими результатами стоит уже сейчас.

## Определение типа ишемического инсульта

Это положение в тексте Рекомендаций априори подразумевается как краеугольное. Основой для выделения подтипов ИИ является клиническая классификация TOAST, предусматривающая три главных определенных механизма возникновения внезапной очаговой ишемии мозга (атеротромботический – при патологии крупных сосудов мозга, стенозирующих процессах в сосудах шеи; кардиоэмболический – главным образом за счет патологии сердца, с клапанными и неклапанными источниками тромбоэмболов; лакунарный – в результате патологии мелких сосудов, их окклюзии, главным образом при гипертонической болезни) и два менее определенных, один из которых объединяет все редкие, но установленные механизмы (врожденные коагулопатии, неатеросклеротические васкулопатии или гематологические заболевания), другой определяется как «инсульты неустановленной природы». Именно последняя категория, чаще обозначаемая как «криптогенные инсульты» (и в литературе вообще, и в настоящих Рекомендациях), представляет особый интерес по двум причинам. Во-первых, это ситуации, когда врач не может с определенной достоверностью установить точный механизм развития данного инсульта, поскольку у больного имеются две или более потенциальных причины для этого. Например, традиционный лакунарный синдром и признаки ипсилатерального каротидного стеноза 50% или потенциальный кардиогенный источник эмболии (фибрилляция предсердий, мерцательная аритмия) и ипсилатеральный каротидный стеноз 50% или около того. Во-вторых, криптогенный вариант инсульта подразумевает наличие у пациента достаточно широкого набора сопутствующих состояний, которые известны высоким риском развития фокальной ишемии мозга – синдром антифосфолипидных антител, очевидное незаращение овального отверстия, гипергомоцистеинемия, беременность и пр. Однако в каждом из этих состояний механизмы развития инсульта вариативны, неоднозначны, поэтому их относят в общую группу.

Фактически в Рекомендациях все ситуации разделены на два больших класса инсульта, отличающиеся по подходам к гипокоагулянтной терапии, – кардиоэмболический инсульт и некардиоэмболический, включающий установленные атеротромботический, лакунарный и криптогенный инсульт, и редкие формы. Для кардиоэмболического инсульта наиболее доказанной и показанной терапией является применение антикоагулянтов (варфарина), а использование антитромбоцитарных препаратов является второй линией при недостаточной эффективности антикоагуляции (как правило, добавление антиагрегантов) или наличии противопоказаний к ней (альтернативная терапия). Принципиальный акцент делается на том, чтобы в случае антикоагуляции достичь рекомендуемых целевых уровней и обеспечить адекватный и постоянный контроль (с помощью показателя МНО – международного нормализованного отношения). Только таким образом можно добиться реального снижения риска повторного события (как подтверждено в рандомизированных контролируемых испытаниях) и минимизировать риски фатальных кровотечений, столь часто отпугивающих и врачей, и пациентов от применения этого вида терапии. Недостаточно активная терапия или плохой неадекватный контроль могут свести на нет все усилия.

Что же касается прочих некардиоэмболических типов инсульта или ТИА, нетрудно заметить, что в качестве препаратов выбора рекомендуются антитромбоцитарные средства. Исключением служит только ситуация установленной диссекции мозговых сосудов, в остром периоде которой (до 3-6 месяцев) предпочтение отдают антикоагуляции (варфарину), а в последующем рекомендуется переход на прием антиагрегантов. Схожая ситуация наблюдается и при тромбозе мозговых вен. Диагноз инсульта такой природы остается трудным, но в случае его установления наиболее эффективна терапия острого периода – гепарином или нефракционированными гепаринами, в последующем (до 3-6 месяцев) показана антикоагуляция и далее – применение антитромбоцитарных препаратов.

В любом случае обоснованность того или иного подхода зиждется прежде всего на установлении подтипа перенесенного острого мозгового события, поэтому в Рекомендациях все существующие на сегодняшний день контролируемые испытания и наблюдения приведены

в строго соответствующих разделах, давая возможность рассмотреть каждый практический случай в своей категории. В этом состоит чрезвычайная практическая ценность Рекомендаций как действующего инструмента, документа для повседневного пользования.

### Еще раз о криптогенном инсульте

В документе этому вопросу отведено значительное место. И что особенно важно – при рассмотрении отдельных вариантов особое внимание уделяется эпидемиологическим аспектам инсульта и факторам его риска. Например, такой фактор, как незаращенное овальное отверстие. Уже тот факт, что патология (или нормальный вариант?) распространена в популяции, по разным данным, от 30 до 40%, и ее наличие повышает риск инсульта, говорит о необходимости обратить внимание на нее, особенно у молодых лиц. Выявление незаращенного овального отверстия и септальной аневризмы с наличием внутрисердечного шунта возможно при трансэзофагеальной ультразвуковой допплерографии, которая еще недостаточно доступна повсеместно. Однако формулирование предположения о такой патологии может обеспечить как точную диагностику, так и планирование обоснованных лечебных подходов, включая и хирургическую пластику дефекта.

То же самое касается и синдрома антифосфолипидных антител (распространенность составляет от 1 до 6%), врожденных коагулопатий, которые могут играть существенную роль в происхождении инсульта у молодых пациентов и детей. В Рекомендациях обращено внимание на необходимость проведения специальных исследований в случае подозрения на один из этих патогенетических вариантов, при подтверждении показана уже апробированная профилактическая терапия. Интересен подход и к гипергомоцистеинемии – фактору распространенному и усиливающему склонность больного к инсульту. В подобном случае рекомендуется поощрять ежедневный прием поливитаминных комплексов, учитывая их эффективность и низкую стоимость.

Особую важность представляет рассмотренная в Рекомендациях тактика в отношении внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний при определении показаний к продолжению антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, когда геморрагические события развились на фоне вторичной профилактики ишемического инсульта (больные с клапанным поражением или искусственными клапанами и пр.). Фактически это осложнения профилактической терапии, главным образом антикоагулянтной. Практическая значимость вопроса – нужно ли отвергать подобную терапию, столкнувшись с геморрагическими осложнениями, не являются ли последние указанием на противопоказания к продолжению антикоагуляции. Хотя данные в этом отношении скудны, в Рекомендациях все же содержится однозначный вывод: при индивидуализации оценок рисков повторного кровоизлияния (на основании клинических данных и результатов МРТ, возраста и риска подлежащей амилоидной артериолопатии и т. п.) и рисков повторного ишемического события соблюдается общее правило – возобновление в том или ином виде противоишемической терапии. Это касается и инфарктов с геморрагической трансформацией. Как известно, большая их часть бессимптомны, и их наличие в течение данного ишемического эпизода не должно служить (как это часто бывает) каким-либо противопоказанием для профилактической противоишемической терапии.

### Выбор пероральной антитромбоцитарной терапии

Поскольку этот класс препаратов доминирует в общем направлении вторичной профилактики ишемических мозговых событий, вопрос выбора или преимуществ того или иного средства очень актуален. Он остается весьма спорным в последние годы, особенно с учетом коммерческой стороны. Свою активность для вторичной профилактики инсульта показали разрешенные к применению аспирин, тиклопидин, клопидогрель и комбинация дипиридамола с медленным высвобождением и низкодозового аспирина. В Рекомендациях проанализированы существующие результаты испытаний и сделаны осторожные выводы о близости результативности и показателей безопасности, а также о необходимости решения вопроса о назначении препарата индивидуально, с учетом как клинических, так и экономических факторов. Основным, наиболее дешевым препаратом является аспирин (ежедневная доза – от 70 до 325 мг). Следует подчеркнуть, что основные данные об эффективности и безопасности получены в испытаниях, в которых применяли высокие дозы аспирина. Особенно это касается его сравнения с тиклопидином (TASS, AAASPS) и клопидогрелем (CAPRIE), поэтому данные об одинаковой с аспирином безопасности этих препаратов несколько специфичны (например, при применении весьма широко распространенных доз аспирина около 100 мг в день). Забегая наперед, следует сказать о комбинированной терапии тиенопиридинами (клопидогрель) с аспирином. Дело в том, что в Рекомендации вошли данные исследования MATCH, показавшие высокий геморрагический риск такой комбинации при отсутствии существенной пользы по сравнению с монотерапией. Уже после выхода документа были озвучены результаты масштабного исследования CHARISMA, которые также не подтвердили преимуществ такой комбинации, но обнаружили нарастание риска геморрагических осложнений. Клопидогрель может быть препаратом выбора при непереносимости аспирина или наличии прямых противопоказаний к его применению (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения или недавний анамнез желудочных или кишечных кровотечений), однако его комбинация может оказаться полезной для лиц с высоким специфическим риском (выраженные коронарные проблемы или недавнее вмешательство на сосудах сердца). Вместе с тем, перспективным следует считать применение комбинации дипиридамола с медленным высвобождением и низких (до 50 мг/сут) доз аспирина. В Рекомендациях указывается, что даже незначительное преимущество ее эффективности, по сравнению с монотерапией аспирином (а комбинация показала весьма достоверное повышение эффекта), делает такой подход оправданным. Тем более, что риск геморрагических осложнений не увеличивается, а опасения возрастания частоты коронарных событий за счет вероятного синдрома обкрадывания в контролируемых испытаниях не подтвердились. Практический опыт показывает, что наиболее частое побочное явление

(головная боль) при использовании такой комбинации, при котором пациенты и врачи отказываются от продолжения терапии, минимизируется и исчезает в течение месяца при постепенном титровании, и наступает успешная адаптация больных с хорошей последующей переносимостью препарата.

В конечном итоге, важным является не только и не столько выбор конкретного средства, сколько упорство в проведении антиагрегантной терапии и постоянный контроль за состоянием пациента, что подчеркивают авторы документа: «На данный момент выбор антитромбоцитарной терапии после инсульта или ТИА должен быть строго индивидуален».

### Хирургические (интервенционные) подходы

В ряде случаев хирургическое вмешательство на сосудах мозга с целью профилактики повторного инсульта или ТИА рассматривается в качестве альтернативы долгосрочной медикаментозной терапии. Это касается, прежде всего, ситуаций атеротромботического типа инсульта, обусловленного стенозирующим процессом в магистральных сосудах. В Рекомендациях приведены убедительные данные о пользе хирургического вмешательства у пациентов с ипсилатеральным стенозом более 70%, но весьма осторожные оценки преимуществ терапии при стенозах менее 50%. Необоснованное расширение показаний для оперативного лечения могут сделать вмешательства хоть и рутинной процедурой (к этому призывают многие нейрохирурги и сосудистые хирурги), но бесполезной в смысле прогноза. Следует обратить внимание на то, что хирургическое лечение не избавляет пациентов от последующего применения всего набора рекомендованного медикаментозного лечения, включая антиагреганты.

Однако некоторые виды вмешательств, например при диссекции мозговых сосудов (включая процедуры стентирования), с нарастающей достоверностью показывают свою пользу, поэтому необходимо поддерживать проведение исследований в этом направлении.

### Имплементация рекомендаций

Имплементация рекомендаций – чрезвычайно важный момент. Авторы, рассматривая ситуацию в США, справедливо замечают, что как бы ни были хороши и обоснованы рекомендации, процент их практического применения остается достаточно низким. Основных причин несколько, главные из них связаны с личностью и мышлением врача. Всякое знание, особенно практика, ригидно к проникновению нового, однако современные данные по результативности комплексного, комбинированного подхода к вторичной профилактике (включая воздействие на основные факторы риска и антикоагулянтную и/или антиагрегантную терапию), демонстрируемые в контролируемых рандомизированных испытаниях столь впечатляющи, что становятся очевидны безальтернативность такого подхода и необходимость к переходу на новое мышление и его внедрение в практические действия. Только такой подход может изменить ситуацию с последствиями инсульта в популяции, особенно в отечественной. Немалая, если не решающая роль принадлежит врачам в отношении повышения приверженности пациентов к такого рода постоянной терапии. Тщательное разъяснение целей и задач терапии, механизмов действия препаратов и акцентирование на положении «постоянный фактор риска – постоянный его контроль» может объединить врача и больного, заставив их действовать по одним и тем же правилам. В этом смысле видится необходимость в комплексе организационных мер со стороны органов здравоохранения по имплементации данных и подобных рекомендаций, включающих разработку документов, обязывающих врача придерживаться основных положений современной доказательной медицины и средств контроля за реальным внедрением в повседневную практику (меры поощрения и наказания, учет текущей лечебной парадигмы врача в определении степени его квалификации и т. п.). Настоящие Рекомендации вполне могут быть приняты к исполнению как документ на национальном уровне, а вот регулирующие имплементацию документы должны быть составлены с учетом национальных особенностей системы здравоохранения.

### И последняя ремарка

Последняя, но не маловажная. Внимательный читатель, вероятно, заметил, что на протяжении всего объемного документа, посвященного ведению больных после перенесенного инсульта или ТИА, не нашлось места традиционному для отечественной неврологической практики понятию «улучшения мозгового кровообращения». Этот вопрос принципиален, и он возвращает нас к началу, к первому положению этой статьи – к вопросу о выборе целей терапии. Поскольку цереброваскулярное заболевание квалифицируется как цепь острых событий, естественно, что главной целью вторичной профилактики становится защита от этих событий. Установленные на настоящий момент (определенно или по общему согласию, консенсусно) основные факторы риска и патогенетические механизмы развития повторного события, в том числе инсульта, становятся мишенями для воздействия, что подкреплено достаточно мощной доказательной базой. Что же касается методов «улучшения мозгового кровообращения», базирующихся в основном на курсовом, то есть ограниченном во времени подходе, то доказательная база здесь несравненно слабее. Во всяком случае, исследований, показывающих долгосрочное снижение риска повторного сосудисто-мозгового события при применении так называемых вазоактивных средств, до настоящего времени проведено не было. Другое дело, применение этих и близких к ним по целям подходов препаратов (ноотропы, церебролизин, ницерголин и др.) может в краткосрочной перспективе повлиять на темп восстановления некоторых элементов неврологического дефицита (афазии, парезы, когнитивное снижение). Однако заменить собой доказательные средства профилактики такие методы не могут. И недопустимо отказываться от последних, даже на короткое время, мотивируя это вероятной пользой от «улучшения церебральной гемодинамики». Мы имеем дело с совершенно иными принципами ведения постинсультных больных, совершенно иной стратегией. К тому же эти вопросы становятся мировоззренческими, но за этим мировоззрением стоят судьбы сотен тысяч больных.

*Е.И. Митченко, д.м.н., профессор, Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев*

# Артериальная гипертензия у женщин в перименопаузальном периоде

Особенностью формирования артериальной гипертензии (АГ) у женщин в период перехода от репродуктивного состояния к менопаузе является реализация патогенетических механизмов на фоне формирующегося эстрогенного дефицита, что выражается в своеобразии патофизиологических механизмов и определенной специфике клинической картины заболевания. Следует отметить, что при синдромальном подходе данное состояние чаще характеризуется сочетанием артериальной гипертензии с избыточной массой тела и нарушениями липидного и углеводного обменов [3], то есть постепенным развитием состояния, которое принято характеризовать как метаболический синдром (МС), а поскольку в конкретном случае речь идет о женской популяции, то – как менопаузальный метаболический синдром (ММС). Недооценка совокупности патологии нередко приводит к ошибочной трактовке отдельных проявлений, например артериальной гипертензии в качестве самостоятельного заболевания, в то время как только многофакторный подход к диагностике, а в последующем к лечению и профилактике, может полноценно и максимально эффективно влиять на основные показатели здоровья женщин. Актуальность проблемы подчеркивается и тем, что в большинстве развитых стран значительно возросла доля женщин в менопаузе и вопросы медико-социальной реабилитации таких пациенток стали объектом пристального внимания врачей. Большинство женщин глубоко переживают наступление менопаузы, поскольку в этот период нередко появляются серьезные проблемы со здоровьем. Менопауза, не являясь заболеванием, тем не менее, нарушает существовавшее эндокринное равновесие в организме. Дисбаланс гормонов приводит к резкому росту сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин в климаксе, осложнения которых нередко становятся основной причиной смерти [4].

Распространенность МС среди взрослого населения [12], оцененная даже с помощью щадящих критериев 2001 года, довольно высока, и в США, например, составляет 23,7% (24% у мужчин и 23,4% у женщин). При этом в возрастных группах от 20 до 49 лет МС чаще наблюдается у мужчин, в возрасте 50-69 лет распространенность МС практически одинакова у мужчин и женщин, в возрасте свыше 70 лет МС чаще у женщин [17].

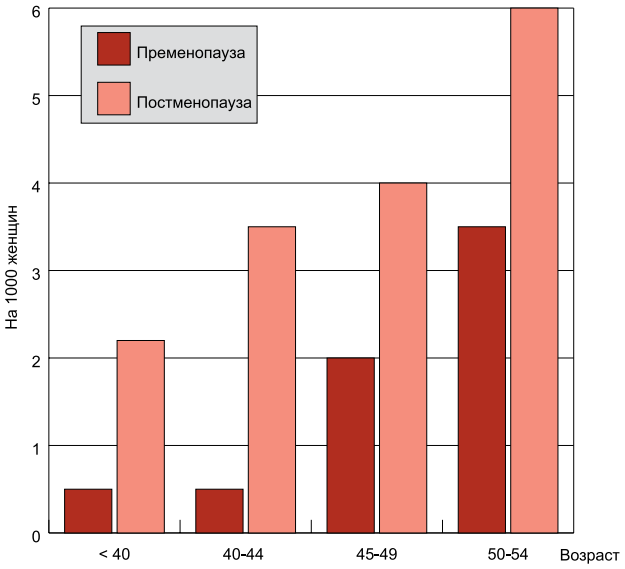



**Рис. 1. Влияние менопаузы на риск развития ССЗ**

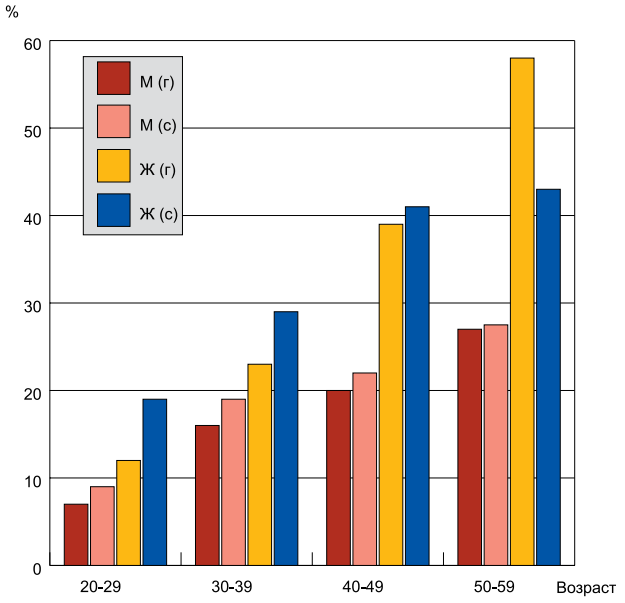



**Рис. 2. Распространенность ожирения II-III степени в Украине (данные за 2000 г.)**

Большая, чем у мужчин, частота МС у женщин старших возрастных групп обусловлена, по мнению большинства авторов, наступлением менопаузы. Сама концепция менопаузального МС впервые была выдвинута в 1997 году C. Spencer [19]. На основании тщательного анализа работ, посвященных влиянию менопаузы на чувствительность к инсулину, показатели липидного и углеводного обмена, распределение жировой ткани и систему гемостаза, а также данных о влиянии заместительной гормональной терапии на перечисленные параметры большинство авторов предложили выделять менопаузальный МС как комплекс факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), в основе которого лежит дефицит эстрогенов (рис. 1).

Единой концепции метаболического синдрома для лиц мужского и женского пола не существует, формирование МС у мужчин находится в прямой зависимости от выраженности абдоминального ожирения, у женщин такая закономерность появляется только с наступлением менопаузы и гипоэстрогенемии (рис 1, 2). ММС выделяют потому, что 50% пациентов с АГ составляют женщины в период менопаузы, частота выявления СД 2 типа у женщин в возрасте 40-50 лет – 3-5%, в возрасте 60 лет – 10-20%, то есть с возрастом нарушения углеводного обмена прогрессируют. Различия в степени риска возникновения фатальных сердечно-сосудистых заболеваний нашли отражение в системе SCORE, презентованной в 2003 году на конгрессе Европейского общества кардиологов, из которой видно, что у мужчин ССЗ начинают прогрессировать после 40 лет, у женщин их угроза возникает с достижением 50-55 лет и наступлением менопаузы [8]. В исследовании DECODE подтверждено, что повышение АД (160/95 мм рт. ст.) и нарушения чувствительности к инсулину увеличивают риск развития ССЗ у женщин в постменопаузе даже при незначительных изменениях АД и чувствительности к инсулину. Наиболее уязвимый период переходного возраста – пременопауза, то есть начало снижения функции яичников (после 45 лет и до наступления менопаузы), которая сопровождается стремительным уменьшением уровня эстрогенов. Дефицит эстрогенов в период менопаузы влияет на метаболизм липопротеинов, биохимические процессы в стенке сосудов через специфические рецепторы к эстрогенам, а также опосредованно через метаболизм глюкозы, инсулина, гомоцистеина, систему гемостаза и т. д.

Установлено, что именно висцеральное или абдоминальное ожирение рассматривают сегодня как основу метаболических нарушений, ассоциированных с наступлением менопаузы. Дефицит эстрогенов приводит к изменению типа распределения жировой ткани с периферического (глютеофеморального), чаще наблюдаемого у женщин в пременопаузе, на центральный (абдоминально-висцеральный), более характерный для мужчин. Накопление абдоминальной жировой ткани способствует развитию инсулинорезистентности с коменсаторной гиперинсулинемией в начале процесса, повышению синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени и уровня триглицеридов, снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также росту артериального давления. Таким образом формируется клиническая картина ММС [10, 20, 21].

В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты нескольких исследований. Так, было установлено, что в группе женщин с АГ и ожирением количество висцеральной жировой ткани, оцененное с помощью ультразвукового исследования, тесно коррелирует с индексом инсулинрезистентности (HOMA) и среднесуточным систолическим АД [11]. У клинически здоровых женщин в постменопаузе прослеживается четкая взаимосвязь объема висцеральной жировой ткани (по данным компьютерной томографии) и чувствительности тканей к инсулину, уровню триглицеридов, холестерина ЛПВП и глюкозы в крови натощак. Гиперинсулинемия у здоровых женщин в постменопаузе четко коррелирует с антропометрическими показателями центрального, но не общего ожирения. Перераспределение жировой ткани, ассоциированное с наступлением менопаузы, значительно повышает риск возникновения МС [3].

Альтернативная гипотеза, которая объясняет формирование ММС, – снижение чувствительности тканей к инсулину, вызванное дефицитом эстрогенов с наступлением менопаузы. В исследованиях с применением эугликемического клемп-теста у больных АГ было подтверждено, что женщины в постменопаузе более инсулинорезистентны, чем в пременопаузе, по сравнению с мужчинами соответствующего возраста и той же степенью ожирения. Инсулинорезистентность у женщин в постменопаузе тесно связана с нарушениями липидного обмена – увеличением уровня триглицеридов, уменьшением уровня холестерина ЛПВП натощак и показателей постпрандиальной липемии (триглицериды и ремнантные липопротеины). При наличии АГ у женщин в постменопаузе уровни глюкозы и инсулина выше, чем у нормотензивных женщин; у них наблюдается четкая корреляция показателей гиперинсулинемии и среднесуточного систолического АД [15]. Следовательно, инсулинрезистентность, ассоциированная с наступлением менопаузы, может иметь значение для развития клинических проявлений МС – дислипидемии, АГ и гипергликемии натощак. Есть данные о сопоставимой чувствительности к инсулину у женщин в пре- и постменопаузе, количество висцеральной жировой ткани выше у женщин в постменопаузе ($p < 0,001$).

По эпидемиологическим данным, распространенность АГ у женщин в постменопаузе выше, чем в пременопаузе, в большей мере увеличивается систолическое АД, как офисное, так и среднесуточное. Кроме того, есть сведения о недостаточном снижении систолического и диастолического АД в ночное время (по данным суточного мониторирования) у женщин

с АГ в постменопаузе. Несмотря на существенные отличия, установлен ряд закономерностей, характеризующих АГ у женщин на протяжении перименопаузы (состоящей из пременопаузы и постменопаузы). Исходя из сказанного, можно сделать следующие выводы.

• Повышение активности симпатоадреналовой системы, типичное для этого периода, приводит к формированию гиперкинетического типа кровообращения у женщин.

• Дискретный выброс катехоламинов определяет высокую вариабельность АД в течение суток.

• Потенцирование клиники нейровегетативных проявлений климактерического синдрома и клиники АГ для успешного лечения пациенток в ряде случаев требует комбинации гипотензивной и заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Влияние менопаузы на уровень АД может быть опосредствовано разными механизмами. Эстрогены влияют на функцию ренин-ангиотензиновой системы, вызывая повышение АД (путем увеличения уровня ангиотензиногена) и снижение АД за счет уменьшения уровня ренина [14]. В результате эксперимента, проведенного на животных, было установлено, что при овариоэктомии повышается экспрессия рецепторов к ангиотензину типа АТ1. Важный механизм влияния дефицита эстрогенов на АД – повышение активности симпатической нервной системы. Уровни норадреналина в плазме после стимуляции выше у женщин с АГ в постменопаузальном периоде, нежели в пременопаузе. Трансдермальная терапия эстрогенами женщин в постменопаузе приводит к снижению симпатической активации. Кроме того, эстрогены могут прямо влиять на артериальную стенку резистивных сосудов, снижать АД. Повышение АД при ММС может быть связано с накоплением висцеральной жировой ткани, гиперинсулинемией, а также с изменениями трансмембранного транспорта катионов и структурного состояния клеточных мембран.

Наступление менопаузы ассоциируется с атерогенными сдвигами в липидном профиле сыворотки крови: с увеличением общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижением уровня холестерина ЛПВП. Уровень холестерина ЛПНП у женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин соответствующего возраста. Являются ли эти изменения прямым следствием дефицита эстрогенов, неясно. Возможно, они вторичны относительно перераспределения жировой ткани и снижения чувствительности тканей к инсулину, которое наблюдается в постменопаузе. Терапия эстрогенами приводит к увеличению уровня холестерина ЛПВП и снижению уровня холестерина ЛПНП [16]. В исследовании Women's Health Initiative (WHI) продемонстрировано отрицательное влияние ЗГТ на сердечно-сосудистую заболеваемость у женщин в постменопаузе. В то же время следует отметить недостатки этого исследования: поздний возраст пациенток, которым назначали ЗГТ (в среднем – 62 года), неудачный выбор прогестероновой составляющей ЗГТ (медроксипрогестерона ацетат – один из наиболее атерогенных гестагенов), что обусловило инициацию проводимых в настоящее время новых многоцентровых исследований, дизайн которых более корректен.

Гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2 типа, как проявления синдрома инсулинорезистентности, часто наблюдаются у женщин в постменопаузе. Вероятность сахарного диабета 2 типа у женщин старше 45 лет в 2 раза больше, нежели у мужчин того же возраста. Риск заболеваемости ИБС у женщин с диабетом выше, чем у мужчин, относительный риск смерти от ИБС при наличии диабета увеличивается в 1,9 раза у мужчин и в 3,3 раза у женщин [17].

Нарушения углеводного обмена приводят к потере защитных свойств эстрогенов уже в пременопаузальном периоде. Гипергликемия и формирование конечных продуктов гликозилирования снижают опосредствованную эстрадиолом продукцию оксида азота и увеличивают оксидативный стресс. Следствие этих процессов – ускорение атерогенеза. Нарушения углеводного обмена в совокупности с другими компонентами МС, как и сахарный диабет 2 типа, в большей степени влияют на прогноз у женщин, нежели у мужчин. По данным исследования Framingham Offspring Study, в которое были включены 2 406 мужчин и 2 569 женщин в возрасте от 18 до 74 лет, объединение трех и более метаболических факторов риска (гипергликемия, снижение холестерина ЛПВП, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ожирение, повышение систолического АД) ассоциируется с увеличением риска ИБС в 2,39 раза у мужчин (95% ДИ 1,56-3,36) и в 5,9 раза у женщин (95% ДИ 2,54-13,73). При этом сумма факторов риска была прямо связана с возрастом только у женщин.

В последние годы МС рассматривают как состояние, которое характеризуется иммунным воспалением низких градаций [5]. Данные нескольких исследований свидетельствуют, что повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ) более 3 мг/л – независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости. Повышение С-РБ – следствие увеличения секреции провоспалительного цитокина, интерлейкина-6. В исследованиях выявлена четкая взаимосвязь С-РБ с показателями ожирения, чувствительностью к инсулину и уровнем инсулина натощак. Увеличение уровней С-РБ и интерлейкина-6 наблюдается у больных с эссенциальной АГ и при повышении пульсового АД. Также доказано, что гипергликемия индуцирует синтез интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли в жировой ткани. В то же время концентрация в плазме крови адипонектина, противовоспалительного белка, который продуцируется жировой тканью, при ожирении и инсулинрезистентности снижена [6]. Таким образом, имеются доказательства взаимосвязи иммунного воспаления и МС. Наступление менопаузы

ассоциируется с увеличением уровней провоспалительных цитокинов. Есть сообщения о том, что С-РБ является предиктором возникновения МС у женщин, но не у мужчин. В исследовании Women's Health Study установлено, что уровень С-РБ у женщин имеет даже большее прогностическое значение, чем уровень холестерина ЛПНП. У женщин в постменопаузе при равных уровнях интерлейкина-6 и С-РБ продемонстрирована отрицательная корреляция с уровнем адипонектина [7]. Таким образом, иммунное воспаление может играть важную роль в патогенезе ММС, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В последнее время при лечении этой патологии отводится особое внимание использованию выявленного важного влияния на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что женщины в 2 раза лучше, чем мужчины, осведомлены о наличии у них АГ и в 3 раза эффективнее лечатся, принимают антигипертензивные и другие необходимые препараты и достигают целевых уровней АД.

Снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности – основная цель терапии АГ при ММС. Комплексному влиянию на основные составные МС, которое включает мероприятия по изменению образа жизни и медикаментозную терапию, должно уделяться особое внимание каждой пациенткой. Первоочередной момент при этом – модификация образа жизни. Соединение диеты и регулярных физических нагрузок улучшает или нормализует практически все составные МС: снижает массу тела и АД, повышает чувствительность тканей к инсулину, нормализует показатели липидного и углеводного обменов и снижает маркеры иммунного воспаления [18]. К сожалению, во многих случаях модификация образа жизни невыполнима или дает временный эффект. Основными мероприятиями по изменению образа жизни являются:

- отказ от курения;
- снижение массы тела;
- ограничение употребления алкогольных напитков;
- увеличение физических нагрузок;
- снижение потребления поваренной соли до 5 г в сутки.

Медикаментозная терапия показана практически каждому из больных с АГ на фоне менопаузального МС. В современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ больные с МС и женщины в постменопаузе отнесены в специальные группы, при назначении им антигипертензивных препаратов необходимо учитывать их метаболическую нейтральность и возможность возникновения побочных эффектов. Назначая антигипертензивную терапию, врачу необходимо задаваться вопросом: какова цена за достижение целевых уровней АД? Чтобы ответить на этот вопрос, можно привести результаты исследования ALPINE о влиянии

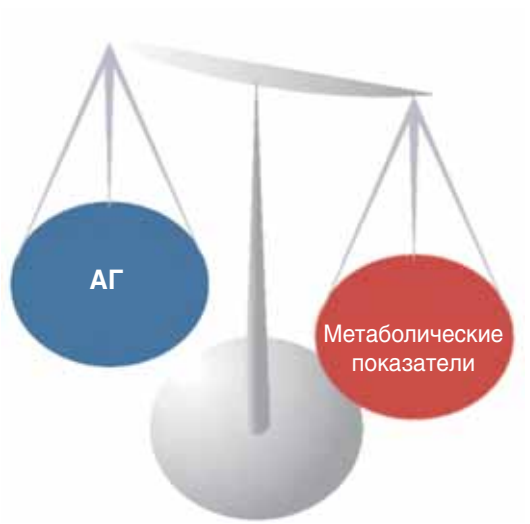



**Рис. 3. Достигается ли равновесие между АД и метаболическими показателями при лечении АГ?**

антигипертензивной терапии на метаболический профиль больных с АГ. В этом исследовании при достижении одинакового антигипертензивного эффекта в группах кандесартана и фелодипина к концу исследования выявлено возникновение сахарного диабета лишь у 0,5% пациентов, тогда как в группе атенолола и гидрохлортиазида таких больных было 4,1%.

Таким образом, при выборе препарата для антигипертензивной терапии у женщин в перименопаузе необходимо учитывать следующее [9]:

- отсутствие усугубляющего воздействия на нейровегетативные проявления климактерического синдрома;
- отсутствие гипотензивных реакций;
- уменьшение активности симпатоадреналовой системы;
- отсутствие отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен и костную систему (нейтралитет в отношении остеопороза);
- возможность комбинации с препаратами ЗГТ;
- удобный режим приема (1-2 раза в сутки).

Серьезные нарушения углеводного и липидного обмена, изменение вегетативного фона значительно усложняют подбор антигипертензивной терапии у пациентов с МС, поскольку гипотензивное средство не должно усугублять обменных нарушений. Симпатикотония – важный довод в пользу применения β-блокаторов, но их негативное действие на метаболизм глюкозы лимитирует назначение этой группы лекарственных средств. Кардиологи рекомендуют применение препаратов центрального действия для устранения вегетативного компонента МС, но высокая частота побочных эффектов агонистов $\alpha_2$-адренорецепторов (к примеру, клонидина) ограничивает их использование.

Метаболическая инертность антагонистов кальция позволяет применять их для лечения АГ в постменопаузе, исключение составляют

препараты дигидропиридинового ряда, потенцирующие проявления климактерического синдрома за счет повышения активности симпатической нервной системы.

Относительно новой группой препаратов центрального действия являются агонисты имидазолиновых рецепторов, в частности моксонидин, который воздействует на центральные и периферические имидазолиновые рецепторы, снижая артериальное давление до нормальных величин [1, 2].

С учетом существующих рекомендаций и рассмотренных патогенетических механизмов менопаузального МС, наиболее обоснованным представляется назначение препаратов, которые влияют на ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов) и симпатическую нервную систему (агонистов имидазолиновых рецепторов). Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов рекомендуются для терапии АГ и при МС могут служить препаратами выбора. Применение современных блокаторов ангиотензиновых рецепторов может быть обоснованным именно у больных с ММС, согласно экспериментальным данным, они повышают экспрессию рецепторов к ангиотензину типа АТ1 у пациенток данной категории. Кроме того, блокаторы ангиотензиновых рецепторов имеют низкую частоту побочных эффектов антигипертензивной терапии, несмотря на то, что у женщин они наблюдаются почти в 2 раза чаще, чем у мужчин.

По антигипертензивному эффекту блокаторы имидазолиновых рецепторов сопоставимы с современными ингибиторами АПФ, блокаторами β-адренорецепторов и кальциевых каналов [13]. В экспериментах показано, что моксонидин нормализует уровни инсулина и липидов в плазме крови за счет усиления инсулинзависимой утилизации глюкозы мышечной тканью, снижения уровня липидов, уменьшения периферической инсулинрезистентности.

Агонисты имидазолиновых рецепторов способствуют снижению симпатичной гиперактивации и повышают чувствительность периферических тканей к инсулину. По нашим данным, у больных с менопаузальным МС при достижении нормальных уровней АД уже через три месяца терапии моксонидином наблюдались снижение уровней глюкозы и инсулина, повышение чувствительности к нему тканей (в соответствии с индексом HOMA), тогда как на фоне приема атенолола, напротив, происходили отрицательные изменения углеводного обмена и чувствительности тканей к инсулину (рис. 4). Можно сказать, что положительный эффект моксонидина на углеводный и жировой обмен не только позволяет назначать этот препарат при метаболическом синдроме, но и делает это желательным.

В комплексных исследованиях подтверждено, что моксонидин снижает уровень ренина, ангиотензина II и альдостерона в плазме крови. Данные

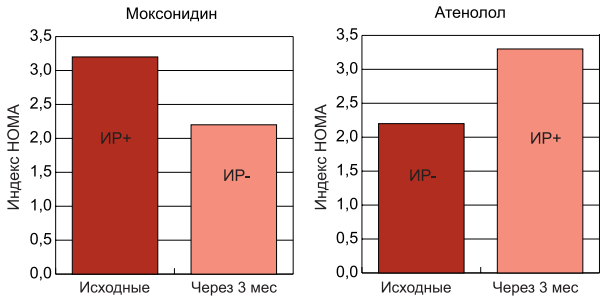



**Рис. 4. Влияние моксонидина и атенолола на инсулинрезистентность у больных с ММС**

эффекты очень важны у пациентов с выраженной артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью.

В последних европейских исследованиях (CAMUS, Германия, 2006; АЛМАЗ, Россия, 2006) получены данные, что моксонидин уменьшает гипертрофию левого желудочка, устраняет прогрессирование почечной недостаточности.

В особо тяжелых случаях, когда не удается снизить давление до нормального уровня и восстановить показатели углеводного обмена, назначают диуретики, корректоры углеводного обмена и гиполипидемические препараты. При необходимости моксонидин хорошо комбинируется со всеми антигипертензивными препаратами.

Резюмируя сказанное, следует еще раз подчеркнуть, что существуют различия в формировании АГ, ИБС и метаболического синдрома у мужчин и женщин, и терапия, назначенная с учетом этих отличий, позволяет достичь лучших результатов лечения.

## Литература

1. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Эффективность моксонидина у женщин с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома при исходно высокой частоте сердечных сокращений // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 40-43.

2. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 32-35.

3. Brochu M., Starling R.D., Tchernof A. et al. Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2378-84.

4. Carr M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2404-11.

5. Das U.N. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition? Curr Hypertens Rep 2004; 6: 66-73.

6. Engeli S., Feldpausch M., Gorzelniak K. et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. Diabetes 2003; 52: 942-7.

7. Esposito K., Pontillo A., Di Palo C. et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. JAMA 2003; 289: 1799-804.

8. European guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003; 10: S1-10.

9. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.

10. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.

11. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. Curr Hypertens Rep 2002; 4: 464-70.

12. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-9.

13. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. J Hypertens 1999; 17 (Suppl. 3): S29-35.

14. Kotchen J.M., Kotchen T.A. Impact of female hormones on blood pressure: review of potential mechanisms and clinical studies. Curr Hypertens Rep 2003; 5: 505-12.

15. Miller A.M., Wilbur J., Chandler P.J., Sorokin O. Cardiovascular disease risk factors and menopausal status in midlife women from the former Soviet Union. Women Health 2003; 38: 19-36.

16. Mosca L., Collins P., Herrington D.M. et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2001; 104: 499-503.

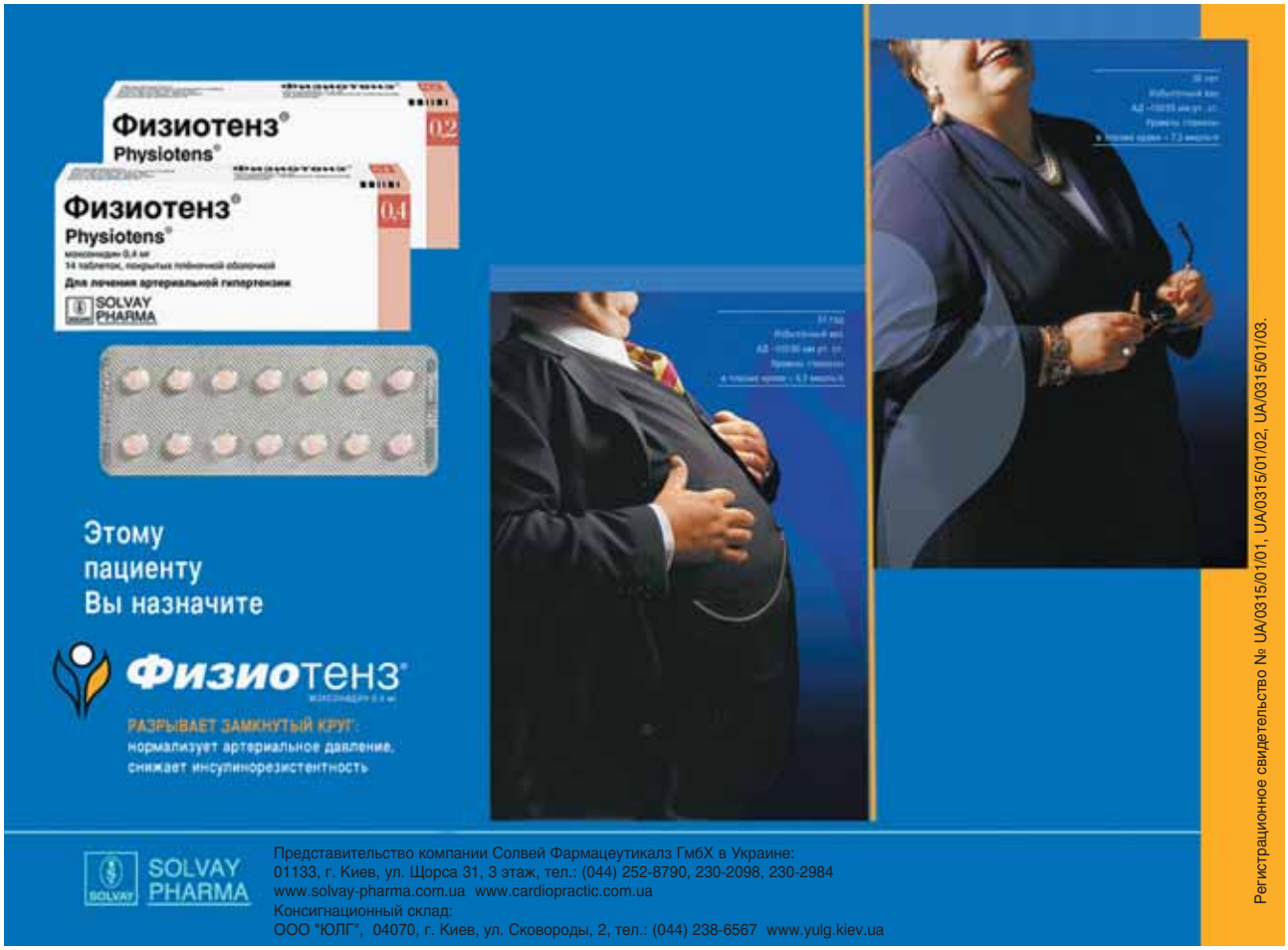
17. Nilsson P.M., Lind L., Pollare T. et al. Differences in insulin sensitivity and risk marker due to gender and age in hypertensives. J Hum Hypertens 2000; 14: 51-6.

18. Sciacqua A., Candigliota M., Ceravolo R. et al. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. Diabetes Care 2003; 26: 1673-8.

19. Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? Gynecol Endocrinol. 1997; 11: 341-55.

20. Toth M.J., Sites C.K., Eltabbakh G.H., Poehlman E.T. Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women. Diabetes Care 2000; 23: 801-6.

21. Van Pelt R.E., Evans E.M., Schechtman K.B. et al. Waist circumference vs body mass index for prediction of disease risk in postmenopausal women. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 1183-8.



*Е.А. Ушкалова[1], д.м.н., профессор, А.В. Ушкалова[2],*
*Российский университет дружбы народов, г. Москва*

# Эффективность и безопасность антидепрессантов у кардиологических больных

Депрессия является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. В глобальной структуре бремени заболевания (смерть + инвалидизация) большие депрессивные расстройства (БДР) на сегодняшний день занимают четвертое место среди всех патологий, а к 2020 г. прогнозируется их перемещение на второе место (после ишемической болезни сердца (ИБС)) [1].

В целом, БДР страдают около 6% мужчин и 18% женщин [2]. Риск заболевания на протяжении жизни составляет 7-12% для мужчин и 20-25% – для женщин [3]. У женщин БДР наблюдаются примерно в 2 раза чаще, чем у мужчин. Пик заболеваемости приходится на возраст между 20 и 40 годами. Однако в последние годы отмечено расширение возрастного диапазона заболеваемости. Так, в многоцентровом исследовании КОМПАС, проведенном в 35 городах РФ и включавшем 10 541 пациента в возрасте от 18 до 100 лет, риск расстройства депрессивного спектра и выраженных депрессивных состояний возрастал на каждые 10 лет жизни соответственно в 1,2 и 1,4 раза [4 ]. О более широком, чем считалось ранее, распространении депрессии среди пожилых сообщают и зарубежные исследователи.

У соматических больных распространенность депрессии достигает 22-33% и сопоставима с распространенностью артериальной гипертензии (АГ) [5], а, по некоторым данным, даже превышает ее [6]. Риск депрессий наиболее высок у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего, с ИБС, инфарктом миокарда (ИМ) и сердечной недостаточностью (СН), сахарным диабетом и другими эндокринными расстройствами, злокачественными новообразованиями, ВИЧ/СПИДом и гепатитом С. Распространенность депрессии среди больных с тяжелыми соматическими заболеваниями достигает 20-60% [7, 8].

При целенаправленном скрининге депрессия отмечается у 45-95% (в среднем у 69%) больных, обращающихся за медицинской помощью по поводу соматических симптомов [9]. Депрессия является единственной причиной 10-20% визитов к врачам общей практики [10]. Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, распространенность депрессии среди больных ИБС составляет в среднем 20%, среди госпитализированных пациентов – более 30% [11]. Ее выявляют у 17-27% лиц с ИБС, проходящих коронарную ангиографию [12, 13], и у трети пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [14]. В остром периоде ИМ симптомы депрессии наблюдаются у 65% больных, в течение 18-24 месяцев после перенесенного ИМ – у каждого четвертого пациента [6]. Согласно недавно опубликованным результатам эпидемиологического исследования, в котором были проанализированы данные 2 498 больных, госпитализированных по поводу острого ИМ в 19 медицинских центрах США в период с января 2003 г. по июнь 2004 г., депрессия наиболее часто (40%) встречается у женщин моложе 60 лет [15]. Коморбидность депрессии и АГ составляет примерно 30% [4, 16].

## Взаимосвязь депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний и отрицательные последствия депрессии для кардиологических больных

Тесная взаимосвязь депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний отмечена уже давно. В последние годы получены доказательства того, что депрессия является независимым фактором риска АГ, ИБС, ИМ и инсульта [1, 17]. С другой стороны, у больных с сердечно-сосудистой патологией депрессия может развиться вторично, как реакция личности на тяжелое соматическое заболевание [18].

Депрессия существенно снижает социальное функционирование и качество жизни кардиологических больных. Выявлено, что сочетание депрессии с ИБС в 2 раза ухудшает социальное функционирование пациентов по сравнению с каждым из этих заболеваний в отдельности [19]. У кардиологических больных депрессия ассоциируется со снижением вариабельности сердечного ритма (коррелирует с тяжестью депрессии), снижением порога желудочковых аритмий, увеличением частоты других осложнений, повышением риска внезапной смерти и летальности от сердечно-сосудистых причин [6, 19-22].

Согласно данным метаанализа 22 клинических исследований, депрессия в постинфарктном периоде в 2-2,5 раза повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [23], а смертность в течение 6 месяцев после перенесенного ИМ у пациентов с депрессией в 3,5 раза превышает таковую у больных без нее [23, 24].

Результаты большого (около 2,5 тысячи пациентов) исследования Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) свидетельствуют, что у больных с ИМ и клиническими симптомами депрессии значительно выше уровень сопутствующих заболеваний, чем у пациентов без депрессии, которые, возможно, вносят существенный вклад в увеличение риска повторных госпитализаций и повышенной смертности, ассоциирующихся с депрессией [25].

[1]Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН.
[2]Кафедра психиатрии и медицинской психологии РУДН.

Аналогичное влияние депрессия оказывает и на прогноз при нестабильной стенокардии [27, 26]. У пациентов с ИБС и депрессией относительный риск кардиальной заболеваемости и смертности повышается в 1,5-2,5 раза [28]. Коморбидность ИБС и депрессии повышает риск смерти вне зависимости от того, какое из этих заболеваний возникло первым [29].

Неблагоприятные последствия депрессии для кардиологических больных обусловлены как патофизиологическими изменениями, наблюдаемыми при депрессии (гиперкортизонемия, стимуляция симпатической нервной системы и повышение выделения норадреналина, нарушение функции тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция, иммунные расстройства, повышение продукции цитокинов, С-реактивного белка и др.), так и снижением приверженности пациентов к лечению и аккуратности выполнения рекомендаций врача по изменению образа жизни (диета, физическая нагрузка, курение, потребление алкоголя и т. д.) [29].

По данным зарубежных исследований, невыявленная и/или нелеченная депрессия способствует значительному (в 2-3 раза) повышению стоимости терапии соматических заболеваний на всех уровнях оказания медицинской помощи за счет дополнительного использования физикальных и лабораторных исследований, консультаций специалистов, более частых посещений врача и необоснованного назначения лечения, в том числе дорогостоящего [30, 31].

## Фармакотерапия депрессий

Необходимость терапии депрессии у соматических больных доказана в большом количестве исследований. В них установлено, что облегчение симптомов депрессии, наряду с коррекцией других факторов риска, приводит к снижению кардиальной смертности больных ИМ на 34% и снижению частоты повторных ИМ на 29% [32]. Прием антидепрессантов пациентами с сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе ассоциируется со снижением риска госпитализации по поводу ИМ [33]. Лечение депрессии на ранних этапах способствует снижению частоты ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний у физически здоровых людей и у больных с соматической патологией [34]. По данным метаанализа, применение антидепрессантов у соматических больных с депрессией ассоциируется с трехкратным повышением выздоровления по сравнению с применением плацебо [35].

Наиболее хорошо изученными группами антидепрессантов у кардиологических больных являются трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

### *Трициклические антидепрессанты*

В группу ТЦА входит целый ряд препаратов, различающихся по химической структуре (вторичные и третичные амины), механизму и направленности психотропного действия. ТЦА оказывают сильный антидепрессивный эффект и по эффективности при тяжелой депрессии превосходят некоторые более новые группы лекарственных средств, в частности СИОЗС. Однако при легких и среднетяжелых депрессивных состояниях, чаще встречающихся у амбулаторных соматических больных, согласно результатам метаанализов, все современные антидепрессанты обладают примерно сходной эффективностью [36, 37], а ТЦА и СИОЗС одинаково эффективны у пожилых больных с депрессией [38].

ТЦА значительно уступают антидепрессантам последующих поколений по безопасности и переносимости. Относительно неблагоприятный профиль побочных эффектов ТЦА обусловлен преимущественно их антихолинергическими, антиадренергическими и антигистаминными свойствами. Антихолинергические и седативные свойства меньше выражены у вторичных аминов (нортриптилин, дезипрамин), чем у третичных, поэтому первые обычно лучше переносятся больными.

Наибольшую озабоченность вызывают две группы побочных эффектов ТЦА: сердечно-сосудистые и центральные. Сердечно-сосудистые побочные эффекты особенно опасны для кардиологических больных.

Действие ТЦА на сердечную ткань сходно с таковым антиаритмических средств I класса А (хинидиноподобные препараты). Блокируя натриевые каналы, ТЦА замедляют внутрижелудочковую проводимость, что в случае передозировки может привести к летальным исходам [39]. Помимо натриевых каналов, ТЦА ингибируют IKr-быстродействующий компонент калиевых каналов в миоцитах [40, 41]. Это вызывает удлинение интервала QT и предрасполагает к развитию желудочковой аритмии по типу пируэта (torsades de pointes), однако, как правило, чрезмерное удлинение QT наблюдается лишь при одновременном применении ТЦА с препаратами, также увеличивающими указанный интервал.

Накапливаясь в миокарде, ТЦА могут значительно изменять проводимость и сократимость. Они способны вызывать атриовентрикулярную блокаду I и II степени, асистолию и внезапную сердечную смерть [42], риск которой повышается при применении доз, эквивалентных более 100 мг амитриптилина [34]. У большинства пациентов, принимающих препараты этой группы, развивается синусовая тахикардия вследствие увеличения концентраций норадреналина в сыворотке крови [43]. Примерно в 20% случаев наблюдается ортостатическая гипотензия, обусловленная сочетанием центрального и периферического антиадренергического действия и непосредственного угнетающего влияния на миокард [44]. Особенно опасна ортостатическая гипотензия у пациентов пожилого возраста, так как на фоне персистирующей рефлекторной тахикардии у них может развиться ишемия миокарда.

Результаты небольших (от 10 до 196 участников) клинических исследований, в которых ТЦА применяли на протяжении 1-4 недель, свидетельствуют об относительной безопасности кратковременного лечения депрессии препаратами этой группы пациентов с ИБС, СН и ранее перенесенным ИМ. Основным побочным эффектом ТЦА в этих исследованиях была ортостатическая гипотензия, которая наиболее часто развивалась у больных с исходным постуральным снижением АД более чем на 10-15 мм рт. ст. Риск ортостатической гипотензии был также повышен у пациентов, получавших антигипертензивные препараты [34].

Ортостатическая гипотензия зарегистрирована при применении всех ТЦА. Ее связывают с наличием у этих препаратов α-адреноблокирующих свойств. По данным

клинических исследований, среди ТЦА ортостатический эффект наименее выражен у нортриптилина [34].

До получения результатов исследования the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) [45], в котором было показано значительное повышение смертности под влиянием антиаритмических препаратов I класса, использование ТЦА у больных ИБС считалось безопасным. В настоящее время предполагают, что при применении ТЦА у этой категории больных существует тот же риск, что и при использовании морицизина [46]. В последние годы появляется все больше данных о том, что у пациентов с ИБС ТЦА могут повышать риск заболеваемости и смертности [47, 48]. В большом фармакоэпидемиологическом исследовании, включавшем 2 247 пациентов, принимавших антидепрессанты, и 52 750 контрольных лиц (средний период наблюдения – 4,5 года), применение ТЦА ассоциировалось с повышением риска развития ИМ в 2,2 раза [48].

Следует отметить, что среди кардиологических больных преобладают лица пожилого возраста, для которых крайне неблагоприятны и центральные побочные эффекты ТЦА, обусловленные преимущественно их выраженными антихолинергическими эффектами. К ним относятся сонливость, ухудшение памяти, снижение концентрации внимания, нарушение тонкой координации движений, затруднение интеллектуальной деятельности. Кроме того, у пациентов пожилого возраста холинолитические побочные эффекты могут проявляться в парадоксальной форме, имитируя симптомы делирия и деменции.

К недостаткам ТЦА также относятся узкий терапевтический индекс, высокий риск летальности при передозировке и необходимость титрации дозы. Угрожающие жизни кардиотоксические эффекты, в том числе с летальными исходами, могут возникать уже при десятикратном превышении терапевтической дозы ТЦА. Этим обусловлена нежелательность применения препаратов данной группы у больных с суицидальными мыслями.

Опасность для кардиологических больных могут представлять и последствия лекарственных взаимодействий ТЦА, например с клонидином, антиаритмическими препаратами, варфарином и ацетилсалициловой кислотой.

Плохая переносимость ТЦА часто вынуждает снижать их дозы или отменять лечение. На практике только 20-25% пациентов получают адекватные дозы ТЦА, что, в свою очередь, способствует снижению эффективности терапии [49].

Таким образом, на основании имеющихся в настоящее время данных можно сформулировать некоторые рекомендации по применению ТЦА у кардиологических больных. Их использования следует избегать у пациентов с ИБС, а также у больных со склонностью к ортостатической гипотонии. Пациентам, получающим антигипертензивные препараты, ТЦА следует назначать с осторожностью. Препараты этой группы нельзя применять длительно, а также в дозах, эквивалентных более чем 100 мг амитриптилина. В период лечения ТЦА рекомендуется тщательно мониторировать концентрации препаратов в крови, АД и ЭКГ [34], что значительно затрудняет их применение в амбулаторной практике.

С учетом плохой переносимости ТЦА и наличия на рынке более безопасных альтернатив их применение в настоящее время рекомендуют резервировать для тяжелых, рефрактерных и резистентных случаев депрессии, лечением которых должны заниматься врачи-психиатры.

### *Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина*

СИОЗС обладают широким спектром фармакологической активности, оказывая выраженный антидепрессивный, анксиолитический, антипанический и анальгетический эффекты.

Благоприятное соотношение эффективность/безопасность, подтвержденное в многочисленных адекватных клинических исследованиях, позволяет рассматривать СИОЗС в качестве препаратов первого ряда в общесоматической практике, в том числе у кардиологических больных [34, 36], лиц пожилого возраста [50], беременных и кормящих грудью женщин [51, 52]. На сегодняшний день они являются самыми широко применяемыми антидепрессантами в первичном звене оказания медицинской помощи во всем мире [53].

Более низкий риск кардиотоксичности СИОЗС по сравнению с ТЦА обусловлен практически полным отсутствием антихолинергического, антиадренергического и антигистаминного действия. Более того, по результатам клинических исследований можно предположить наличие кардиопротективного эффекта у пароксетина, флуоксетина и сертралина. В самом большом (n = 369) исследовании СИОЗС в кардиологии The Sertraline Antidepressant Heart Randomized Trial (SADHART) прослеживалась тенденция к снижению смертности больных острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией с БДР, получавших сертралин [54].

К достоинствам СИОЗС относятся отсутствие у них выраженной поведенческой токсичности, возможность проведения лечения фиксированными дозами или минимальная потребность в титрации, а также высокая безопасность при передозировке. Превышение суточной дозы СИОЗС до 30 раз ассоциируется с минимальным количеством неблагоприятных симптомов или их полным отсутствием, более высокая передозировка обычно приводит к сонливости, тремору, тошноте и рвоте. При превышении суточной дозы более чем в 75 раз возможно развитие таких осложнений, как судороги, изменения на ЭКГ и нарушение сознания [55, 56]. Описан случай превышения дозы сертралина в 270 раз без серьезных последствий [57]. Летальные исходы при применении СИОЗС почти во всех случаях обусловлены их взаимодействиями с алкоголем или с другими лекарственными средствами [56, 57].

В рандомизированных клинических исследованиях у кардиологических больных наиболее хорошо изучены 3 препарата из группы СИОЗС – пароксетин, флуоксетин и сертралин.

Сравнение пароксетина с нортриптилином было проведено в двойном слепом рандомизированном исследовании у пациентов (n = 81) с депрессией и ИБС [58]. Препараты не отличались между собой по антидепрессивной активности, но лечение нортриптилином ассоциировалось с более высокой частотой кардиальных осложнений, включая серьезные.

В другом двойном слепом контролируемом плацебо исследовании (n = 54) была доказана эффективность и безопасность флуоксетина у пациентов с депрессией, перенесших ИМ [59]. У больных, получавших флуоксетин, отмечалось снижение частоты повторных госпитализаций. Таким образом, подтверждено, что, устраняя депрессию, флуоксетин может снизить риск заболеваемости и смертности в постинфарктном периоде. Исследователи рекомендовали применение флуоксетина для лечения депрессии, начиная с 3-го месяца после острого ИМ.

В открытом сравнительном исследовании с нортриптилином у пожилых пациентов с СН, нарушениями проводимости и/или желудочковыми аритмиями флуоксетин при применении в дозе 60 мг/кг в течение 7 недель достоверно снижал ЧСС, повышал систолическое АД в положении лежа и фракцию выброса левого желудочка, но не влиял на сердечную проводимость, не вызывал ортостатической гипотензии и желудочковых аритмий [60]. Нежелательные сердечно-сосудистые эффекты флуоксетина зарегистрированы у 4% пациентов против 20% при применении нортриптилина.

Сертралин изучен в многоцентровом открытом пилотном исследовании The Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial (SADHAT) [62], участниками которого были 26 пациентов с ИМ. Сертралин не вызывал значимых изменений ЧСС, АД, продолжительности интервалов PR, QRS и QTc, не влиял на фракцию выброса левого желудочка. Исследователи пришли к заключению, что сертралин является эффективным и безопасным антидепрессантом для пациентов, перенесших ИМ. Полученные результаты послужили основанием для проведения большого (369 пациентов) и длительного (24 недели) рандомизированного двойного слепого контролируемого плацебо исследования The Sertraline Antidepressant Heart Randomized Trial (SADHART) [54]. В нем принимали участие 294 пациента с БДР и острым ИМ и 75 – с БДР и нестабильной стенокардией. Сертралин (начальная доза – 50 мг/сут, максимальная – 200 мг/сут) оказывал выраженный антидепрессивный эффект, не влияя при этом на фракцию выброса левого желудочка, АД, ЧСС и показатели ЭКГ. Он не способствовал аритмогенному действию и не вступал в клинически значимые лекарственные взаимодействия с другими препаратами, которые было разрешено принимать участникам исследования. Частота кардиоваскулярных побочных явлений составила 14,5% в группе сертралина против 22,4% – в группе плацебо. В группе сертралина наблюдалась тенденция к снижению смертности, однако она не достигла статистической значимости из-за недостаточного количества участников.

В подисследовании SADHART Platelet Substudy (64 пациента, 28 из которых получали сертралин и 34 – плацебо) было установлено, что сертралин приводит к угнетению взаимодействия тромбоцитов и эндотелия у больных с депрессией, перенесших острое коронарное событие, даже на фоне применения антитромбоцитарных препаратов – аспирина и клопидогреля [62].

Антитромбоцитарное действие рассматривают в качестве одного из возможных механизмов благоприятного эффекта СИОЗС в постинфарктном периоде [63]. СИОЗС угнетают захват серотонина тромбоцитами [64, 65], истощают запасы серотонина в кровяных пластинках [66], блокируют внутриклеточную мобилизацию кальция [67] и увеличивают время кровотечения [68]. Снижение активности тромбоцитов у больных ИБС под влиянием СИОЗС подтверждено результатами метаанализа [69].

Антитромбоцитарное действие СИОЗС может обусловливать и их профилактический эффект в отношении ИМ, который был продемонстрирован в фармакоэпидемиологических исследованиях [70, 71]. Например, в исследовании случай-контроль, включавшем более 3 500 пациентов, применение пароксетина, флуоксетина и сертралина ассоциировалось со значительным снижением риска ИМ по сравнению с применением других антидепрессантов (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,21-0,70; P < 0,01) и по сравнению с отсутствием применения антидепрессантов (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,39-0,91; P = 0,02) [70].

Эффективность и безопасность сертралина была доказана в клинических исследованиях и у пожилых кардиологических больных с депрессией. Обобщенные результаты двух проспективных рандомизированных двойных слепых исследований, в которых сертралин сравнивали с флуоксетином или нортриптилином, позволяют считать его эффективным, безопасным и хорошо переносимым антидепрессантом у пожилых людей, страдающих гипертензией и другими сосудистыми заболеваниями [72]. В другом большом (более 750 пациентов) рандомизированном двойном слепом исследовании сертралин зарекомендовал себя эффективным и безопасным препаратом для лечения депрессии у пожилых больных с разнообразными сопутствующими соматическими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые [73]. Анализ данных клинических исследований показывает, что сопутствующие сосудистые заболевания, сахарный диабет и артрит не влияют на антидепрессивный эффект сертралина у пожилых. Более того, степень улучшения состояния пациентов под влиянием препарата коррелировала с наличием сердечных, церебральных или периферических сосудистых поражений.

Вторичный анализ данных 1 834 участников исследования ENRICHD, предпринятый с целью определения влияния антидепрессантов на заболеваемость и смертность лиц, перенесших ИМ, также показал, что прием СИОЗС ассоциируется со снижением риска смерти или повторного ИМ на 43%, по сравнению с отсутствием терапии препаратами этой группы (19,6 против 25,5%) и со снижением риска смерти на 41% (7 против 9,7%) или повторного ИМ на 47% (15 против 19,3%). Положительный эффект антидепрессантов других групп был на грани статистической значимости [74]. Другой анализ результатов исследования ENRICHD выявил, что у пациентов с депрессией, рефрактерных к сертралину, значительно повышается риск смерти в отдаленном периоде (через 6 месяцев и более после перенесенного ИМ) [75].

### *Антидепрессанты других групп*

Среди антидепрессантов других групп в клинических исследованиях были изучены тразодон и бупропион. Тразодон был оценен в 6-недельном проспективном обсервационном исследовании, включавшем 46 депрессивных пациентов (средний возраст – 57,6 года) с различной

кардиоваскулярной патологией (ИБС, гипертензия, СН, ревматическая болезнь сердца, нарушения проводимости) [76]. Результаты исследования позволяют считать, что тразодон не вызывает выраженных кардиоваскулярных побочных эффектов. Однако предполагают, что он может увеличивать частоту преждевременных желудочковых сокращений. Кроме того, тразодон оказывает выраженный седативный эффект, что ограничивает его прием в дневное время суток.

Выявлено, что в высоких дозах тразодон может блокировать калиевые каналы в миокарде [77]. Этот эффект может стать причиной сердечных аритмий. Сообщения об аритмиях, связанных с применением тразодона, неоднократно поступали в регуляторные органы разных стран [77].

Изучение бупропиона проводилось в двух небольших (10 и 36 участников) непродолжительных (3 недели) клинических исследованиях у пожилых больных (средний возраст – 69 лет) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (СН, нарушения проводимости, желудочковые аритмии) [34]. Их результаты позволяют считать, что у пациентов с нарушением функции левого желудочка бупропион превосходит по безопасности имипрамин. Однако у 5,6% пациентов при применении бупропиона наблюдалось повышение АД в горизонтальном положении. Побочные эффекты, в том числе обострение АГ, явились причиной отмены препарата у 14% пациентов [78]. Таким образом, следует соблюдать осторожность при назначении бупропиона больным с исходной АГ. По данным Нидерландского центра фармаконадзора, применение бупропиона ассоциируется с возникновением боли в груди у лиц, принимавших препарат с целью прекращения курения, однако ее происхождение остается невыясненным [79].

Поскольку количество клинических исследований тразодона и бупропиона ограничено, а их дизайн страдает серьезными недостатками, в настоящее время нет оснований рассматривать их в качестве более безопасной альтернативы ТЦА. При лечении этими препаратами также рекомендуется мониторировать АД и ЭКГ [34].

Данные об эффективности и безопасности антидепрессантов других групп у кардиологических больных ограничены. В российском исследовании КОМПАС была доказана эффективность и безопасность тианептина у больных с депрессивными расстройствами и различными соматическими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые [4], однако эти результаты необходимо подтвердить в адекватных рандомизированных исследованиях.

В небольшом исследовании, включавшем 25 пациентов, атипичный антидепрессант миртазапин, угнетающий обратный захват серотонина и норадреналина, вызывал недостоверное снижение активности тромбоцитов и уровня серотонина в них [80]. Его влияние на прогноз в постинфарктном периоде изучается в исследовании The Myocardial INfarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT) [81].

Есть сведения об эффективности пиразидола у соматических больных, в том числе с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [82, 83].

## Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные доказательной медицины свидетельствуют о необходимости терапии депрессии у кардиологических больных. В клинических исследованиях продемонстрирована более высокая безопасность СИОЗС по сравнению с ТЦА у пациентов с ИБС, нарушениями сердечной проводимости и дисфункцией левого желудочка. На основании результатов клинических исследований пациентам с ИБС, не перенесшим ИМ, может быть рекомендован пароксетин или сертралин; больным, перенесшим ИМ, – флуоксетин или сертралин; пациентам с СН – флуоксетин или сертралин. В связи с лучшим профилем побочных эффектов предпочтение следует отдавать сертралину, особенно у больных СН и перенесших ИМ, так как он не влияет на фракцию выброса левого желудочка [34]. Эффективность и безопасность антидепрессантов других групп у кардиологических больных требует дальнейшего изучения в адекватных клинических исследованиях.

## Литература


1. Murray C.J., Lopez A.D. The global burden of disease. – Geneva: WHO, 1996.
2. Blazer D.G. Mood disorders: epidemiology. In: Sadock B.J., Sadock V.A., editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition.Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000:1298-1308.
3. Kay J. Psychiatry: Behavioral Science and Clinical Essentials. Philadelphia:W.B. Saunders, 2000.
4. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС // Кардиология. – 2004. – № 1. – С. 48-54.
5. Wells K.B., et al. Caring for depression. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1996.
6. Jiang W., Alexander J., Christopher E., et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. Arch Intern Med 2001; 161: 1849-56.
7. Crum R.M., Cooper-Patrick L., Ford D.E. Depressive symptoms among general medical patients: prevalence and one-year outcome. Psychosom Med 1994; 56:109-117.
8. Krishnan K.R., Delong M., Kraemer H. et al. Comorbidity of depression with other medical diseases in the elderly. Biol Psychiatry 2002; 52: 559-88.
9. Simon G.E., VonKorff M., Piccinelli M., Fullerton C., Ormel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. N Engl J Med 1999; 341: 1329-35.
10. Ustun T.B., Sartorius N. Mental Illness in General Health Care: An International Study. NY, Willey 1995. Katon W., Schulberg H. Psychiatry 1992; 14: 237-247.
11. Dunn S.L., Corser W., Stommel M., Holmes-Rovner M. Hopelessness and depression in the early recovery period after hospitalization for acute coronary syndrome. J Cardiopulm Rehabil. 2006, 26:152-9.
12. Camey R.M., Freedland K.E. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery desias. – Psyhosom. Med. 1988, V. 50, pp. 627-633.
13. Potts S.G., Bass C.M. Psychological morbidity in patients with chest pain and normal or near-normal coronary arteries. – Psychol. Med: 1995, v. 25, pp. 339-347.
14. Rymaszewska J., Kiejna A., Hadrys T. Depression and anxiety in coronary artery bypass grafting patients. Eur Psychiatry. 2003; 18: 155-60.
15. Ariyo A.A., Haan M., Tangen C.M. et al, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Circulation 2000;102:1773-9.
16. Mallik S., Spertus J.A., Reid K.J. et al. Depressive symptoms after acute myocardial infarction: evidence for highest rates in younger women. Arch Intern Med. 2006 Apr 24; 166 (8): 876-83.


*Полный список литературы включающий 83 пункта, находится в редакции.*

# На 66-й научной сессии Американской диабетической ассоциации

## (9-13 июня 2006 года, Вашингтон, США)

### Влияет ли жесткий контроль гликемии на функции мозга?

Руководитель отдела исследований поведения и психического здоровья пациентов диабетологического центра Джослина в Бостоне Алан М. Якобсон заявил, что жесткий контроль гликемии не оказывает отрицательного влияния на психические функции, что особенно важно для больных сахарным диабетом 1 типа.

В одном из самых продолжительных клинических исследований, начатом в 1981 году, DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), в котором принял участие 1 441 пациент, установлено, что жесткий контроль уровня глюкозы в крови снижает риск осложнений сахарного диабета. Однако среди участников, получавших интенсивную терапию (три или более инъекции инсулина в день), вероятность развития гипогликемических состояний, сопровождающихся судорогами, нарушением поведения, спутанностью или потерей сознания, была в три раза выше. Специалисты высказывают мнение, что эпизоды тяжелой гипогликемии могут в дальнейшем негативно повлиять на психические функции. Впоследствии 1 059 участников исследования DCCT были включены в исследование EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications), наблюдение продолжалось в течение 6,5 лет, в нем сравнивали состояние психического здоровья 537 человек, которым проводили интенсивное лечение, и 522 пациентов, получавших терапию в обычном режиме.

Сотрудники диабетологического центра Джослина, медицинского центра университета Питсбурга, университета Джорджа Вашингтона и исследовательской группы DCCT/EDIC утверждают, что при детальной оценке психических функций различий между двумя сравниваемыми группами не обнаружено, это свидетельствует о безопасности интенсивной терапии при сахарном диабете.

### Тиазолидинедионы для контроля липидов

Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом связан с множественными факторами, включая дислипидемию и инсулинорезистентность.

Известно, что гиполипидемические препараты позволяют достичь у большинства пациентов целевых уровней липопротеидов низкой плотности. Однако результаты нескольких последних исследований дают основание предполагать, что такие сахароснижающие препараты, как тиазолидинедионы, могут улучшать липидный профиль у больных сахарным диабетом 2 типа. Вопрос о том, следует ли тиазолидинедионы использовать для контроля липидов, стал предметом обсуждения на 66-й научной сессии Американской диабетической ассоциации.

«Применение тиазолидинедионов вполне обосновано для лиц с гипергликемией и пониженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности», – считает Рональд Б. Голдберг, директор Института исследований диабета в Майами (США). – Тем не менее, необходимо проведение рандомизированного контролируемого испытания, которое бы подтвердило, что повышение липопротеидов высокой плотности приводит к уменьшению сердечно-сосудистой заболеваемости. Существует вероятность того, что способность этих агентов предотвращать кардиоваскулярные события обусловлена их ангиопротекторными свойствами, а не просто влиянием на липиды крови».

### Гены-предикторы сахарного диабета 2 типа

Сотрудники университета Лунд (Швеция) представили на научной сессии результаты исследования, обобщающего данные генетического анализа более 7 тыс. больных, которые находились под наблюдением в среднем в течение 22 лет. Шведские исследователи сообщают об общих вариациях в трех генах, которые являются предикторами развития сахарного диабета 2 типа.

У лиц с вариациями гена, идентифицированного как NCF7L2, вероятный риск развития данного заболевания в 1,5 раза выше, а у обладателей генов KCNJ11 и PPARG – в 1,2 раза, по сравнению с теми, кто не имеет таких генетических особенностей.

«Каждый из указанных генов является независимым предиктором развития сахарного диабета, при их комбинации риск возрастает. У лиц, имеющих все три варианта генов, сахарный диабет 2 типа развивается в 2,79 раза чаще по сравнению с теми, у кого эти маркеры отсутствуют», – заявил ведущий автор исследования Валерия Лысенко.

Исследования в этом направлении продолжаются с целью валидации вариантов генов в больших популяциях и идентификации других генов, которые могут быть связаны с развитием диабета. Полученные результаты могут быть использованы для разработки скрининговых инструментов, позволяющих выявлять пациентов с повышенным риском сахарного диабета 2 типа, кроме того, такие «находки» могут стать новыми терапевтическими мишенями.

### ОИТ: гипергликемия и прогноз

Известно, что гипергликемия ассоциируется с повышенным риском смерти среди пациентов отделения интенсивной терапии (ОИТ). Исследование с участием 216 тыс. пациентов ОИТ, которые находились в медицинских центрах Veterans Affairs, было проведено с целью определения, при каких именно критических состояниях гипергликемия наиболее опасна.

Анализ результатов исследования показал, что выраженная связь гипергликемии с повышением риска смерти наблюдается при сердечно-сосудистых заболеваниях. При наличии гипергликемии у пациентов с острым коронарным синдромом смертность в 5 раз выше, с инсультом – в 15 раз, чем у больных, у которых уровень глюкозы в крови не превышал норму. Более слабый эффект отмечен у пациентов с сепсисом, пневмонией или легочной эмболией. Не наблюдалось какой-либо связи между гипергликемией и смертностью среди пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких или печеночной недостаточностью. Интересно, что данная взаимосвязь прослеживается независимо от наличия диагностированного сахарного диабета.

По словам Мерседес Фалсиглиа из колледжа медицины университета Цинцинатти (США), следующим этапом исследовательского проекта станет изучение влияния агрессивного контроля гликемии на прогноз заболевания для пациентов, находящихся в ОИТ.

*http://docnews.diabetesjournals.org*

***От редакции.*** *За достоверность информации, представленной в статье «Клиническое исследование эффективности использования Нейро-Норма у больных с дисциркуляторной энцефалопатией» («Практична ангіологія» №2, 2006, с.67-70), ответственность несет ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».*

*В.А. Яворская, д.м.н., профессор, Ю.В. Фломин, к.м.н., А.В. Гребенюк, к.м.н.,*
*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

# Эволюция антитромбоцитарной терапии у пациентов с высоким риском атеротромбоза: в чем нас убедили десять лет, прошедших между исследованиями CAPRIE и CHARISMA

Атеросклероз – это генерализованное прогрессирующее заболевание, поражающее различные сосудистые бассейны. Ранние структурные изменения в стенке артерий крупного и среднего калибров, возникающие в молодом возрасте, эволюционируют от дисфункции эндотелия к фиброатероматозным, геморрагическим и тромботическим бляшкам, которые чаще развиваются после 40 лет [19, 25]. Первое клиническое проявление атеросклероза – атеротромбоз, то есть образование богатого кровяными пластинками белого тромба на поверхности разорвавшейся или изъязвленной бляшки. Атеротромбоз, лежащий в основе подавляющего большинства острых поражений коронарных, мозговых и периферических артерий, считается ведущей причиной смерти в мире [9, 32].

Клинически атеротромбоз проявляется острыми коронарными синдромами (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда – ОИМ), острыми нарушениями мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки – ТИА, острый ишемический инсульт – ОИИ) и острой ишемией конечностей [36]. Все виды атеротромбоза широко распространены и связаны с высоким риском смерти, инвалидности и экономическими потерями как самих пациентов, так и государства. В США, например, насчитывается около 13 млн. человек, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), 5 млн. – перенесших инсульт и 8-12 млн. – с острыми поражениями периферических артерий (ППА) [4]. В исследованиях, проведенных в странах Северной Америки и Европы, установлено, что на лечение инсультов расходуется 3-5% бюджета здравоохранения [43]. У больных, перенесших ишемические сосудистые события (ИСС), меньшая продолжительность жизни, ведущей причиной смерти у них является ИБС. В США ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в 2004 году оценивался в 368 млрд. долларов [4]. В Украине ежегодно регистрируют около 50 тыс. инфарктов миокарда и 110-130 тыс. инсультов [1]. И хотя точные сведения об убытках в связи с ИСС неизвестны, специалисты считают, что в нашей стране финансовые потери от атеротромбоза достаточно велики.

Несмотря на большие успехи в лечении острого тромбоза сосудов, наилучшим средством, уменьшающим бремя ИСС как для пациентов, так и общества в целом, является профилактика, то есть предупреждение и раннее выявление риска развития сосудистых катастроф. При профилактике внимание концентрируется на факторах риска (ФР) ИСС, на которые можно влиять. Фундаментальную роль в предупреждении ИСС у пациентов высокого риска играют антитромботические средства: антиагреганты (аспирин, дипиридамол, клопидогрель) и антикоагулянты (варфарин) [5, 22].

## Развитие атеротромбоза в сосудистом русле

Началом атеросклероза считается процесс накопления моноцитов, Т-лимфоцитов и внеклеточных липидов в интиме сосуда. По мере прогрессирования заболевания моноциты превращаются в макрофаги, на них увеличивается количество рецепторов, связывающих модифицированные липопротеины, фагоцитоз которых способствует трансформации макрофагов в богатые липидами «пенистые» клетки. Этот процесс сопровождается миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток с формированием фиброзного покрытия. На этой стадии бляшка может иметь или не иметь клинических проявлений, это зависит от степени сужения просвета сосуда. Ряд факторов, включая локальную продукцию матриксных металлопротеиназ макрофагами и иными воспалительными клетками, могут ослаблять фиброзную покрышку. Если последняя разрывается или изъязвляется, то тромбогенное ядро бляшки обнажается и запускается каскад реакций, ведущих к образованию окклюзирующего тромба. Объем тромба тесно связан с функциональным состоянием тромбоцитов и местным балансом процессов гемокоагуляции/фибринолиза. В случае неполной окклюзии сосуда атеротромбоз может быть асимптомным. Однако даже при субклиническом атеротромбозе резко возрастает риск повторных эпизодов тромбообразования, которые приводят к дальнейшему повреждению и утолщению стенки артерии и прогрессированию стеноза. Таким образом, тромбоз вызывает ишемию прямым или непрямым (посредством фиброза и стеноза) путем [25, 32].

## Контингент пациентов с высоким риском атеротромбоза

При системном атеросклерозе и его осложнениях ФР не имеют существенных отличий в каждом сосудистом бассейне. Так, ведущие ФР коронарного тромбоза включают: ОИМ в анамнезе, дислипидемию (повышение липопротеидов низкой плотности и снижение липопротеидов высокой плотности), артериальную гипертензию, диабет, курение. Ожирение и метаболический синдром существенно повышают кардиоваскулярный риск [21].

Набор ФР для ТИА, ОИИ и ППА очень сходен, хотя возможны вариации в их очередности. Например, курение больше повышает угрозу ППА, артериальная гипертензия – ОИИ [39, 47]. Пациенты, перенесшие ИСС, имеют очень высокий риск рецидивов, если им не назначена адекватная профилактика, направленная на снижение угрозы разрыва атеросклеротических бляшек и тромботических осложнений. Около 20% пациентов с ОИИ сообщают о перенесенных ранее ТИА, что говорит об упущенных возможностях предотвратить инвалидизирующий инсульт. Риск ОИИ достигает 10% в первую неделю и 15% – в первый месяц после ТИА, это значительно больший процент, чем считалось ранее [26]. У больных, выживающих после ОИИ, риск рецидива составляет 5-15% в течение первого года, причем самый высокий риск отмечается в первые недели после перенесенной сосудистой катастрофы [43].

Лица с асимптомным атеросклерозом, имеющие множество факторов риска и не получающие профилактического лечения имеют такую же вероятность развития ИСС, как и пациенты с ИСС в анамнезе. Их необходимо выявлять как можно раньше и наблюдать в динамике. Агрессивные комплексные профилактические вмешательства могут не только предотвратить развитие атеротромбоза, но и вызвать обратное развитие атеросклероза. Например, у пациентов высокого риска можно предупредить до 75% случаев ОИИ, при назначении высоких доз статинов (аторвастатин в дозе 80 мг/сут) уменьшается поверхность атеросклеротических бляшек в сонных артериях [52].

## Патофизиологическая связь факторов риска с атеротромбозом

Известно множество механизмов, с помощью которых ФР увеличивают вероятность атеротромбоза. Так, тромбогенность может быть вызвана нарушениями обмена гормонов, липидов, изменениями фибринолитической активности, функций тромбоцитов и лейкоцитов, а также уровня гликемии [24]. У пациентов с симптоматической ИБС отмечаются повышенные уровни циркулирующих тканевых факторов и эндотелиальных клеток, потенциально ведущих к острому тромбозу [37, 51]. Гипергликемия снижает биодоступность оксида азота и простациклина, увеличивает секрецию вазоконстрикторов, таких как эндотелин [15]. При сахарном диабете нарушается функция тромбоцитов, изменяется концентрация плазматических факторов гемокоагуляции, что повышает склонность к агрегации тромбоцитов и развитию тромбоза [38, 41]. Повышенный уровень холестерина липидов низкой плотности связан со склонностью к тромбообразованию и увеличению размеров тромба [41]. Курение увеличивает концентрацию фибриногена, что, возможно, способствует стимуляции выброса катехоламинов и дисфункции эндотелия. Высокие уровни фибриногена выявлены при таких состояниях, как диабет, артериальная гипертензия, ожирение и гиподинамия [34, 49]. Давно и хорошо известна связь гиперфибриногенемии с риском развития ОИМ и ОИИ [20].

При правильном ведении пациентов высокого риска очень важно понимание системного характера атеросклероза. В посмертных и прижизненных исследованиях пациентов выявлена сильная взаимозависимость атеросклеротического поражения артерий различных частей тела [50]. Например, у 85% пациентов с симптоматическим ППА имелись значительные ангиографические признаки ИБС – главной причины смерти [16]. Довольно часто возникает множественный атеротромбоз у одного и того же пациента. ОИМ повышает риск развития ОИИ, у пациентов после ОИИ риск кардиоваскулярной патологии в 2-3 раза выше, чем у пациентов без инсульта в анамнезе – 7% в год [31]. Иными словами, у пациента, поступившего в стационар по поводу одного атеросклеротического поражения сосудов, может вскоре развиться, и даже привести к смерти, другое поражение той же этиологии [2, 16, 29, 54].

Таким образом, традиционное определение вторичной профилактики, как предупреждение ИСС в том же сосудистом русле, необходимо расширить, потому что любое ИСС повышает риск поражения других бассейнов. Учет комбинированного риска развития ИСС – основа правильного выбора лечебной тактики.

## Контроль факторов риска атеротромбоза

Все факторы риска ИСС делятся на модифицируемые (подтвержденные и потенциальные) и немодифицируемые. Невозможно повлиять на немодифицируемые факторы – на возраст, пол, этническую принадлежность, семейный анамнез. К модифицируемым факторам риска, роль которых в этиологии ИСС не вызывает сомнений, относят повышенное артериальное давление (АД), курение, диабет, избыточную массу тела, недостаточную физическую активность, гиперлипидемию, фибрилляцию предсердий, стеноз сонных артерий и сердечную недостаточность. Апноэ во сне, метаболический синдром, употребление наркотиков или большого количества алкоголя, оральные контрацептивы у курящих женщин – потенциальные модифицируемые факторы риска [27]. У пациентов как с асимптомным, так и с манифестным атеросклерозом превентивные мероприятия предусматривают комплексное воздействие на все модифицируемые факторы. Любые вмешательства должны включать изменение образа жизни:

- нормализацию массы тела и, что особенно важно, соотношения объема талии к объему бедер;
- увеличение физической активности (до 45-60 минут в день), выполнение упражнений средней интенсивности (желательно ежедневно);
- прекращение курения (включая пассивное) и злоупотребления алкоголем;
- соблюдение диеты.

Эффективность данных мероприятий в популяции очень часто недооценивается. Между тем, риск ОИИ у курильщиков в 2 раза выше, геморрагического инсульта – в 2-4 раза, чем у некурящих [27]. Прекращение курения снижает риск инсульта на 60% всего за 6 месяцев, а переход на всем известную средиземноморскую диету – на 50% за 2 года. Для сравнения, контроль АД снижает риск развития инсульта на 50% за 5 лет, прием антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов – на 30% за 4 года [52]. Добавление к лечению статинов уменьшает риск ОИИ у диабетиков с высоким риском на 24%, а при наличии еще одного дополнительного ФР – на 48% [27].

Однако у пациентов высокого риска нет того запаса времени, который позволил бы ждать эффекта от изменения образа жизни без дополнительной фармакотерапевтической защиты. Поскольку размеры формирующегося на поверхности бляшки тромба напрямую связаны с реактивностью циркулирующих тромбоцитов, использование наиболее эффективной антитромбоцитарной терапии является важнейшим профилактическим вмешательством у этих больных [22].

### Роль антитромбоцитарных препаратов в снижении риска атеротромбоза

Существуют надежные доказательства эффективности антитромбоцитарных препаратов, как средств вторичной профилактики ИСС. В метаанализе 287 исследований, включавших 145 тыс. пациентов, установлено, что антиагреганты существенно (на 25%) снижают риск ИСС, вероятность ОИИ – на 25%, нефатального ОИМ – на 34%, сосудистой смерти – на 15%. В подгруппы, наиболее выигравшие от терапии, вошли больные с ОИМ или ОИИ/ТИА в анамнезе [5]. Нет сомнений в том, что антитромбоцитарные препараты показаны практически всем пациентам с симптоматическим атеросклерозом. В настоящее время формируется консенсус, в котором предусмотрено, что антиагреганты следует назначать и асимптомным пациентам, имеющим высокий и умеренный риск ИСС (более 2% в год).

Современные руководства в качестве профилактики рекомендуют использовать три препарата: аспирин, клопидогрель и аспирин в комбинации с дипиридамолом замедленного высвобождения [44]. Наиболее распространенным антиагрегантом остается аспирин, он необратимо блокирует простагландин-Н-синтетазу (циклооксигеназу-1) в тромбоцитах и мегакариоцитах, что нарушает секрецию тромбоксана А2 – мощного вазоконстриктора и стимулятора агрегации тромбоцитов. Однако, несмотря на преимущества, аспирин не обладает достаточной эффективностью. По обобщенным данным исследований, у пациентов после ТИА/ОИИ аспирин снижает абсолютный риск ИСС на 3% (необходимо пролечить 33 человека, чтобы предотвратить ИСС у одного), относительный риск ОИИ, ОИМ и сосудистой смерти на 13% по сравнению с плацебо [43]. Профилактическая эффективность высоких (500-1 300 мг/сут) и низких (30-160 мг/сут) доз аспирина почти не отличается, однако частота осложнений прямо пропорциональна дозе. Ведущим осложнением при приеме аспирина являются кровотечения. В четырех исследованиях, в которых изучали эффекты малых и средних доз аспирина (50-325 мг/сут), частота кровотечений варьировала от 7,2 до 9,3% [18]. В исследованиях CURE и BRAVO число кровотечений было значительно больше при дозе аспирина выше 200 и 162 мг/сут [40, 53]. Таким образом, можно сделать следующий вывод: аспирин обладает только удовлетворительной переносимостью и невысокой эффективностью в профилактике ИСС (значительная часть повторных ИСС развивается на фоне приема аспирина), что диктует необходимость поиска более эффективных и безопасных препаратов. Это особенно актуально для пациентов высокого риска, у которых велик риск осложнений, и исходы любого ИСС обычно хуже. Иными словами, каждое последующее ИСС может привести к смерти или тяжелой инвалидности.

Производные тиенопиридинов – тиклопидин и клопидогрель – имеют принципиально отличный от аспирина механизм действия. Клопидогрель (оригинальный препарат – плавикс), создание которого отнесено к выдающимся достижениям в клинической ангиологии за последние десятилетия, оказывает быстрое и выраженное действие на формирование тромба. В эксперименте клопидогрель уменьшал тромбообразование на 87% [33]. Такой эффект препарата достигается за счет селективного и необратимого блокирования связывания аденозиндифосфата с рецепторами, что препятствует активации тромбоцитов и их соединению с фибрином, то есть агрегации и тромбообразованию. Преимущества клопидогреля (плавикса) установлены в нескольких больших проспективных исследованиях.

В исследовании CAPRIE сопоставляли эффекты клопидогреля (75 мг/сут) и аспирина (325 мг/сут) у 19 185 пациентов, имевших в анамнезе ОИМ, ОИИ или симптоматическое ППА. В ходе наблюдения (в среднем 1,9 года) выявлено достоверное превосходство клопидогреля. У пациентов, принимавших данный препарат, суммарный относительный риск ИСС (ОИИ, ОИМ и сосудистая смерть) был на 8,7% ниже, зарегистрировано на 9,1% меньше госпитализаций, чем у принимавших аспирин [11]. Если принять во внимание тяжелые геморрагические осложнения, то преимущества клопидогреля достигали 9,5%. Среди общей популяции пациентов очень высокого риска преимущество клопидогреля выразилось и в дополнительном снижении относительного риска ИСС на 14,9%, абсолютного – на 1,4% (необходимо перевести с аспирина на клопидогрель 71 пациента, чтобы избежать одного серьезного ИСС в год) [42]. Превосходство клопидогреля перед аспирином было намного большим у больных диабетом и у пациентов после кардиохирургических вмешательств. При инсулиннезависимом диабете абсолютный риск ИСС в группах клопидогреля и аспирина отличался на 2,1% (нужно лечить 48 человек, чтобы предотвратить одно ИСС), а при инсулинзависимом диабете разница в абсолютном риске достигала 3,8% (следует лечить 26 человек, чтобы предотвратить одно ИСС) [7]. У 1 480 пациентов, имевших в анамнезе операции на сердце, клопидогрель, по сравнению с аспирином, снижал абсолютный риск ИСС на 3,3% (необходимо лечить 33 человека, чтобы предотвратить одно ИСС) [8]. У 6 431 пациента после ОИИ снижение относительного риска ИСС составило 7,3%.

С учетом приведенных сведений можно считать, что у постинсультных больных клопидогрель может значительно снизить угрозу атеротромбоза (на 1/5) по сравнению с аспирином. Анализ данных CAPRIE позволил разработать шкалу оценки риска ОИИ [19]. На основании суммы баллов определена умеренная, высокая и очень высокая степень риска. При возрасте 65-75 лет, артериальной гипертензии, сахарном диабете, ОИМ, ТИА или ОИИ в анамнезе, прочих сердечно-сосудистых заболеваниях, ППА, курении начисляли по 1 баллу, при возрасте более 75 лет – 2 балла. При высоком (3-6 баллов) и очень высоком (> 6 баллов) риске преимущество клопидогреля перед аспирином было особенно весомым. Таким образом, пациентам с высоким риском ОИИ настоятельно рекомендуется назначать клопидогрель, а не аспирин.

J. Caro и соавт. выяснили, что частота ИСС, зарегистрированная в исследовании CAPRIE, была существенно ниже, чем в сходной популяции больных в повседневной практике (6,9 против 15,9 на 100 пациентов в год). Эти данные свидетельствуют, что польза от применения клопидогреля, по сравнению с аспирином, в реальной клинической практике намного выше, чем показано в исследовании CAPRIE [12]. Практические наблюдения дают основания утверждать, что клопидогрель позволяет предотвратить одно ИСС в год у каждых из 70 принимающих его пациентов высокого риска. Это число, по-видимому, значительно меньше у пациентов с очень высоким риском, например с признаками ППА или после нескольких ИСС.

### Комбинация клопидогреля и аспирина

Пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST имеют риск повторных ИСС в пределах 4-8% за первые 6 месяцев. Аспирин снижает частоту повторных ИСС у этого контингента больных, однако и на фоне его приема она остается высокой. В исследовании CURE 12 562 пациента были рандомизированы в группы клопидогреля (нагрузочная доза 300, затем 75 мг/сут) и плацебо. Все пациенты получали аспирин (75-325 мг/сут). Добавление клопидогреля к аспирину привело к снижению риска ОИИ, ОИМ и сердечно-сосудистой смерти на 20%. Клопидогрель снижал риск развития сердечной недостаточности, рефрактерной ишемии миокарда, а также необходимость в реваскуляризации. Преимущества клопидогреля были очевидны уже в первые 24 часа. Пациенты групп клопидогреля и плацебо не имели достоверных различий по частоте угрожающих жизни кровотечений и геморрагических инсультов. Интересен анализ, проведенный в подгруппах исследования. Части больных из группы клопидогреля было произведено аортокоронарное шунтирование. Пациенты, которым клопидогрель отменяли за 5-7 дней перед операцией, не отличались по частоте геморрагических осложнений от общей популяции; у пациентов, которым клопидогрель не отменяли перед операцией (как правило, при экстренных вмешательствах), было значительно больше кровотечений. На этом основании было рекомендовано прекратить прием клопидогреля за 5-7 дней до хирургического вмешательства и возобновлять его в раннем послеоперационном периоде. Данная рекомендация не распространяется на назначение аспирина (отмена его может провоцировать ИСС именно в первые 5-7 дней). Преимущества клопидогреля у пациентов после шунтирования также были тем значительнее, чем выше был исходный риск ИСС [13]. В другой подгруппе пациентов, у которых сочетание клопидогреля с аспирином было особенно эффективным, проведены чрескожные вмешательства на венечных артериях. При комбинированной антитромбоцитарной терапии предотвращалось тромбирование 95-98% стентов [33]. Таким образом, результаты исследования CURE подтвердили эффективность сочетания антиагрегантов, по крайней мере, у некоторых пациентов высокого риска. Затем данные в пользу комбинации клопидогрель + аспирин представило исследование CARESS, в котором выявлены ее преимущества в сокращении числа артерио-артериальных микроэмболов у пациентов с симптоматическими стенозами сонных артерий [35].

В исследовании MATCH комбинацию клопидогреля с аспирином и клопидогрель сравнивали по безопасности и эффективности в профилактике ИСС у 7 599 пациентов очень высокого риска (недавний ОИИ или ТИА + еще хотя бы один ФР). После 18 месяцев лечения выяснилось, что добавление аспирина к клопидогрелю приводит к дополнительному сокращению частоты ИСС на 1%, однако отличия между группами не достигали уровня статистической значимости. Пациенты группы клопидогрель + аспирин продемонстрировали достоверное повышение риска угрожающих жизни кровотечений на 1,3% [17]. Частота фатальных кровотечений (<1%) и общая летальность (5%) в группах не отличались. Примечательно, что отличия в частоте кровотечений становились очевидны только после 3-4 месяцев лечения. Это свидетельствует о том, что наибольшие преимущества комбинации клопидогреля с аспирином можно ожидать в течение нескольких первых недель после ОИИ или ТИА [26]. Результаты исследования MATCH серьезно повлияли на клиническую практику. Если до их публикации многие врачи регулярно назначали комбинацию аспирина с клопидогрелем, то в настоящее время никто из опрошенных врачей в Европе и Северной Америке не считает такую терапию оправданной для долгосрочной профилактики ИСС. Большинству пациентов, получавших два препарата, назначали клопидогрель [23].

### Фармакоэкономические аспекты

Широкое применение различных антитромбоцитарных препаратов должно учитывать соотношение стоимость/эффект. С одной стороны, стоимость препаратов довольно значительная; с другой – эффективная профилактика позволяет избежать пациенту гораздо больших затрат. Согласно недавно опубликованному анализу, пациенты с острым коронарным синдромом, пожизненно принимавшие только аспирин, жили в среднем 9,51 года (с поправкой на качество жизни) после исходного ИСС, их дополнительные расходы составили 127,7 тыс. долларов. А те, кто, помимо аспирина, получали клопидогрель не менее года, жили 9,61 года, их расходы – 129,3 тыс. долларов [46]. Эти данные показывают, что в долгосрочной перспективе прием дешевого аспирина не приводит к существенной экономии. После чрескожных вмешательств на коронарных артериях продление приема клопидогреля до года обходится дополнительно в 879 долларов, но снижает риск ОИМ на 2,6% [14]. Принимая во внимание, что ОИМ сокращает продолжительность жизни в среднем на 2 года, а его лечение обходится в десятки тысяч долларов, эта цена не кажется слишком высокой. Недавно опубликованный фундаментальный анализ соотношения стоимость/эффект при вторичной профилактике ОИИ в Великобритании свидетельствует, что клопидогрель – наиболее экономически выгодный препарат у независимых в быту пациентов после ОИМ или с ППА [30].

Большое беспокойство вызывает растущее число генериков клопидогреля (плавикса), представленных на фармацевтическом рынке Украины. Эти препараты нельзя считать эквивалентными оригинальному клопидогрелю по эффективности, на них нельзя распространять данные, полученные при применении оригинального препарата [55]. Попытка пациентов сэкономить средства обязательно обернется новыми ИСС, которых можно было бы избежать.

### Особенности индивидуальной реакции пациентов на аспирин и клопидогрель

Понятия «аспиринрезистентность» и «вариабельность ответов на клопидогрель» возникли как попытки объяснить недостаточный клинический эффект этих препаратов. По различным данным, частота неэффективного применения аспирина – от 6 до 56% [45]. В ретроспективных исследованиях, в которых изучали пациентов с ОИМ или ОИИ, обнаружено, что нечувствительность к аспирину ассоциируется с повышенным риском всех ИСС (24 против 10%, $p < 0,05$) и, в частности, ОИИ (40 против 4,4%, $p < 0,001$). Опубликованные данные свидетельствуют и о вариабельности индивидуальной реакции на клопидогрель, оцениваемой с помощью тестов агрегации и активации тромбоцитов [3, 28]. В самой крупной серии наблюдений частота недостаточной реакции составила 5% [48]. Истинные масштабы проблемы оценить трудно из-за отсутствия точного определения и стандартных методов диагностики «резистентности», а также малоизученной связи лабораторных данных и клинических исходов.

### Роль антитромбоцитарных препаратов в профилактике атеротромбоза

Аспирин – наиболее исследованное и широко применяемое, но недостаточно действенное средство профилактики ИСС. Поиск более эффективных средств идет как по пути создания новых препаратов, так и дальнейшего изучения комбинаций антиагрегантов. Недавно опубликованы результаты исследования CHARISMA, проходившего в 768 центрах 32 стран и посвященного изучению эффективности комбинации аспирина и клопидогреля у широкого круга пациентов высокого риска [6]. В исследование были включены 15 603 пациента старше 45 лет, у 1 107 из которых в период наблюдения (в среднем 28 месяцев) зарегистрированы проявления атеротромбоза. Критериями включения в исследование служили: ИСС вследствие поражения коронарных (ОИМ, чрескожные вмешательства или шунтирование в анамнезе, стенокардия, ИБС с подтвержденным поражением нескольких артерий), мозговых (ТИА или ОИИ в предшествующие 5 лет) или периферических артерий (перемежающаяся хромота и лодыжечно-брахиальный индекс менее 0,85, вмешательства с целью устранения ишемии нижних конечностей или ампутация в анамнезе) или очень высокий риск (несколько факторов риска ИСС). Факторы риска ИСС были разделены на большие (диабет, лодыжечно-брахиальный индекс менее 0,9, асимптомный каротидный стеноз более 70% и выявление минимум одной бляшки в венечных артериях) и малые (систолическое АД более 150 мм рт. ст., гиперхолестеринемия, курение, возраст старше 65 лет у мужчин и старше 70 лет у женщин). Первичная конечная точка была трехкомпонентной (сосудистая смерть, ОИМ, ОИИ). В группу клопидогреля (75 мг/сут) были рандомизированы 7 802 пациента, 7 801 – в группу плацебо. Группы не имели значимых отличий по возрасту (средний возраст – 64 года), половому и расовому составу, проценту курильщиков и распределению по критериям включения. Все пациенты получали аспирин в низких дозах (75-162 мг/сут), почти 80% больных – статины. Кроме того, примерно половине больным в обеих группах назначали диуретики, β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и противодиабетические препараты, около четверти – нитраты и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. В группе плацебо первичная конечная точка зарегистрирована у 7,3%, в группе клопидогреля – у 6,8% больных, что выразилось в снижении относительного риска на 7,1% при $p = 0,2$. Такой результат удивил исследователей. Кроме того, в группе монотерапии отмечена тенденция к меньшему числу тяжелых и внутримозговых кровоизлияний, хотя различия не были статистически значимы. У пациентов, принимавших только аспирин, достоверно реже документированы нетяжелые кровотечения (1,3 против 2,1%, $p < 0,001$).

Самым частым ИСС был зафиксирован ОИИ, при анализе выявлена более высокая эффективность сочетания аспирина с клопидогрелем: ОИИ зарегистрированы у 2,23% пациентов при комбинации антиагрегантов и у 2,56% при приеме аспирина, но эти различия не были достоверными. Обнадеживающим фактом стало отсутствие увеличения риска геморрагических инсультов в группе клопидогреля (0,26 против 0,27%). При комбинации препаратов снижался абсолютный риск ОИИ почти на 2% (4,78% в группе клопидогреля и 6,72% в группе плацебо), если лечение было начато в первые 30 дней. Уровня статистической значимости достигли отличия между группами по регистрации вторичной конечной точки и частоте госпитализаций. Эти показатели указывали на превосходство комбинации аспирина с клопидогрелем перед аспирином.

Результаты исследования предстали в новом свете, когда была выделена подгруппа больных с симптоматическим или подтвержденным инструментальными исследованиями атеросклерозом ($n = 12\ 153$). Эта комбинация была у них достоверно более эффективной, причем добавление клопидогреля давало преимущество при всех основных локализациях атеросклеротических поражений: коронарной, мозговой и периферической. В целом, сокращение относительного риска ИСС в популяции с подтвержденным атеросклерозом и очень высоким риском составило 12,5% при $p < 0,05$ (в сумме с 13% за счет аспирина снижение более чем на 25%). Значимого повышения риска геморрагических осложнений в этой подгруппе не произошло. В то же время у больных с множественными факторами риска, но без подтвержденного атеросклероза ($n = 3\ 284$), аспирин был более эффективен в снижении смертности в результате всех причин, а также ассоциировался с меньшим числом тяжелых и умеренных кровотечений. В исследовании CHARISMA назначение аспирина и клопидогреля позволило дополнительно предотвратить 9 ИСС на 1000 принимающих лечение пациентов высокого риска. Это преимущество достигалось ценой двух дополнительных геморрагических осложнений. Дизайн исследования подразумевал выделение нескольких субисследований (изучение маркеров воспаления, генетических и фармакоэкономических аспектов, а также влияния предшествующей антитромбоцитарной терапии на тяжесть ОИИ) [10]. Эти результаты еще не опубликованы, однако исследователи сделали следующие выводы.

1. Снижение относительного риска первичной конечной точки (ОИМ, ОИИ и сосудистая смерть) за счет добавления клопидогреля к аспирину составило 7,1%, но не достигло уровня статистической значимости.

2. Снижение относительного риска вторичной конечной точки, включавшей госпитализацию, составило 7,7% и было достоверным.

3. У пациентов с множественными факторами риска, но без документированного атеросклероза, преимуществ комбинированной антитромбоцитарной терапии не выявлено.

4. У пациентов с подтвержденным атеросклерозом сочетание аспирина с клопидогрелем позволило снизить относительный риск ИСС на 12,5% без достоверного увеличения риска осложнений.

С учетом этих и других данных следует отметить, что комбинация клопидогреля с аспирином, вероятно, не имеет места в первичной профилактике. Однако в условиях высокого риска повторных ИСС у пациентов с атеротромбозом в анамнезе лидирующая позиция клопидогреля с или без аспирина не вызывает сомнений.

Несмотря на растущий объем сведений о патогенезе и проявлениях атеротромбоза, наши знания все еще остаются недостаточными. Например, отсутствуют надежные методы прогнозирования ИСС, применимые в условиях повседневной практики. Восполнить данный пробел призван проект REACH. Этот всемирный регистр симптоматических пациентов высокого риска предусматривает не менее 2 лет наблюдения за более чем 55 тыс. больных. Анализ перекрестного влияния (вероятность ИСС в другом сосудистом русле), исходов ИСС (смерть, рецидив ОИМ или ОИИ, повторные госпитализации), необходимости в сосудистых интервенциях (ангиопластика, стентирование, шунтирование, протезирование сосудов), результатов фармакотерапии и характера труда в регистре REACH позволит выработать четкие прогностические показатели смертности и заболеваемости в связи с атеротромбозом в условиях реальной практики. Больше о данном проекте можно узнать на сайте *www.reachregistry.org*. Специалисты с нетерпением ожидают результаты продолжающегося крупного исследования PRoFESS, в котором сравнивается эффективность комбинации аспирина с дипиридамолом замедленного высвобождения и клопидогрелем в профилактике ИСС у пациентов после ОИИ. Эти данные позволят достоверно оценить клинические и фармакоэкономические преимущества двух ведущих антиагрегантов у пациентов высокого риска. В исследовании FASTER изучается комбинация клопидогреля и аспирина при ТИА, особый интерес вызывают результаты применения нагрузочной дозы клопидогреля в 300 мг.

## Выводы

У пациентов с атеросклерозом часто развиваются ишемические события, вызванные локальным тромбозом и окклюзией сосуда. Антитромбоцитарные препараты играют ключевую роль в профилактике атеротромбоза. Преимущества длительной терапии антиагрегантами выявлены в контролируемых исследованиях при участии больших групп пациентов с атеросклеротическими поражениями. Клопидогрель на сегодня является единственным препаратом, преимущества которого перед аспирином доказаны и не вызывают сомнений. Эффективность клопидогреля подтверждена при атеросклеротических поражениях периферических, коронарных и мозговых артерий. У пациентов высокого риска (перенесших ОИМ, ОИИ, ТИА или кардиохирургические вмешательства, страдающих ППА или диабетом) клопидогрель – наиболее действенное средство вторичной профилактики. Его превосходство перед другими антиагрегантами тем больше, чем выше риск ИСС. Результаты последних исследований (MATCH, CHARISMA) не позволяют рекомендовать рутинное применение комбинации клопидогреля с аспирином, в первую очередь пациентам с факторами риска атеротромботических осложнений, но без сосудистых событий в анамнезе. Результаты регистра REACH и продолжающихся клинических испытаний будут содействовать лучшему пониманию эволюции атеросклероза и совершенствованию профилактики атеротромбоза в повседневной практике, так как решение этой проблемы требует комплексного подхода.

## Литература


1. Артериальные и венозные тромбозы: Национальный консенсус – новый этап в улучшении лечения и профилактики тромбозов в Украине // Здоров'я України. – 2006. – № 7(140). – С. 8-9.

2. Adams R.J., Chimowitz M.I., Alpert J.S. et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 2310-2322.

3. Aleil B., Ravanat C., Cazenave J.P. et al. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases // J Thromb Haemost. – 2005. – Vol. 3. – P. 85-92.

4. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics 2004 (www.americanheart.org).

5. Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D., Sacco R.L., Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke (the 7th ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy) // Chest. – 2004. – Vol. 126 (Suppl 3). – P. 483S-512S.

6. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 1706-1717.

7. Bhatt D.L., Marso S.P., Hirsch A.T. et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus // Am J Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P. 625-628.

8. Bhatt D.L., Marso S.P., Hirsch A.T. et al. Superiority clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 363-368.

9. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 180-189.

10. Bhatt D.L., Topol E.J. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial // Am Heart J. – 2004. – Vol. 148. – P. 263-268.

11. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329-1339.

12. Caro J.J., Migliaccio-Walle K. Generalizing the results of clinical trials to actual practice: the example of clopidogrel therapy for the prevention of vascular events. CAPRA (CAPRIE Actual Practice Rates Analysis) Study GrouP. Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events // Am J Med. – 1999. – Vol. 107. – P. 568-572.

13. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // NEJM. – 2001. – Vol. 345. – P. 494-502.

14. Cowper P.A., Udayakumar K., Sketch M.H.Jr. et al. Economic effect of prolonged clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 369-376.

15. Creager M.A., Luscher T.F., Cosentino F. et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1527-1532.

16. Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease // NEJM. – 1992. – Vol. 326. – P. 381-386.

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

18. Diener H.C., Ringleb P. Antithrombotic secondary prevention after stroke // Curr Treat Options Cardiovasc Med. – 2002. – N4. – P. 429-440.

19. Diener H.C., Ringleb P.A., Savi P. Clopidogrel for secondary prevention of stroke // Expert Opin Pharmacother. – 2005. – Vol. 6. – P. 755-764.

20. Ernst E., Resch K.L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and a review of the literature // Ann Intern Med. – 1993. – Vol. 118. – P. 956-963.

21. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high cholesterol in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and tratment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486-2497.

22. Faxon D.P., Nesto R.W. Antiplatelet therapy in populations at high risk of atherothrombosis // J Natl Med Ass. – 2006. – Vol. 98. – N5. – P. 711-721.

23. Fisher M. Results of Management of AtheroThrombosis with Clopidogrel in High-risk patients trial: implications for the Neurologists // Arch Neurol. – 2006. – Vol. 63. – P. 20-24.

24. Fowkes F.G., Housley E., Riemersma R.A. et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study // Am J Epidemiol. – 1992. – Vol. 135. – P. 331-340.

25. Fuster V., Moreno P.R., Fayad Z.A. et al. Atherothrombosis and high-risk plaque. I. Evolving concepts // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 937-954.

26. Giles M.F., Rothwell P.M. Prediction and prevention of stroke after transient ischemic attack in the short and long term // Expert Rev Neurotherapeutics. – 2006. – Vol. 6. – P. 381-395.

27. Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J. et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 1583-1633.

28. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.I. et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2908-2913.

29. Hardie K., Hankey G.J., Jamrozik K. et al. Ten-year survival after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 1842-1846.

30. Jones L., Griffin S., Palmer S. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation // Health Technol Assess. – 2004. – Vol. 8. – P. 191-196.

31. Kannel W.B. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories // J Cardiovasc Risk. – 1994. – N1. – P. 333-339.

32. Libby P. Current concept of pathogenesis of the acute coronary syndromes // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 365-372.

33. Makkar R.R., Eigler N.L., Kaul S. et al. Effects of clopidogrel, aspirin and combined therapy in a porcine ex vivo model of high-shear induced stent thrombosis // Eur Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1538-1546.

34. Maresca G., Di Blasio A., Marchiani R. et al. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 1368-1377.

35. Markus H.S. et al. for the CARESS investigators. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the CARESS trial // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 2233-2240.

36. Munger M.A., Hawkins D.W. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention // J Am Pharm Assos. – 2004. – Vol. 44 (Suppl.1). – S5-S13.

37. Mutin M., Canavy I., Blann A. et al. Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells // Blood. – 1999. – Vol. 93. – P. 2951-2958.

38. Osende J.I., Bodiman J.J., Fuster V. et al. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 1307-1312.

39. Pasternak R.C., Criqui M.H., Benjamin E.J. et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2605-2612.

40. Peter R., Zao F., Lewis B. et al. Aspirin dose and bleeding events in the CURE study // Eur Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 510.

41. Rauch U., Crandall J., Osende J.I. et al. Increased thrombus formation relates to ambient blood glucose and leukocyte count in diabetes mellitus type 2 // Am J Cardiol. – 2000. – Vol. 86. – P. 246-249.

42. Ringleb P.A., Bhatt D.L., Hirsch A.T. et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 528-532.

43. Ringleb P.A., Schwark C., Schwaninger M., Schellinger P.D. Efficacy and costs of secondary prevention with antiplatelets after ischemic stroke // Expert Opin Pharmacother. – 2005. – Vol. 6. – N3. – P. 359-367.

44. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 409-449.

45. Sanderson S., Emery J., Baglin T. et al. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications // Ann Intern Med. – 2005. – Vol. 142. – P. 370-380.

46. Schleinitz M.D., Heidenreich P.A. Cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone // Ann Intern Med. – 2005. – Vol. 142. – P. 251-259.

47. Selvin E., Eringer T.P. Prevalence and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000 // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 738-743.

48. Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.B. et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 246-251.

49. Skurk T., Hauner H. Obesity and impared fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-I // J Obes Relat Metab Disord. – 2004. – Vol. 28. – P. 1357-1364.

50. Smith S.C., Jackson R., Pearson T.A. et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 3112-3121.

51. Soejima H., Ogawa H., Yasue H. et al. Heightened tissue factor associated with tissue factor pathway inhibitor and prognosis in patients with unstable angina // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2908-2913.

52. Spense J.D. Stroke prevention: what's the secret // The Canadian journal of CME. – 2004. – Feb. – P. 1-6.

53. Topol E.J., Easton D., Harrington R.A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 399-406.

54. Vickrey B.G., Rector T.S., Wickstrom S.L. et al. Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 901-906.

55. Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Дмитриева М.В. Контроль качества лекарственных препаратов как средство защиты интересов пациента // Практична ангіологія. – 2006. – № 1(2). – С. 62-66.

* * *

«ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ - БЛАГОСОСТОЯНИЕ ГОСУДАРСТВА»

ПЯТЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ

ОДЕССА МЕДИКА 2006

22-24 НОЯБРЯ

МОРВОКЗАЛ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ЭКСПОЗИЦИИ:

- МЕДИЦИНСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ
- ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИБОРЫ И ОБОРУДОВАНИЕ
- ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
- ФАРМАЦИЯ
- СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА

НАПРАВЛЕНИЯ В РАБОТЕ ВЫСТАВКИ:

22 ноября – Научная программа «Здоровье матери и ребенка»
23 ноября – Конференция «Кардиология – 2006»
24 ноября – День Анестезиолога, научная программа

ГЕНЕРАЛЬНЫЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ СПОНСОРЫ

ОРГАНИЗАТОР

ЦЕНТР ВЫСТАВОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
Тел.: (048)784 03 90, (0482)37 29 36
e-mail:med@expo-odessa.com
http://www.expo-odessa.com

ПРЕЗИДИУМ

ПІД ПАТРОНАТОМ КАБІНЕТУ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Ліки та Життя
МІЖНАРОДНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС

Спеціалізована виставка
АПТЕКА 2007

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР

6-9 лютого 2007
Палац мистецтв
"Український дім"
Київ, вул. Хрещатик, 2

SANDOZ
Think Generics
Генеральний спонсор Конгресу

MENARINI
Науковий спонсор секції

MILI HEALTHCARE
Науковий спонсор секції

Dr.Falk
Науковий спонсор секції

Науковий спонсор секції

Науковий спонсор секції "Сучасний підхід до метаболічної корекції"

TRIPHARMA
Науковий спонсор секції

antelLas
Науковий спонсор секції

KRKA
Науковий спонсор секції

Лекхим
Наукова підтримка секції

Основні наукові напрямки Конгресу

- Стратегія і тактика застосування лікарських засобів у кардіології
- Фармакотерапія у пульмонології
- Сучасні тенденції застосування антимікробних препаратів
- Гінекологія XXI сторіччя. Застосування сучасних лікарських засобів
- Сучасний підхід до метаболічної корекції
- Політика у сфері обігу лікарських засобів
- Клінічна фармакотерапія ендокринних захворювань та їх ускладнень
- Особливості вибору раціональної фармакотерапії у гастроентерології
- Фундаментальні та прикладні питання застосування лікарських засобів у неврології
- Сучасні методи невідкладної допомоги. Медицина катастроф
- Аптека. Безрецептурні препарати
- Клінічна фармакологія
- Вимоги до проведення клінічних випробувань за GCP
- Українська фармацевтична промисловість та вимоги GMP

ЦЕЙ КОНГРЕС ВАМ НЕОБХІДНИЙ!

Генеральний інформаційний спонсор: Здоров'я України
Генеральний медично-інформаційний спонсор: Лікування
Генеральний інформаційний партнер: Doctor
Генеральний медіа-партнер: Аптека
Генеральний медіа-партнер: Часопис
Генеральний інформаційний спонсор: Новини фармації
Генеральний інформаційний спонсор: Здоров'я
Генеральний інформаційний спонсор з фармації: Провізор
Генеральний інформаційний спонсор по країнам СНД: Ремедіум

Організатор ДП "М.С.І."
Пров. Шевченка, 13/21, оф.9, Київ, Україна, 01001
Тел.: 461 90 20 факс 278 08 38 e-mail: msigor@i.com.ua

*Е.П. Свищенко, д.м.н., профессор, Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев*

# Реноваскулярная гипертензия: диагностика и лечение

Постоянное повышение артериального давления, обусловленное нарушением доставки артериальной крови к одной или обеим почкам, называют реноваскулярной, или вазоренальной гипертензией. Причинами этой патологии чаще всего (в 60-70% случаев) являются атеросклеротический стеноз главной почечной артерии или ее проксимальных ветвей, реже (в 30-40% случаев) – фибромускулярная дисплазия, крайне редко (в 1% случаев) развитие реноваскулярной гипертензии вызвано другими причинами.

Анатомически значимым стеноз считается, когда он превышает 50% (по данным ангиографии), гемодинамически значимым – если превышает 75% просвета сосуда. В последнем случае могут развиваться реноваскулярная гипертензия или ишемическая нефропатия.

На долю реноваскулярной гипертензии приходится около 0,5-1% всех случаев повышения АД. Среди больных с тяжелой и быстропрогрессирующей АГ реноваскулярная гипертензия обнаруживается значительно чаще, особенно у лиц старше 40 лет (в 15% случаев). Если у больного с тяжелой АГ (ДАД выше 125 мм рт. ст.) отмечаются кровоизлияния на глазном дне, то есть гипертензия переходит в злокачественную, вероятность развития реноваскулярной гипертензии возрастает до 30%.

Реноваскулярная гипертензия возникает вследствие атеросклеротического поражения не только главной почечной артерии, но и ее небольших ветвей, осуществляющих кровоснабжение отдельных сегментов почки, поражение обычно одностороннее, чаще левой артерии. Мужчины болеют в два раза чаще, чем женщины, особенно старше 40 лет.

Фибромускулярная дисплазия, напротив, чаще встречается среди женщин молодого возраста. Выделяют несколько типов дисплазии: медиальную (более 95% случаев фибромускулярной дисплазии), обусловленную фокальным или мультифокальным стенозом; интимальную (1-2%), перимедиальную (1%) и периадвентициальную, или периартериальную (1-2%). Медиальная фиброплазия на ангиограмме имеет характерный вид бус – чередование стенотических участков в виде колец и аневризматических расширений. Все разновидности фибромускулярной дисплазии довольно часто наблюдаются в обеих почечных артериях. Аналогичные изменения одновременно могут выявляться и в других артериях: сонной, верхней брыжеечной, селезеночной.

Среди других причин реноваскулярной гипертензии следует отметить аневризмы почечной артерии, ее эмболизацию, артериниты и опущение почки. Аневризмы характерны для фибромускулярной дисплазии медиального типа.

Опущение почки, ее повышенная подвижность (7,5 см или более при переходе из горизонтального положения в вертикальное) вызывают повторное растяжение и сжатие почечной артерии наподобие движений гармошки, что в результате может приводить к фибромускулярной дисплазии. Такие больные часто чувствуют себя хуже в вертикальном положении, при нефропексии они нередко избавляются от АГ.

## Патофизиология

Goldblatt и соавт. в 1934 году впервые вызвали гипертензию у собаки путем частичной окклюзии одной почечной артерии и удаления контралатеральной почки. В 1939 году Braun-Menendez и соавт. описали усиленную секрецию ренина почкой, на артерию которой был наложен зажим. Значительно позже, в 70-х годах прошлого века, теория о ведущей роли ренина при гипертензии этого типа стала общепризнанной. В ответ на снижение перфузионного давления в почке или ее сегменте усиливаются секреция ренина, концентрация ангиотензинов I и II и альдостерона, в результате чего повышается АД. Контралатеральная (неповрежденная) почка должна отвечать усилением диуреза, то есть включением нормальной адаптивной реакции, называемой диурезом давления, который направлен на снижение АД. Однако у больных с реноваскулярной гипертензией этот механизм не срабатывает, так как избыток ангиотензина II и альдостерона усиливает реабсорбцию натрия в канальцах неповрежденной почки, что препятствует физиологическому диурезу и снижению АД. Компенсаторные механизмы (в том числе механизм давление – натрийурез, усиленное образование натрийуретических пептидов, вазодилататорных веществ) оказываются недостаточными для преодоления мощного прессорного влияния ангиотензина и альдостерона. В дальнейшем концентрация ренина и ангиотензина II в циркулирующей крови снижается, однако их локальное образование в поврежденной почке остается постоянно высоким.

Стабильное повышение АД и высокое содержание ангиотензина II в циркулирующей крови у больных с односторонним стенозом почечной артерии вызывает поражение контралатеральной почки в виде диффузного повреждения артериол и гломерулосклероза, что прогрессивно ухудшает ее функции. В этом случае коррекция

стеноза или нефрэктомия стенотической почки не нормализуют АД, терапевтический эффект дают только вмешательства на раннем этапе заболевания, когда функция контралатеральной почки еще не нарушена. Если АД повышено в течение пяти лет и более, коррекция стеноза эффективна только в 25% случаев.

При двустороннем сужении почечных артерий или стенозе артерии единственной почки пусковым механизмом повышения АД является уменьшение перфузии почек. Снижение давления в почечной артерии до 70-80 мм рт. ст. не вызывает существенного уменьшения почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации благодаря функционированию ауторегуляторного механизма, который поддерживает почечную гемодинамику. Однако при этом нарушается способность почек экскретировать натрий. Наряду с уменьшением натрийуреза, увеличивается секреция ренина ишемизированными почками, что приводит к увеличению концентрации ангиотензина II с последующей вазоконстрикцией, усилением высвобождения альдостерона и другим реакциям, направленным на восстановление перфузионного давления дистальнее стеноза. Со временем, благодаря повышению системного АД, ишемия почек уменьшается, и высвобождение ренина нормализуется или существенно снижается, реноваскулярная гипертензия переходит во вторую фазу: трансформируется из ренинзависимой в объемзависимую. В дальнейшем баланс натрия и воды в организме восстанавливается, однако это происходит за счет более высокого уровня системного АД.

## Диагностика

Предположение о вазоренальном генезе гипертензии должно возникать при наличии резистентности к терапии, особенно если АГ ранее хорошо поддавалась лекарственной коррекции; внезапном развитии тяжелой гипертензии у больного с нормальным АД в прошлом и острой почечной недостаточности при высоком АД. Шум в области живота или проекции почечных артерий в области спины может указывать на их стенозирование. Шум прослушивается у 46% больных с реноваскулярной гипертензией, у больных с эссенциальной гипертензией значительно реже – в 12% случаев. Существенное диагностическое значение имеет систоло-диастолический шум, систолический шум может быть не связан со стенозом почечной артерии. Лабораторные признаки в сочетании с клиническими особенностями также могут помочь в постановке диагноза. При реноваскулярной гипертензии часто наблюдаются гипокалиемия (результат повышенной секреции альдостерона), необъяснимое увеличение концентрации креатинина в крови, протеинурия, иногда вплоть до нефротического синдрома (содержание белка > 3 г/сут), гематурия, полицитемия.

Вероятность реноваскулярной гипертензии высока (>25%) в следующих случаях:

- тяжелая гипертензия (ДАД > 120 мм рт. ст.), рефрактерная к агрессивной терапии или сопровождающаяся прогрессирующей почечной недостаточностью;
- злокачественная гипертензия (тяжелая, рефрактерная к лечению, с изменениями на глазном дне в виде кровоизлияний);
- гипертензия с недавно появившимся повышением, труднообъяснимым содержанием креатинина в плазме или которое обратимо провоцируется ингибиторами АПФ;
- умеренная или тяжелая гипертензия плюс асимметрия размеров почек.

Высока вероятность наличия реноваскулярной гипертензии у молодых женщин с постоянно высоким уровнем АД, которых необходимо обследовать по поводу фибромускулярной дисплазии. Если нормализация АД под влиянием любой антигипертензивной терапии сопровождается ухудшением функции почек с повышением содержания креатинина в плазме, вероятность реноваскулярного поражения почки достаточно высока, особенно при лечении ингибиторами АПФ. В этом случае увеличение уровня креатинина в плазме крови на 30% и более считают признаком, требующим обследования на предмет стеноза. Подозрение на реноваскулярную гипертензию возникает и в тех случаях, когда прием диуретиков вызывает не снижение, а повышение АД. Гипокалиемия при тяжелой АГ указывает не только на синдром Конна, но и на реноваскулярную гипертензию.

Неинвазивные скрининговые тесты для диагностики вазоренальной гипертензии, рекомендуемые Национальной фундацией почек США (2002), следующие: дуплексная ультрасонография, ренография с каптоприлом, определение активности ренина плазмы (АРП) на фоне каптоприла, компьютерная и магнитно-резонансная ангиография. Последние два метода более предпочтительны, так как они позволяют визуализировать почечные артерии.

Спиральная компьютерная ангиография с внутривенным введением контрастного вещества используется как скрининговый тест для выявления реноваскулярных поражений у больных с нормальной функцией почек. Диагностическая точность метода в обнаружении стеноза почечной артерии достаточно высока: чувствительность достигает 98%, специфичность – 94%. По данным некоторых авторов, этот метод более точен, чем допплеровское ультразвуковое сканирование почечных артерий, однако при наличии почечной недостаточности чувствительность и специфичность метода снижаются. Необходимость введения высоких доз контрастного вещества (около 100 мл) повышает риск токсического повреждения почек, в связи с этим спиральную компьютерную ангиографию следует использовать только у больных с нормальной функцией почек.

Трехмерная магнитно-резонансная ангиография (МРА) с гадолиниевым контрастом, не оказывающим нефротоксического действия, позволяет визуализировать главные почечные артерии почти на всем протяжении, однако видимость дистальных участков внутрипочечных артерий остается субоптимальной. МРА дает возможность оценить функцию почек (по абсолютным значениям показателей почечного кровотока и гломерулярной фильтрации) и определить функциональную значимость стеноза. Использование МРА ограничивается высокой стоимостью исследования и противопоказаниями у больных с металлическими протезами и имплантантами: искусственным водителем ритма, дефибриллятором.

Дуплексное допплеровское ультразвуковое сканирование также позволяет получить информацию об анатомическом состоянии почечных сосудов и их функции. Этот метод сочетает прямую визуализацию главных почечных артерий в В-режиме и измерение различных

гемодинамических параметров с помощью допплеровского сканирования. Наряду с этим, метод позволяет оценить размеры почек, что имеет важное диагностическое значение. Метод довольно часто дает ложноотрицательные результаты (в 8-20% случаев), однако использование каптоприла, как и при радиоизотопной сцинтиграфии, значительно повышает его чувствительность. Каптоприл усиливает специфический допплеровский зубец дистальнее стеноза, благодаря чему он становится более четким.

Радиоизотопное исследование почек имеет важное преимущество, заключающееся в возможности оценить функциональные параметры каждой из почек, не прибегая к внутривенному введению контрастного вещества, что особенно важно для больных с нарушенной функцией почек. Наиболее часто используется 99Тс-диэтилентриамин пентауксусной кислоты (выводится путем клубочковой фильтрации) и 131I-гиппуран (экскретируется путем канальцевой секреции и клубочковой фильтрации). Оба радионуклида имеют приблизительно равные диагностические возможности, однако лучевая нагрузка меньше при использовании 99Тс, поскольку его период полураспада 6-8 часов, а 131I – 8 дней.

При применении каптоприла повышается чувствительность теста, сравнивая сцинтиграммы, полученные до и после приема каптоприла, определяется разница между ними, заключающаяся в существенном снижении функции постстенотической почки.

Для проведения пробы с каптоприлом его принимают за 60-90 минут до исследования в дозе 25-50 мг, отмены антигипертензивной терапии не требуется, за исключением ингибиторов АПФ, которые нужно прекратить принимать за 2-3 суток до исследования.

Отрицательные результаты скрининговых тестов полностью не исключают сужения почечной артерии, особенно ее дистальных ветвей. Ангиография почечных артерий является золотым стандартом, наиболее точной диагностической процедурой для оценки проходимости почечных артерий на всем их протяжении. Ангиографическое исследование можно проводить, минуя скрининговые процедуры (радиоизотопное, ультразвуковое исследование и др.), если вероятность сужения почечной артерии высока. Однако следует учитывать и риск, сопряженный с инвазивным исследованием: нефротоксическое действие контрастного вещества, возможность эмболизации холестериновыми (атероматозными) массами или повреждение стенки сосуда.

В качестве альтернативы обычному ангиографическому исследованию почечных артерий применяют внутриартериальную дигитальную субтракционную (разностную) ангиографию (ДСА). Для ее проведения требуется меньшее количество контраста (25-50 мл), чем для обычной ангиографии (100 мл), что снижает риск развития осложнений у больных с нарушенной функцией почек. Используют также внутривенную ДСА, которая, по сравнению с внутриартериальной, менее инвазивна и не связана с риском эмболизации холестерином, однако ее разрешающая способность для визуализации мелких ветвей почечной артерии меньше, а количество требуемого контрастного вещества – больше (150-200 мл), чем при внутриартериальном исследовании.

Внутривенная пиелография, которая раньше считалась лучшим методом начального скрининга для выявления реноваскулярной гипертензии, сегодня редко используется из-за низкой чувствительности (около 75%), риска нефротоксического действия контрастного вещества и сравнительно высокой дозы облучения. Тем не менее, она может быть использована у больных с нормальной функцией почек, если другие скрининговые процедуры, в частности радиоизотопная ренография или допплеровская ультрасонография, малодоступны. Внутривенная пиелография позволяет выявить снижение функции почки на стороне поражения, более высокая чувствительность достигается, если снимки выполняются на 1-5-й минутах после введения контрастного вещества. В пораженной почке отмечается замедленное появление контраста, иногда уменьшение ее размеров и толщины коркового слоя, а также замедленное выведение контраста на пораженной стороне. При наличии двустороннего стеноза этих признаков может не быть.

Определение активности ренина плазмы – один из наиболее известных методов диагностики реноваскулярной гипертензии, который применяется с 1960 года. Широкое использование этого теста оправдано, если учесть, что увеличение АРП является пусковым механизмом АГ, формирующейся в ответ на сужение почечной артерии. Однако повышение уровня АРП в периферической крови носит преходящий характер. В дальнейшем его секреция постстенотической почкой снижается до нормальных величин, которые, на самом деле, являются повышенными по отношению к уровню АД и объему циркулирующей крови. Секреция ренина контралатеральной почкой также компенсаторно уменьшается, этим объясняется тот факт, что у многих больных с реноваскулярной гипертензией на поздних стадиях заболевания высокого содержания ренина в периферической крови не обнаруживается.

Определение АРП в периферической венозной крови до и через 60 минут после приема 25-50 мг каптоприла несколько повышает чувствительность и специфичность теста. Увеличение АРП после приема каптоприла более чем в два раза, по сравнению с исходным уровнем, указывает на патологически увеличенную секрецию ренина вследствие стеноза почечной артерии. Этот метод более информативен, чем определение базальной АРП.

## Оценка гемодинамической значимости стеноза почечной артерии

Наличие стеноза еще не означает, что он является причиной АГ. Для оценки его физиологической значимости используют несколько методов: радиоизотопное сканирование с каптоприлом, определение АРП в крови из почечных вен и градиента давления в почечной артерии до и после стенозированного участка.

Отношение АРП на пораженной стороне к его активности на противоположной стороне при реноваскулярной гипертензии составляет 1,5 или более, так как секреция ренина ишемизированной почкой увеличивается, а здоровой – компенсаторно уменьшается, то есть происходит латерализация секреции ренина.

Тест с определением АРП в оттекающей от почек крови требует катетеризации почечных вен, что является технически сложной процедурой, а также введения контрастного вещества и прекращения приема медикаментов,

влияющих на активность ренина. Все это ограничивает использование теста.

Определение градиента давления в почечной артерии до и после стенозированного участка – процедура, не требующая специального вмешательства, она выполняется во время ангиографии и имеет более высокую предсказательную ценность относительно исходов операции, чем проба с определением АРП. Диагностически значимым считают градиент, составляющий 10-15 мм рт. ст. и более.

## Лечение

После установления диагноза реноваскулярной гипертензии необходимо выбрать метод лечения: лекарственный, чрескожную транслюминальную ангиопластику, установку эндопротеза (стента) в стенозированный сосуд или хирургическую коррекцию стеноза. Цель лечения, независимо от выбранного метода, заключается в снижении АД и сохранении функции почки.

### *Медикаментозная терапия*

Для лекарственного лечения больных с реноваскулярной гипертензией используются те же препараты, что и при гипертонической болезни. Особенности терапии таких больных – необходимость назначения нескольких препаратов одновременно, так как течение гипертензии, как правило, тяжелое, а также мониторирование функции почек в процессе лечения, поскольку избыточное снижение АД может ухудшить ее.

До появления ингибиторов АПФ лечение больных с реноваскулярной гипертензией было малоэффективным: снижение АД достигалось менее чем у половины пациентов, ингибиторы АПФ изменили ситуацию. В связи с тем, что гипертензия является ангиотензинзависимой, препараты, уменьшающие активность ренин-ангиотензиновой системы, способствуют значительному снижению АД. Препараты, блокирующие рецепторы ангиотензина II, также эффективны. Блокаторы β-адренорецепторов уменьшают секрецию ренина почками, поэтому их можно успешно использовать в терапии. Они более эффективны в комбинации с диуретиками и/или дигидропиридиновыми антагонистами кальция. В тяжелых случаях можно назначать комбинацию трех-четырех препаратов: ингибитор АПФ + блокатор β-адренорецепторов + диуретик, или ту же комбинацию + дигидропиридиновый антагонист кальция.

Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II могут ухудшать функцию стенозированной почки. Это обусловлено тем, что клубочковая фильтрация в ней поддерживается ангиотензином II. Ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II устраняет вазоконстрикцию постгломерулярных артериол, что снижает клубочковое давление и скорость клубочковой фильтрации в ишемизированной почке. Снижение системного АД под влиянием ингибиторов АПФ вызывает хроническую гипоперфузию дистальнее стеноза, что приводит к атрофии канальцев, интерстициальному фиброзу и гломерулосклерозу поврежденной почки. Наряду с постепенным ухудшением функции почки, ингибиторы АПФ способствуют развитию почечной недостаточности, которая наблюдается в 20-40% случаев при тяжелом двустороннем стенозе или стенозе единственной почки. Уменьшение скорости клубочковой фильтрации при лечении ингибитором АПФ и диуретиком наблюдается у 20% больных с односторонним стенозом высокой степени. Снижение функции почек обратимо: оно устраняется при отмене лечения. При назначении ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензина II, особенно в комбинации с диуретиком, следует регулярно проверять функцию почек (содержание креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина). При возможности желательно проводить повторное дуплексное сканирование почек (допплер-УЗИ) с целью оценки размеров почек и скорости кровотока в кортикальном слое, так как эти параметры позволяют выявлять нарушение функции почек на ранней стадии.

Ухудшение функции постстенотической почки наблюдается и при лечении другими препаратами в случае избыточного снижения АД, однако препараты, не уменьшающие тонус постгломерулярной артериолы, способствуют развитию почечной недостаточности значительно реже. Так, антагонисты кальция менее опасны для больных, так как они вызывают преимущественную дилатацию прегломерулярных артериол, мало влияют на тонус постгломерулярных. Вместе с тем, они менее эффективно, чем ингибиторы АПФ, снижают АД.

Другая проблема, возникающая при лекарственном лечении больных с реноваскулярной гипертензией, – прогрессирование стеноза почечной артерии, отмечающееся у 40-60% пациентов, которое наблюдается при атеросклеротическом поражении, а также при перимедиальной и интимальной фиброплазии. Медиальная фиброплазия – наиболее частая причина фибромускулярной дисплазии – напротив, прогрессирует редко.

Если лекарственная терапия неэффективна, решается вопрос о вмешательстве на почечных артериях – проведении чрескожной транслюминальной ангиопластики (со стентированием или без него) или операции.

Показания для ангиопластики или хирургического лечения при стенозе почечной артерии:

- рефрактерность гипертензии к лекарственному лечению, несмотря на правильно выбранный режим терапии;
- невозможность лекарственного лечения из-за опасности побочных эффектов или нежелания больного постоянно принимать лекарственные препараты;
- стремление сохранить функцию почки.

Если гипертензия хорошо контролируется и функция почки не ухудшается, медикаментозное лечение может продолжаться неопределенно долго, особенно у больных пожилого возраста. Для молодых пациентов хирургическое лечение предпочтительнее, так как у них причиной реноваскулярной гипертензии часто является фибромускулярная дисплазия, которая хорошо поддается коррекции с помощью ангиопластики.

### *Ангиопластика и стентирование*

Чрескожная транслюминальная ангиопластика эффективна при небольшой протяженности стеноза (до 10 мм), его локализации вне устья почечной артерии и неполной окклюзии почечной артерии. Наилучшие результаты этого метода – при фибромускулярной дисплазии: стеноз удается устранить в 87-100% случаев, достичь излечения от АГ или его снижения – в 80-90%; частота рестенозов при этом невелика – около 10%. При атеросклеротическом

поражении артерии устранение стеноза достигается реже (в 70% случаев), снижение АД – также реже (в 40-60% случаев). Осложнения в виде механического повреждения почечной артерии (перфорация или расслоение), тромбоза или эмболии наблюдаются у 5% больных, частота рестенозов составляет около 30%. Рестенозирование чаще происходит, если артерия сужена в области устья, в 20% случаев наблюдается преходящее повышение уровня креатинина в крови, обусловленное нефротоксическим действием контраста. При двустороннем стенозе результаты ангиопластики хуже.

В связи с тем, что нормализовать АД удается далеко не всегда, особенно при двустороннем стенозе, ангиопластику рекомендуется проводить только у больных с окклюзией одной почечной артерии вне ее устья, если она достигает высокой степени (75-90%) и если медикаментозная терапия неэффективна.

Для предупреждения рестенозов и улучшения исходов ангиопластики используют внутрисосудистые стенты. Они значительно уменьшают количество рестенозов и осложнений манипуляции, таких как расслоение артерии. Особенно предпочтительно стентирование в случаях большой протяженности стеноза (> 10 мм) и значительном сужении артерии (> 90%) или локализации стеноза в области устья почечной артерии (80-85% случаев). Баллонная ангиопластика у таких больных малоэффективна из-за эластического сжатия артерии, гиперплазии неоинтимы или повторного образования атеросклеротической бляшки. Установка стента предотвращает обусловленное этими факторами рестенозирование, частота рестенозов после стентирования уменьшается до 15%.

Отдаленные наблюдения за больными после ангиопластики (со стентированием и без него) показывают, что первоначальное снижение АД со временем часто утрачивается и АД достигает дооперационных значений. В связи с этим основная цель ангиопластики – не столько снижение АД, которое можно эффективно контролировать с помощью медикаментов, сколько сохранение функции почки.

Улучшение функции почки после восстановления кровотока с помощью ангиопластики установлено в 34-40% случаев, в 30-40% – функция стабилизируется, то есть прекращается снижение функциональных параметров. При двустороннем стенозе почечных артерий результаты такие же.

Успешность реваскуляризации зависит от исходного состояния почек: она выше при исходном уровне креатинина в плазме < 3 мг/дл. Если этот показатель превышает 4 мг/дл, поражение паренхимы, как правило, необратимое. Однако есть сообщения о том, что у больных, находившихся на гемодиализе в связи с почечной недостаточностью, обусловленной ишемической нефропатией на фоне стеноза почечных артерий, внутрисосудистое стентирование улучшало функцию почек, а в ряде случаев даже позволяло отказаться от диализа.

### *Хирургическое лечение*

Хирургическое лечение при реноваскулярной гипертензии заключается в шунтировании пораженной артерии или наложении анастомоза с другим сосудом дистальнее стеноза, иногда прибегают к удалению атрофированной почки. Хирургическое лечение редко показано больным с фибромускулярной дисплазией, так как она хорошо поддается лечению с помощью транслюминальной ангиопластики. При стенозе ветвей почечной артерии (30% всех случаев фибромускулярной дисплазии) ангиопластика технически невыполнима, в этих случаях обращаются к хирургическому лечению.

Частота осложнений и смертность вследствие хирургической реваскуляризации довольно высоки (от 3 до 11%). Из осложнений наблюдаются тромбозы, эмболии, расслоение аневризмы шунтов, послеоперационный стеноз почечной артерии, острая почечная недостаточность вследствие ишемии. Смертность наиболее высока среди больных старше 65 лет, особенно при наличии распространенного атеросклероза. У 10-15% больных развиваются рестеноз обходного шунта или гиперплазия интимы в области анастомоза.

При хирургическом лечении более эффективно восстанавливается нарушенная функция почек, как и при ангиопластике: улучшение функции почек после хирургической реваскуляризации происходит в 50% случаев, ее стабилизация – в 35%.

Восстановление или стабилизацию функции почек после операции можно прогнозировать по следующим дооперационным признакам:

- размер (длина) почки > 9 см;
- удовлетворительная визуализация чашечно-лоханочной системы на внутривенных пиелограммах;
- появление ретроградного коллатерального наполнения сосудов дистальнее стеноза (при полной окклюзии почечной артерии);
- наличие жизнеспособных гломерул в биоптате почки.

При выборе лечения больных с реноваскулярной гипертензией S. Spitalevitz и I.W. Reiser (2000) предлагают руководствоваться следующими рекомендациями.

1. Лекарственное лечение предпочтительно для больных с атеросклеротическим стенозом почечной артерии, если:

- гипертензия умеренная и хорошо поддается лекарственной коррекции;
- имеются сопутствующие заболевания, предопределяющие высокий риск операции (диффузный атеросклероз, застойная сердечная недостаточность и др.).

2. Чрескожная транслюминальная ангиопластика (со стентированием или без него) предпочтительна для больных:

- с фибромускулярной дисплазией;
- с атеросклеротическим стенозом почечной артерии, если гипертензия рефрактерна к лечению или наблюдается ухудшение функции почек на фоне лекарственного снижения АД.

3. Хирургическое лечение необходимо, если:

- ангиопластика неэффективна;
- ангиопластика не выполнима (поражение ветвей почечной артерии, технические трудности).

В настоящее время окончательного ответа на вопрос о выборе лечения больных с реноваскулярной гипертензией нет, так как нет законченных рандомизированных исследований, в которых сравнивалась эффективность лекарственной терапии с исходом ангиопластики или хирургической реваскуляризации. В связи с этим лечение назначается в зависимости от особенностей конкретного больного и технических возможностей, которыми располагает лечебное учреждение.

# Метазидин

Триметазидину дигідрохлорид

**20 мг, 60 табл.**

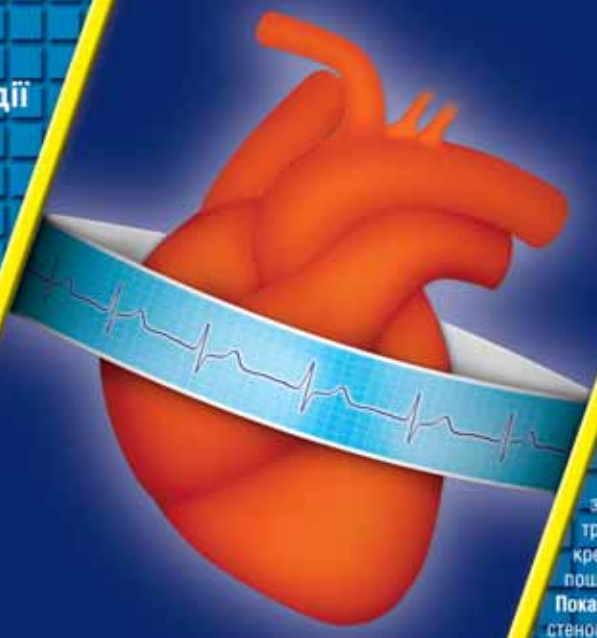
PABIANICE

Повна інформація щодо препарату надається за запитом
**Виробник:** Пабяницький фармацевтичний завод Польфа А.О.

**Ефективний захист серця при лікуванні хронічної ішемічної хвороби**

**Попередження приступів стенокардії**

**Цитопротекторний ефект**



## Серце під спеціальним захистом

Метазидин здійснює антиангінальну, коронародилятуючу, антигіпоксичну і гіпотензивну дію. Безпосередньо впливає на кардіоміоцити та нейрони головного мозку, оптимізує їх метаболізм та функцію. Цитопротекторний ефект обумовлений підвищенням енергетичного потенціалу, активізацією окислювального декарбоксилювання і раціоналізацією вживання кисню (окислення аеробного гліколізу і блокування окислення жирних кислот). Підтримує скоротливість міокарду, запобігає внутрішньоклітинному виснаженню АТФ і фосфокреатиніну. В умовах ацидозу нормалізує функціонування іонних каналів мембран, перешкоджає накопиченню кальцію та натрію в кардіоміоцитах, нормалізує внутрішньоклітинний вміст іонів калію. Зменшує внутрішньоклітинний ацидоз і вміст фосфатів, що обумовлено ішемією міокарда і реперфузією. Перешкоджає руйнівну дію вільних радикалів, зберігає цілісність клітинних мембран, запобігає активізації нейтрофілів в зоні ішемії, збільшує тривалість електричного потенціалу, зменшує вихід креатинфосфокінази з клітин і виразність ішемічного пошкодження міокарду.

**Показання для застосування:** ішемічна хвороба серця, стенокардія (у складі комплексної терапії); хоріоретинальні судинні порушення; запаморочення судинного походження; кохлео-вестибулярні порушення ішемічної природи (шум у вухах, порушення слуху). **Протипоказання:** підвищення чутливості до препарату, ниркова недостатність (кліренс креатиніну нижче 15 мл/хв.), значні порушення функції печінки, вагітність, період лактації, вік до 18 років. **Побічні дії:** алергічні реакції (свербіж шкіри) на препарат або один з його компонентів. Рідше – порушення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як гастралгія, нудота та блювання; головний біль, відчуття сильного серцебиття. **Особливі вказівки:** на фоні лікування препаратом у хворих на ішемічну хворобу серця відбувається суттєве зменшення добової потреби в нітратах.

Рег.свід. № UA/2066/01/01 від 2.11.2004 р.

**Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.** ul. marsz. J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice, Польща тел.: (+48 42) 225 05 55, факс: (+48 42) 215 53 29 www.polfa.pabianice.com.pl, e-mail: office@polfa.pabianice.com.pl
**Представництво ТОВ Ціех Польфа в Україні: 03040, м. Київ, вул. Васильківська 1, офіс 312, тел.: (044) 461 94 69, факс: (044) 461 94 68**

# Левемір® та НовоРапід®

## ідеальна комбінація сучасних інсулінів для терапії людей з цукровим діабетом

- Забезпечують ефективний контроль глікемії, як після прийому їжі, так і протягом дня[1]
- Зменшують ризик розвитку гіпоглікемій[2,3]
- Мають позитивний вплив на масу тіла[2,3,4]
- Використовуються у зручній шприц-ручці НовоПен®3.

**ЗАТВЕРДЖЕНО**

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 14.03.05 № 106

**ЛЕВЕМІР® ПЕНФІЛ®** 100 ОД/мл

Реєстраційне посвідчення № UA/2762/01/01

**ЗАТВЕРДЖЕНО**

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 27.06.06 № 411

**НОВОРАПІД® ПЕНФІЛ®** 100 ОД/мл

Реєстраційне посвідчення № P.05.01/03123


**Посилання:**

**1.** Heise T, Nosek L, Draeger E *et al.* Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes. Diabetes 2003; 52 (Suppl 1): A121. **2.** Russell-Jones D, Bolinder J, Simpson R. Lower and more predictable fasting blood glucose and reduced risk of nocturnal hypoglycaemia with once daily insulin detemir versus NPH in subjects with type 1 diabetes. Diabetologia 2002; 45 (Suppl 2): A51. **3.** Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK *et al.* Benefits of insulin analogues over conventional insulins: lower $HbA_{1c}$ and less hypoglycaemia using aspart and detemir. ADS & ADEA Meetings Proceedings and Abstract Book 2003:168. **4.** Haak T, Tiengo A, Waldhausel W *et al.* Treatment with insulin detemir isassociated with predictable fasting blood glucose levels and favourable weight development in subjects with type 2 diabetes. Diabetes 2003; 52 (Suppl 1): A120.



**Представництво в Україні, Молдові.**

01030, Київ, вул. Б.Хмельницького, 56 Тел.: (044) 234-61-02, 234-81-31, 234-22-31, факс: 246-56-93. www.novonordisk.com.ua www.novonordisk.com www.levemir.com


novo nordisk®

НовоРапід® (інсулін аспарт)

*Швидкість. Контроль. Зручність.*

Левемір®

*(інсулін детемір)*

*Передбачуваний результат щодня*

*В.И. Панькив, д.м.н., профессор, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы*

# Инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа

## Стратегия терапии при прогрессировании сахарного диабета 2 типа

При естественном развитии сахарного диабета (СД) 2 типа развивается прогрессирующая недостаточность бета-клеток поджелудочной железы, поэтому инсулин остается единственным средством лечения, которое в данной ситуации может контролировать глюкозу крови.

Около 30-40% пациентов с СД 2 типа для постоянного контроля гликемии нуждаются в долгосрочной инсулинотерапии, однако ее часто не назначают в связи с определенными опасениями как пациентов, так и врачей. Раннее назначение инсулина при наличии показаний очень важно в плане снижения частоты микрососудистых осложнений диабета, включая ретинопатию, нейропатию и нефропатию. Нейропатия является основной причиной нетравматических ампутаций у взрослых пациентов, ретинопатия – ведущая причина слепоты, нефропатия – основной фактор, приводящий к терминальной почечной недостаточности. В проспективном исследовании (UKPDS) по сахарному диабету, проведенном в Великобритании, и исследовании Kumamoto продемонстрированы положительный эффект инсулинотерапии в плане снижения риска микрососудистых осложнений, а также выраженная тенденция к улучшению прогноза в плане макрососудистых осложнений.

В исследовании DECODE дана оценка взаимосвязи показателей общей смертности и гликемии, особенно постпрандиальной. В исследовании по контролю диабета и его осложнений (DCCT) при СД 1 типа были определены жесткие стандарты контроля гликемии. Американская ассоциация клинической эндокринологии (AACE) и Американская коллегия эндокринологии (ACE) установили в качестве целевого показателя $HbA_{1c}$ уровень 6,5% и менее, а также целевые уровни гликемии натощак – 5,5 и 7,8 ммоль/л для постпрандиальной гликемии (через 2 ч после приема пищи). Достаточно часто эти цели труднодостижимы при пероральной монотерапии, поэтому инсулинотерапия становится необходимой.

Рассмотрим возможность назначения инсулина в качестве первоначальной терапии всем пациентам с СД 2 типа. Хорошо известно, что глюкозотоксичность может быть фактором, определяющим сложность достижения адекватного контроля гликемии. Инсулинотерапия практически всегда контролирует глюкозотоксичность. По мере того, как токсический эффект глюкозы нивелируется, пациент может либо продолжить мототерапию инсулином, либо перейти на комбинированную терапию инсулином в сочетании с таблетированными сахароснижающими препаратами, либо на пероральную монотерапию. Несоблюдение жесткого контроля при сахарном диабете приводит к повышению риска осложнений в будущем, кроме того, есть предположения и факты, свидетельствующие о том, что своевременный и ранний контроль обеспечивает эффективность терапии в будущем в плане достижения лучшего контроля.

## Проблемы раннего назначения инсулинотерапии

И у пациента, и у врача существует множество опасений перед началом инсулинотерапии. У пациента страх перед инъекцией является основным барьером для инсулинотерапии. У врача главная задача – правильно подобрать инсулин, его дозы, обучить пациента технике инъекций. Инструкции по проведению этой манипуляции относительно просты, поэтому не требуется много времени для того, чтобы их освоить. Новые системы для введения инсулина и шприц-ручки облегчают проведение инъекций, делают их даже менее болезненными, чем забор крови из пальца для мониторинга гликемии. Многие больные считают, что инсулинотерапия – это своего рода «наказание» за плохой контроль гликемии. Врач должен успокоить пациента, что инсулинотерапия необходима из-за естественного прогрессирования СД 2 типа, она дает возможность лучшего контроля заболевания и более хорошего самочувствия больного, если симптомы связаны с длительной гипергликемией. Пациенты нередко удивляются, почему им пришлось ждать так долго начала инсулинотерапии, поскольку при ее применении начинают чувствовать себя намного лучше.

Опасения пациентов по поводу развития осложнений в ближайшем будущем и ухудшения прогноза заболевания при инсулинотерапии совершенно беспочвенны. Врачу необходимо убедить их в том, что инсулинотерапия не определяет плохого прогноза, она является предиктором значительно лучшего прогноза.

Увеличение массы тела и гипогликемию считают осложнениями инсулинотерапии, однако эти эффекты могут быть сведены к минимуму при правильном подборе доз инсулина, соблюдении диетических рекомендаций и самостоятельном мониторинге пациента гликемии. Врачи часто опасаются тяжелых гипогликемий, но они при СД 2 типа относительно редки и гораздо чаще

возникают на фоне некоторых производных сульфонилмочевины длительного действия, чем инсулина. Значительное повышение частоты тяжелых гипогликемий коррелировало с уровнем контроля в исследовании DCCT, но это касалось пациентов с СД 1 типа. Цели лечения больных с СД 2 типа должны соответствовать рекомендациям AACE/ACE, которые были указаны выше.

Мужчины нередко беспокоятся, что инсулинотерапия может вызвать эректильную дисфункцию и/или потерю либидо. Хотя эректильная дисфункция возникает у пациентов с СД 2 типа довольно часто, никаких подтверждений того, что инсулин при этом играет какую-то роль, нет. В исследовании UKPDS не выявлено побочных эффектов любого рода, связанных с инсулинотерапией. Доказана роль инсулина как безопасного препарата в управлении СД 2 типа, чаще всего его назначают в качестве дополнения к пероральной комбинированной терапии, когда монотерапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) не позволяет добиться хорошего гликемического контроля. Назначение третьего таблетированного препарата в сочетании с предшествующей пероральной терапией, как правило, не позволяет снизить уровень $HbA_{1c}$ более чем на 1%. ПССП обеспечивают адекватный постпрандиальный контроль в том случае, если уровень гликемии натощак снижен до нормального с помощью пролонгированного инсулина. Инсулины средней продолжительности действия, длительного действия или готовые смеси инсулинов используют в вечернее время одновременно с пероральной терапией. Если режим однократной инъекции инсулина не позволяет добиться адекватного контроля, пациенту рекомендуют готовые смеси инсулина в режиме двух- или трехкратного введения. Можно сочетать 1-2 инъекции инсулина длительного действия с аналогами короткого действия, вводимыми при каждом основном приеме пищи.

Человеческие инсулины короткого действия сегодня в значительной степени вытеснили аналоги ультракороткого действия, поскольку они быстрее начинают действовать, обеспечивают более ранний пик инсулинемии и быструю элиминацию. Эти характеристики в большей степени соответствуют понятию «прандиальный инсулин», который идеально сочетается с нормальным потреблением пищи. Кроме того, риск поздней постпрандиальной гипогликемии значительно меньше при назначении аналогов короткого действия в связи с их быстрой элиминацией. В дополнение к ним базальный инсулин может обеспечивать контроль гликемии между приемами пищи и натощак.

Инсулинотерапия должна максимально имитировать нормальный базис-болюсный профиль инсулиновой секреции. Как правило, доза базального инсулина составляет 40-50% суточной дозы, оставшуюся часть вводят в виде болюсных инъекций перед каждым из трех основных приемов пищи приблизительно в равных дозах. Уровень гликемии перед приемом пищи и содержание углеводов могут влиять на дозу прандиального инсулина. Большое удобство для введения инсулина обеспечивают шприц-ручки, они облегчают технику инъекций, что, в свою очередь, улучшает контроль и повышает комплайенс. Комбинация инсулиновой шприц-ручки и глюкометра в одной системе – еще один из вариантов удобного в применении инъектора, позволяющего больному самому определять уровень глюкозы в капиллярной крови и вводить болюсный инсулин. Инсулинотерапия, как правило, – терапия пожизненная, поэтому удобство и простота введения инсулина очень важны с точки зрения выполнения пациентом рекомендаций врача.

Если инсулин длительного действия применяется в сочетании с ПССП, то стартовая доза инсулина невысока, приблизительно 10 ЕД/сут. В дальнейшем ее можно титровать еженедельно, в зависимости от средних показателей гликемии натощак, повышая дозу до достижения показателя 5,5 ммоль/л. Один из вариантов титрации предполагает увеличение дозы инсулина на 8 ЕД в том случае, если гликемия натощак составляет 10 ммоль/л и выше. При гликемии натощак 5,5 ммоль/л и ниже дозу инсулина не повышают. Для показателей гликемии натощак от 5,5 до 10 ммоль/л необходимо умеренное повышение дозы инсулина на 2-6 ЕД. Стартовая доза инсулина определяется из расчета 0,25 ЕД/кг массы тела. Мы предпочитаем начинать терапию с меньшей дозы с последующим ее увеличением, поскольку гипогликемии на ранних этапах лечения могут вызывать у некоторых больных недоверие к инсулинотерапии и нежелание ее продолжать.

Начало инсулинотерапии лучше всего проводить в амбулаторных условиях, поскольку при выраженной гипергликемии и симптомах декомпенсации у пациента может возникнуть необходимость в стационарном лечении. При наличии диабетического кетоацидоза необходима срочная госпитализация больного.

Самостоятельный мониторинг гликемии – важное дополнение к инсулинотерапии. Дозу инсулина нужно корригировать заранее, а не ретроспективно. При использовании прандиального инсулина важен самостоятельный контроль пациентом уровня гликемии после еды, чтобы доза болюсного инсулина была адекватной. Периодическое определение как пре-, так и постпрандиальной гликемии – необходимое условие идеальной инсулинотерапии. Уровень постпрандиальной гликемии оптимально коррелирует с показателем $HbA_{1c}$ при условии, если его уровень ниже 8,5%, при $HbA_{1c}$ выше 8,5% лучшая корреляция прослеживается с гликемией натощак.

Инсулинотерапия при СД 2 типа – правильный и доказанный метод управления заболеванием. У врача не должно быть сомнений по поводу назначения инсулинотерапии, ему нужно настойчиво убеждать больного в ее необходимости, обучить его, и тогда пациент будет помощником в лечении, а инсулинотерапия улучшит его самочувствие.

## Рекомендации Международной диабетической федерации

В 2005 году Международная диабетическая федерация издала Всемирное руководство по сахарному диабету 2 типа. Приводим рекомендации по назначению инсулинотерапии у больных СД 2 типа.

1. Инсулинотерапию следует начинать в случаях, когда посредством оптимизированного применения пероральных гипогликемизирующих средств и мер по изменению образа жизни не удается поддерживать контроль глюкозы в крови на целевом уровне.

С началом инсулинотерапии следует продолжать использовать меры по изменению образа жизни. Начало инсулинотерапии и каждое повышение дозы препарата следует рассматривать как опытное, регулярно контролируя реакцию на лечение.

2. После постановки диагноза СД необходимо объяснить больному, что инсулинотерапия – один из возможных вариантов, которые способствуют лечению СД, и, в конечном счете, данный метод лечения может оказаться лучшим и необходимым для поддержания контроля глюкозы крови, особенно при лечении в течение длительного времени.

3. Проводить обучение пациента, в том числе по контролю образа жизни и соответствующим мерам самоконтроля. Больного следует убедить в том, что низкие начальные дозы инсулина применяют из соображений безопасности, необходимая окончательная доза составляет 50-100 ЕД/сут.

Начинать инсулинотерапию необходимо до развития недостаточного контроля глюкозы, как правило, при повышении уровня $HbA_{1c}$ (по стандарту DCCT) до > 7,5% (при подтверждении данных) на фоне приема максимальных доз пероральных сахароснижающих препаратов. Продолжать лечение метформином. После начала базисной инсулинотерапии нужно проводить терапию производными сульфонилмочевины, а также ингибиторами альфа-глюкозидазы.

4. Применять инсулины в следующих режимах:

• базальный инсулин: инсулин детемир, инсулин гларгин или нейтральный протамин инсулин Хагедорна (НПХ) (при лечении последним выше риск развития гипогликемии) 1 раз в сутки, или

• предварительно смешанный инсулин (двухфазный) 2 раза в сутки, особенно при более высоком уровне $HbA_{1c}$, или

• многократные ежедневные инъекции (инсулина короткого действия перед приемами пищи и базального инсулина) при недостаточно оптимальном контроле глюкозы с использованием других схем лечения или когда желателен гибкий график приема пищи.

5. Начинать терапию инсулином со схемы самостоятельной титрации дозы (повышение дозы на 2 единицы каждые 2 дня) или с помощью медицинского работника 1 раз в неделю или чаще (при алгоритме с постепенным повышением дозы). Целевой уровень глюкозы перед завтраком и основным приемом пищи – < 6,0 ммоль/л, если такой уровень не достижим, следует проводить мониторинг в другое время суток для определения причин неудовлетворительного контроля уровня глюкозы в крови.

6. Медицинские работники должны оказывать помощь пациенту по телефону до достижения целевых уровней.

7. Использовать шприц-ручки (предварительно заполненные или многократного использования) или шприцы/флаконы по выбору пациента.

8. Поощрять подкожные инъекции инсулина в область живота (наиболее быстрое всасывание) или бедра (самое медленное всасывание), кроме того, возможными местами инъекции являются ягодичная область и предплечье.

Руководства, основанные на принципах доказательной медицины по применению инсулина при СД 2 типа, разработаны на основании данных исследования UKPDS, в котором инсулин изучали в числе антидиабетических средств, рассматривая их в совокупности, приводивших к уменьшению сосудистых осложнений по сравнению с традиционной терапией. Со времени проведения этого исследования значительно расширились варианты методов инсулинотерапии, появились новые препараты, методы их доставки в организм. В обзоре данных, подготовленном NICE, выявлены тенденция к менее высокой рейтинговой оценке качества исследований более старых лекарственных препаратов, а также рост количества данных по исследованию новых аналогов инсулина. В недавно проведенном метаанализе выявлены веские доказательства развития менее выраженной гипогликемии при применении инсулина гларгина по сравнению с инсулином НПХ. Инсулин гларгин был предметом рассмотрения в специальном руководстве NICE, в котором даны рекомендации по его применению в случаях, когда достаточный эффект отмечается при инъекции 1 раз в сутки или когда применение инсулина НПХ приводит к гипогликемии. Позже опубликованы другие исследования аналогов инсулина и сравнения аналогов базального инсулина и фиксированных смесей. Полученные данные позволяют предположить, что аналоги базального инсулина имеют преимущество по сравнению с инсулином НПХ относительно комбинированных конечных точек ($HbA_{1c}$ + гипогликемия) при одинаковом благоприятном действии двухфазных и базальных аналогов при совместном рассмотрении случаев высокого уровня $HbA_{1c}$, гипогликемии и увеличении массы тела. Риск развития гипогликемии выше при применении инсулина, чем любого из средств, повышающих его секрецию.

Доказано, что при СД 2 типа интенсивная инсулинотерапия улучшает контроль обменных процессов, показатели клинических исходов и повышает качество жизни. Пока данных о результатах терапии СД 2 типа с применением инфузионных насосов недостаточно для того, чтобы рекомендовать этот метод, хотя их использование возможно у очень ограниченной группы пациентов при соблюдении строгого индивидуального подхода.

## Достижение компенсации сахарного диабета 2 типа

СД – заболевание особого рода, при котором потребности пациентов постоянно меняются. Четкое понимание прогрессирующего характера СД 2 типа определяет выбор наиболее оптимального лечения на каждом этапе его развития.

Патогенез СД 2 типа включает два основных звена: дефицит инсулиновой секреции и инсулинрезистентность. Следовательно, терапия заболевания должна быть направлена на коррекцию этих дефектов. Важной особенностью СД 2 типа является прогрессирующее снижение функции бета-клеток с течением болезни, при этом степень инсулинорезистентности не изменяется. У большого количества пациентов к моменту установления диагноза СД уже имеется выраженное снижение функции бета-клеток. Данные последних исследований показывают, что это снижение носит совершенно определенный характер: при сохранении базальной секреции постпрандиальный ответ бета-клеток снижен и отсрочен во времени. Этот факт диктует необходимость выбора для лечения пациентов с СД 2 типа препаратов, позволяющих восстановить или имитировать физиологический профиль инсулиновой секреции.

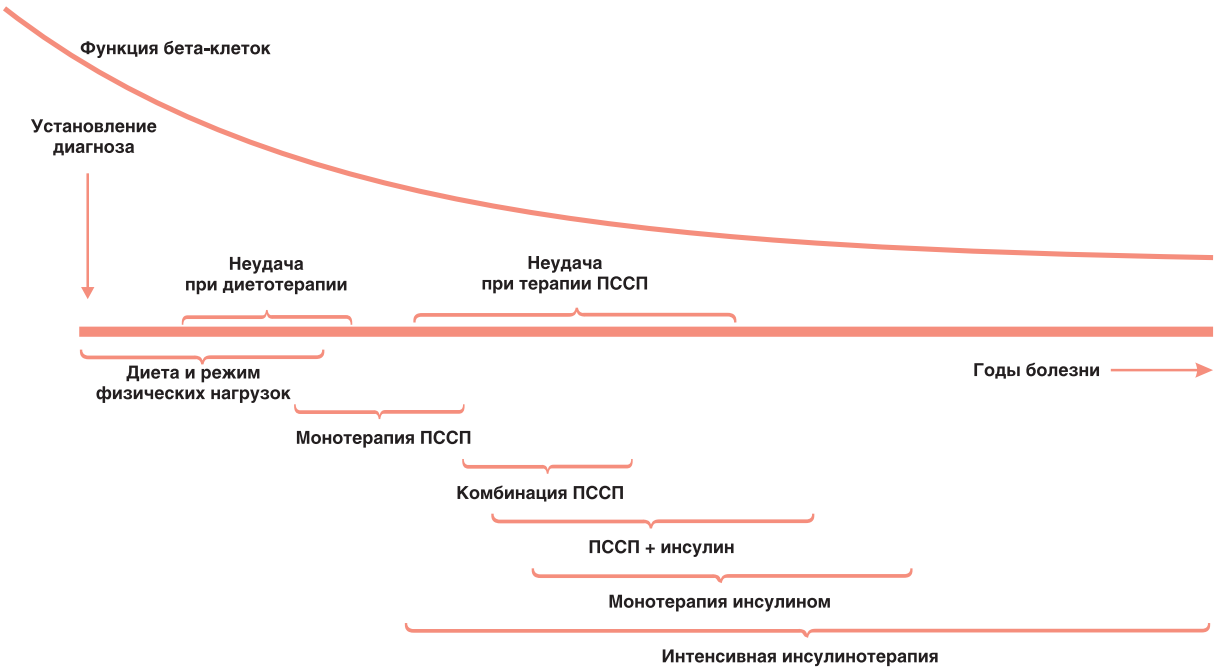



**Рис. 1. Эволюция терапии при СД 2 типа**

Прогрессивное ухудшение функции бета-клеток (со временем) требует назначения дополнительной терапии сразу после установления диагноза (рис. 1). Это подтверждается результатами исследования UKPDS, которые показали, что только при диетотерапии лишь 16% из вновь заболевших пациентов достигали оптимального контроля в течение 3 месяцев, к концу первого года заболевания их число сократилось до 8%.

Прежде чем начинать медикаментозную терапию, необходимо уделить особое внимание соблюдению диеты и изменению образа жизни пациента. У большинства больных лечение начинают с монотерапии ПССП, которая приносит положительные результаты только на первых этапах заболевания. Затем появляется необходимость назначения комбинированной терапии, нацеленной на коррекцию как дефицита инсулина, так и инсулинорезистентности. Чаще всего назначают два и более пероральных препаратов, дополняющих друг друга по механизму действия. Такая стратегия обеспечивает контроль гликемии в течение ряда лет, однако примерно через 5 лет после установления диагноза СД прогрессирующее снижение инсулиновой секреции приводит к неэффективности комплексной терапии ПССП. Несмотря на то, что самочувствие пациента может оставаться относительно удовлетворительным, показатели углеводного обмена убедительно доказывают, что необходимо назначать инсулинотерапию.

### *Когда следует начинать инсулинотерапию при СД 2 типа?*

1. Инсулинотерапию назначают в том случае, как только ПССП в сочетании с физической активностью уже не могут адекватно контролировать уровень гликемии.

2. При выраженных побочных эффектах ПССП, особенности образа жизни, приеме медикаментов для лечения сопутствующих заболеваний и прогрессировании СД 2 типа целесообразно оценить возможность назначения инсулинотерапии.

3. Перевод на инсулинотерапию должен быть рассмотрен, если при терапии ПССП уровень $HbA_{1c}$ постоянно выше 7%.

4. Комбинация пероральных препаратов и инсулинотерапии обеспечивает лучший долговременный контроль и меньшую вероятность повышения массы тела, чем монотерапия инсулином.

### *Актуальность своевременного назначения инсулинотерапии*

Результаты проспективного исследования по диабету (UKPDS) и исследования по контролю и осложнениям диабета (DCCT) убедительно доказали, что достижение хорошего гликемического контроля достоверно снижает риск макро- и микрососудистых осложнений. Однако жесткие требования к показателям углеводного обмена не являются самоцелью ни для врача, ни для пациента. Международная федерация диабета, акцентируя внимание диабетологов на предупреждении различного рода осложнений, разработала степени оценки риска развития макро- и микрососудистых осложнений. К основным параметрам расчета риска отнесены $HbA_{1c}$, глюкоза плазмы натощак и, что крайне важно, уровень постпрандиальной гликемии (ППГ). Для достоверного снижения риска развития макрососудистых осложнений требуется более жесткий контроль за параметрами углеводного обмена по сравнению с микрососудистым риском. В то же время для пациентов с СД 2 типа в первую очередь актуально снижение риска макрососудистых осложнений, т. е. инфарктов и инсультов – наиболее частых причин преждевременной смерти. Из этого следует, что пациенты с СД 2 типа нуждаются в тщательном соблюдении целей гликемического контроля, поэтому необходимо регулярно оценивать сердечно-сосудистые и метаболические факторы риска, определяющие прогноз диабета, чтобы своевременно назначить корригирующую терапию.

Многочисленные исследования и большой опыт клинической практики доказали, что назначение пациентам с СД 2 типа аналогов инсулина обеспечивает:

• улучшение контроля углеводного обмена при неудачной терапии ПССП;

• более эффективное поддержание оптимального контроля углеводного обмена, чем при терапии ПССП;

• возможность пациентам вести более активный образ жизни, что усиливает их мотивацию в отношении выполнения рекомендаций врача.

Пациентам важно знать, что после начала инсулинотерапии для улучшения параметров гликемического контроля очевидное преимущество этой терапии наблюдается в течение 3-6 месяцев.

Таким образом, ранее существовавшие опасения по поводу возможного увеличения сердечно-сосудистого риска в ходе инсулинотерапии опровергнуты. При проведении инсулинотерапии может увеличиваться масса тела, но комбинация метформина с инсулином обычно снижает риск увеличения массы тела у пациентов с ожирением. Психологические барьеры на пути к началу инсулинотерапии можно частично преодолеть путем пробных инъекций после установления диагноза. Это позволит убедить пациентов в том, что инъекции инсулина с использованием современных тонких игл менее инвазивны и болезненны, чем те, которые применяются для вакцинации.

### *Показания для назначения инсулина при СД 2 типа*

При неудовлетворительных показателях гликемического контроля в первую очередь рассматривается возможность назначения инсулина. Раннее выявление таких пациентов возможно при регулярном мониторинге уровня $HbA_{1c}$. У достаточно широкого круга больных существуют ограничения в отношении повышения дозы ПССП, противопоказания к определенным или к большинству ПССП. К таким пациентам в первую очередь относятся:

• с осложнениями на фоне ПССП;

• получающие сопутствующую терапию препаратами, обладающими схожими с ПССП побочными эффектами;

• с почечной и печеночной недостаточностью.

Кроме того, инсулинотерапию назначают пациентам, стремящимся к большей свободе от ограничений режима и желающим одновременно добиться наилучших показателей углеводного обмена.

Хорошо продуманный режим инсулинотерапии устраняет пищевые ограничения, присущие многим пероральным препаратам.

Кратковременные курсы инсулинотерапии необходимо назначать пациентам с СД 2 типа при возникновении сопутствующих заболеваний, беременности, инфаркте миокарда и терапии кортикостероидами. В таких ситуациях уровень гликемии является более точным индикатором гликемического контроля, чем показатель $HbA_{1c}$, и должен контролироваться ежедневно с целью подбора адекватной дозы инсулина.

### *При каком уровне $HbA_{1c}$ можно переходить на инсулинотерапию?*

Результаты северо-американского исследования с участием 8 тыс. пациентов с СД 2 типа позволяют предположить, что с помощью инсулинотерапии особенно эффективно снижается $HbA_{1c}$, если его уровень превышает 10% (в норме $HbA_{1c}$ = 4,5-6%). Однако ждать, пока контроль гликемии станет настолько плохим, было бы неправильно. Международные руководства рекомендуют клиницистам проводить пересмотр терапии и решать вопрос о назначении инсулина (возможно в комбинации с ПССП), если у пациента уровень $HbA_{1c}$ постоянно превышает 7%.

### *Возможно ли переводить пациента с диеты сразу на инсулинотерапию без предварительного назначения ПССП?*

В некоторых случаях у больных с неэффективным метаболическим контролем с помощью диеты в сочетании с изменениями образа жизни можно начинать инсулинотерапию, минуя назначение ПССП. Такой вариант терапии рассматривается у пациентов с дефицитом массы тела, с выявленными антителами к глютаматдекарбоксилазе, свидетельствующими о вероятности диабета LADA (латентного аутоиммунного диабета взрослых), а также у пациентов со стероидным диабетом. Некоторые врачи, с учетом клинического опыта, предпочитают сразу переводить на инсулинотерапию больных с выраженной гипергликемией. В настоящее время продолжаются исследования по оценке эффективности подобной стратегии для замедления прогрессирования заболевания (рис. 2).

### *Комбинированная терапия – первый этап при неэффективности пероральной терапии*

В многочисленных исследованиях установлено, что при снижении эффективности терапии ПССП первым шагом может быть добавление одной инъекции инсулина к существующему режиму ПССП: такая стратегия обеспечивает более эффективный контроль гликемии в сравнении с переводом на монотерапию инсулином. Это преимущество было выявлено как у пациентов с ожирением, так и с отсутствием избытка массы тела. Кроме того, подтверждено, что назначение инсулина приводит к улучшению липидного профиля у пациентов с гипергликемией, находящихся на терапии ПССП. Необходимо отметить, что комбинированная терапия меньше влияет на динамику массы тела и реже вызывает гипогликемии в сравнении с монотерапией инсулином.

Снижение риска развития ожирения при комбинированной терапии обусловлено меньшей общей дозой инсулина по сравнению с монотерапией инсулином. В Гонконге проведено исследование с участием 53 пациентов с неэффективной пероральной терапией, которые были разделены на группы, одна из которых продолжила прием ПССП с добавлением одной инъекции инсулина перед сном, другая была переведена на инсулинотерапию в режиме двух инъекций. В результате у пациентов обеих групп отмечено эквивалентное улучшение долговременного гликемического контроля, но увеличение массы тела и доза инсулина оказались достоверно ниже в первой группе, получавшей комбинированную терапию. В финском исследовании, проводившемся в течение 3 месяцев, участвовали 153 пациента с СД 2 типа, которые были разделены на пять групп, получающих различные варианты комбинированной терапии. В этом исследовании у всех больных, получавших инсулинотерапию, наблюдалось аналогичное улучшение гликемического

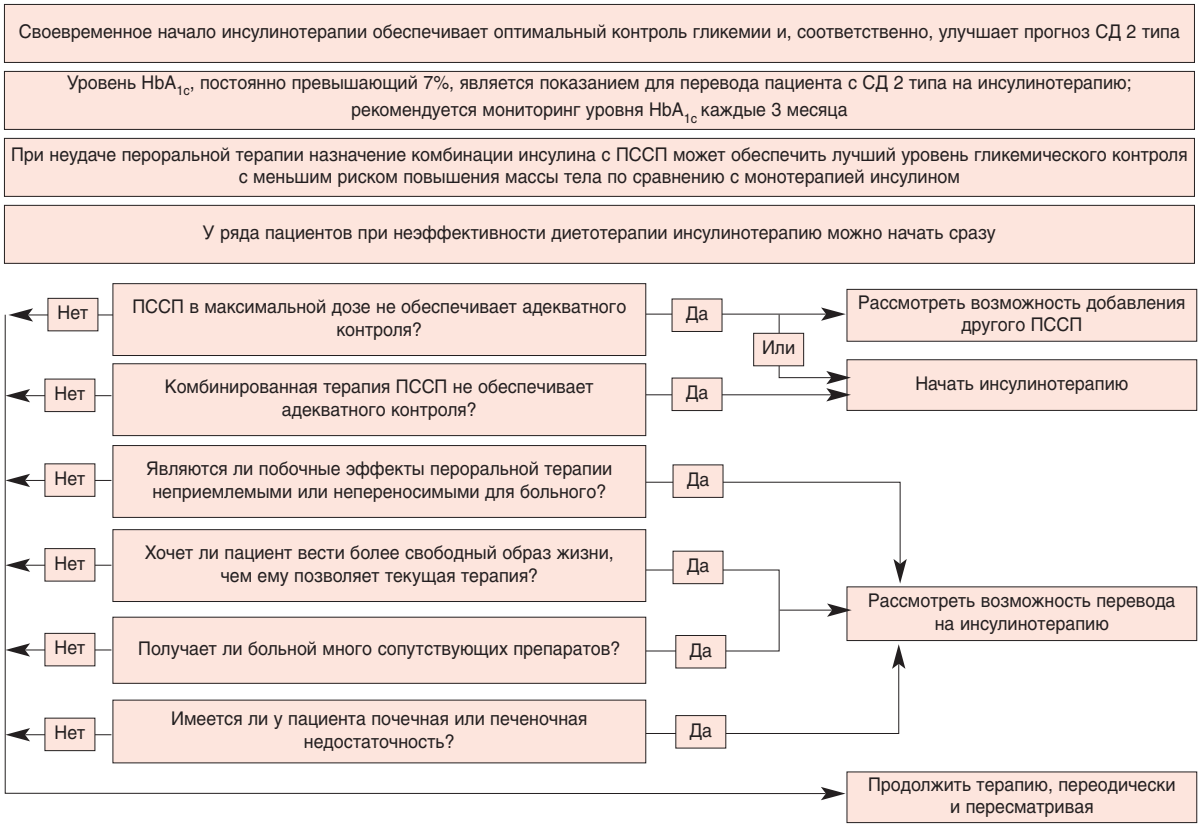



**Рис. 2. Рекомендации по своевременному назначению инсулинотерапии у больных СД 2 типа**

контроля. Увеличение массы тела оказалось минимальным в группе, получавшей комбинацию пероральной терапии и вечерней инъекции инсулина НПХ, в сравнении с пациентами, которым была назначена комбинированная терапия: утренняя инъекция инсулина НПХ или инсулинотерапия в режиме двух или трех инъекций в сутки.

Преимущество назначения инсулина средней продолжительности действия в вечернее время также доказано в американском исследовании пациентов с резистентностью к производным сульфонилмочевины. У пациентов, получавших комбинированную терапию с инъекцией инсулина вечером, выявлено меньшее число эпизодов гипогликемии в сравнении с теми, кто применял инъекцию инсулина утром. Недавно проведенное исследование FINFAT подтвердило особое преимущество метформина в предотвращении увеличения массы тела при назначении его в комбинации с инсулином. Данное исследование, в котором приняли участие 96 пациентов с СД 2 типа и плохим контролем при лечении максимальными дозами производных сульфонилмочевины, показало, что назначение инсулина средней продолжительности действия перед сном в комбинации с метформином 1 раз в день обеспечивает более выраженное снижение уровня $HbA_{1c}$, меньшее увеличение массы тела и меньшее число эпизодов гипогликемии в сравнении с комбинацией инсулина с глибуридом + метформин или инсулинотерапией в режиме двух инъекций в день.

Важно подчеркнуть, что практические аспекты инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа отличаются от таковых у пациентов с СД 1 типа. Начало инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа не означает необходимости дополнительных приемов пищи и подсчета хлебных единиц, как это рекомендуется при СД 1 типа. Однако ограничение калорийности потребляемой пищи очень важно для всех больных с избыточной массой тела. Пациенты с выраженной глюкозурией должны помнить об исключительной важности диетических ограничений и соблюдении режима физических нагрузок при переводе на инсулинотерапию. Несоблюдение строгих диетических ограничений и режима физических нагрузок может повысить риск увеличения массы тела в связи с прекращением потери калорий при снижении глюкозурии на фоне улучшения гликемического контроля. Беспокойство по поводу возможных гипогликемий заставляет некоторых пациентов дополнительно принимать пищу, избегать физических нагрузок, поэтому врачу необходимо разъяснять ситуацию и добиваться понимания пациентом всех аспектов назначенной терапии.

### *Как начинать инсулинотерапию при СД 2 типа?*

При начале инсулинотерапии важно соблюдать следующие рекомендации.

1. Проводимую пероральную терапию можно продолжить, добавив одну инъекцию инсулина в день.

2. Выбор инсулина зависит от уровня остаточной инсулиновой секреции, длительности диабета, массы тела и образа жизни конкретного пациента.

3. Очень важен самоконтроль гликемии.

Многие пациенты начало инсулинотерапии воспринимают как неудачу проводимой терапии, что вызывает у них сильное беспокойство. Очень важно, чтобы врач разъяснил больному преимущества инсулинотерапии вскоре после установления диагноза. Крайне важно, чтобы пациент понимал, что снижение функции поджелудочной

железы – естественное течение СД 2 типа. Следовательно, на определенном этапе течения СД 2 типа инсулинотерапия неизбежна. И когда максимальные дозы ПССП уже не обеспечивают достижения целевых значений гликемии, назначение инсулинотерапии откладывать нельзя. Она может улучшить гликемический контроль и, соответственно, долгосрочный прогноз диабета. Прием пероральных препаратов можно сохранить или выбрать монотерапию инсулином.

Большинство клиницистов полагают, что при начале инсулинотерапии необходимо продолжать терапию ПССП, которые в комбинации с инсулином предупреждают резкое падение уровня гликемии, что значительно снижает риск гипогликемии, а также ограничивает значительные колебания уровня глюкозы в крови в течение дня. Метформин имеет особые преимущества в плане ограничения увеличения массы тела на фоне инсулинотерапии. По мере стабилизации гликемического контроля при комбинированной терапии врач должен принять решение о необходимости продолжения пероральной терапии и обсудить это с пациентом. При переводе больного на терапию инсулином необходимо учитывать его индивидуальные особенности.

После того, как принято решение о начале инсулинотерапии, врач должен выбрать такую стратегию, которая обеспечит достижение максимально эффективных терапевтических целей. Фиксированных схем по титрации доз нет, на первоначальном этапе дозы инсулина должны титроваться, исходя из показателей гликемического контроля и индивидуальных особенностей пациента.

*Базальная инсулинотерапия в режиме одной или двух инъекций инсулина.* Существует несколько вариантов режимов терапии базальным инсулином. Инсулин НПХ (инсулин изофан) назначают в виде одной инъекции перед сном или двух или более в течение дня. Вечернюю инъекцию чаще всего комбинируют с пероральной терапией, терапию пролонгированным инсулином можно использовать в качестве монотерапии. У пациентов с ИМТ < 30 кг/м$^2$ инсулинотерапию можно начинать с 10 ЕД инсулина НПХ перед сном, не отменяя пероральную терапию. Такая стартовая доза достаточно удобна, так как, не вызывая большого риска развития гипогликемии, обеспечивает быстрое улучшение гликемического контроля у большинства пациентов. Больным с ИМТ > 30 кг/м$^2$ назначают готовые смеси инсулина. Комбинированная терапия ПССП в сочетании с инсулином НПХ 1 раз в день у большинства пациентов поддерживает целевые параметры гликемического контроля в течение 1-2 лет.

Разработки новых базальных препаратов инсулина завершились созданием инсулиновых аналогов пролонгированного действия инсулина детемир и инсулина гларгин, которые обеспечивают более физиологический и стабильный инсулиновый профиль, чем применяемые в настоящее время инсулины длительного действия.

Готовые смеси инсулина состоят из предварительно смешанных в фиксированной пропорции болюсного и базального инсулинов путем добавления буферной суспензии протаминированного инсулина в раствор инсулина того же вида. При начале инсулинотерапии готовые смеси инсулина назначают один или два раза в день как в сочетании с ПССП, так и в виде монотерапии. Терапия смешанными инсулинами, как правило, приводит к значительному улучшению контроля гликемии. Готовые смеси инсулина можно назначать пациентам, находящимся на ПССП, когда эта терапия становится неэффективной.

Некоторым больным готовые смеси инсулинов назначают непосредственно после диетотерапии. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м$^2$ добавление к проводимой пероральной терапии 10 ЕД готовой смеси инсулина 30/70 перед ужином оказывает хороший эффект. Титруют дозу обычно по 2-4 ЕД каждые 3-4 дня и даже чаще. Важно, что применение смешанных видов инсулина практически не меняет образа жизни пациента, кроме того, не требует частого мониторинга гликемии – достаточно контролировать уровень глюкозы крови 1 раз в день перед завтраком и периодически проводить дополнительный тест ночью.

Возможность ограничиться двумя инъекциями инсулина снижает инвазивность терапии по сравнению с интенсивным режимом, помогает больным преодолеть страх перед многочисленными инъекциями. Точность пропорции также важна для пациентов, которые испытывают затруднения при самостоятельном смешивании инсулинов. В настоящее время принято суточную дозу смешанных инсулинов делить поровну между утренней и вечерней инъекциями, однако некоторые пациенты достигают лучших показателей при назначении 2/3 суточной дозы перед завтраком и 1/3 – перед ужином.

Обычно через 10-15 лет после установления диагноза диабета возникает необходимость замены терапии готовыми смесями инсулина на более интенсивные режимы инсулинотерапии. Решение об этом принимают врач и пациент в ходе совместного обсуждения.

*Болюсная инсулинотерапия в режиме трех инъекций в день.* Некоторым пациентам с частично сохраненной базальной секрецией инсулина болюсные инъекции инсулина 3 раза в день могут обеспечить удовлетворительный контроль гликемии в течение 24 часов. Такой режим не покрывает потребности в базальной секреции инсулина, поэтому необходим регулярный мониторинг гликемии для выявления пациентов, у которых сниженный уровень эндогенной секреции базального инсулина не позволяет продолжать болюсную инсулинотерапию. Для некоторых больных режим трех прандиальных инъекций инсулина в день является переходным этапом к более интенсивным ее вариантам, назначаемым при выраженном дефиците инсулиновой секреции.

*Базис-болюсная инсулинотерапия.* Значительное снижение эндогенной секреции базального инсулина приводит к необходимости назначения комбинации болюсного и базального инсулинов (интенсивной инсулинотерапии). Такой режим назначают в случаях, когда остальные варианты терапии неэффективны. Однако вопрос, когда назначать интенсивную терапию, остается спорным: некоторые врачи предпочитают рассматривать возможность ее назначения уже на ранних стадиях заболевания.

Таким образом, цель назначения инсулина у больных СД 2 типа – избежать симптомов, связанных с гипергликемией и поздних осложнений заболевания. Применение инсулина при СД 2 типа позволяет значительно улучшить качество жизни больных.

*З.Ф. Веселовская, д.м.н., профессор, Киевской городской центр сосудисто-эндокринных заболеваний органа зрения*

# Осложнения сахарного диабета со стороны органа зрения

Мировая статистика последних лет свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости сахарным диабетом (СД) среди населения нашей планеты. В связи с этим диабетическая ретинопатия (ДР), основное осложнение СД со стороны органа зрения, занимает лидирующее место среди известных причин слабовидения и слепоты, а число случаев утраты зрения в результате этого осложнения сохраняет устойчивую тенденцию к постоянному росту. Распространенность ДР определяет особое место среди известных медико-социальных проблем. По оценкам экспертов, ежегодно в мире примерно у 40 тыс. пациентов с СД появляются симптомы ДР.

Диабетическая ретинопатия, высокоспецифичное поражение сосудов сетчатки, в равной степени характерно и для инсулинзависимого, и инсулиннезависимого сахарного диабета. По мнению разных авторов, поражение сетчатки в разные сроки от начала заболевания развивается практически у 70-90% больных СД, причем среди пациентов с инсулинзависимым СД (ИЗСД) уже через 5-7 лет после постановки диагноза СД в 10% случаев появляются клинические признаки ДР, через 6-10 лет их число возрастает до 68%, через 20 – до 78%, через 30 лет 90% больных имеют различные по степени выраженности глазные осложнения. Частота встречаемости ДР и степень ее прогрессирования среди пациентов с инсулиннезависимым СД (ИНЗСД) выглядят несколько иначе, что, прежде всего, объясняется более поздним или несвоевременным выявлением СД, в результате чего практически через 5 лет после постановки диагноза признаки ДР обнаруживают не в 10% случаев, как при инсулинзависимом СД, а в 28%. Прослеживая динамику роста заболеваемости ДР, можно отметить, что при ИНЗСД она отличается меньшей склонностью к прогрессированию, вследствии чего ДР у больных с 30-летним стажем ИНЗСД выявляется примерно в 38% случаев, при ИЗСД – в 90%. Следует подчеркнуть, что слепота у больных диабетической ретинопатией развивается в 25 раз чаще, чем в общей популяции.

Патогенетические механизмы развития ДР достаточно разнообразны и до сих пор окончательно не изучены. Однако установлено, что в ее основе лежит микроангиопатия, как проявление генерализованного патологического процесса, развивающегося на уровне микрососудистой системы организма. Принято считать, что длительно неконтролируемый повышенный уровень глюкозы крови со значительными суточными перепадами является первопричиной таких сосудистых нарушений и ДР. В результате этого в первую очередь страдают клетки эндотелия и перициты сосудистой стенки, поскольку в них транспорт глюкозы осуществляется без участия инсулина. Связанные с гипергликемией морфофункциональные нарушения в перицитах способствуют атонии капилляров и развитию микроаневризм. Морфофункциональные и дегенеративные изменения эндотелиальных клеток приводят к образованию зон ограниченной капиллярной перфузии с последующей выработкой вазопролиферативного фактора, инициирующего активную пролиферацию патологических эндотелиальных клеток с утолщенной базальной мембраной, и так называемой неоваскуляризации. Все эти процессы инициируют развитие ишемии в ткани сетчатки, которая формируется в зонах капиллярной окклюзии при прогрессировании микроангиопатии, способствует развитию тежелых проявлений сосудистой декомпенсации сетчатки – отеку макулярной области и ДР.

Основой профилактики развития осложнений СД является компенсация углеводного обмена при постоянном контроле и коррекции АД и состояния функции почек. Принято считать, что уровень гликозилированного гемоглобина, как показателя компенсации СД, не должен превышать 7%.

Изучая классификацию ДР, можно сказать, что накопление сведений о клинике ДР происходило постепенно и еще в 1875 г. Leber предложил термин «ретинопатия» вместо ранее существовавшего «ретинит». Первые клинические описания диабетической ретинопатии представил Laeger в 1885 г.: наличие отека, пятен крови и мелких желтых очагов неправильной формы в ткани сетчатки. McKenzie в 1887-1889 гг. не только дал достаточно детальную характеристику ДР, но и отметил сходство изменений глазного дна при СД с изменениями в сетчатке при патологии почек. Он указал на специфичные для ДР признаки: сосудистые аневризмы и характерный геморрагический синдром. Практически в это же время W. Manz (1888) описал образование содержащих сосуды мембран, которые покрывали диск зрительного нерва и сетчатку, назвав их пролиферирующим ретинитом (Retinitis proliferans), а E. Nettleship – изменения вен при ДР, пролиферативную ретинопатию, неоваскулярную глаукому. Можно считать, что основы первых классификаций ДР были заложены в конце XIX века (Hirshberg, 1890).

В дальнейшем было предложено большое количество классификационных схем, отражавших уровень развития представлений о патогенезе диабетической ретинопатии, ее диагностике и лечении в соответствующие периоды времени. Одна из первых классификаций, адаптированных к лазерному лечению, опубликована H.C. Zweng и соавт. (1977). Авторы исходили из того, что существуют две независимые формы ДР: непролиферативная, характерная

для пациентов пожилого возраста, и пролиферативная – для больных более молодого возраста. Затем F.L. Esperance и M. Davis (1977), М.Л. Краснов и М.Г. Марголис (1966), А.С. Ефимов (1973), Л.А. Кацнельсон (1979), В.П. Ивериели и Э.А.Чкония (1980), Л.Т. Кашинцева (1980), Л.Н. Ильков (1981), Л.И. Балашевич и Г.И. Авербах (1980), E. Kohner и M. Porta (1990), В.Ф. Экгардту (2001) представили свои варианты классификаций ДР. В литературе известна классификация ETDRS (1991, 2000), как результат независимых исследований по анализу диабетических осложнений со стороны органа зрения в виде оценки риска развития ДР и показаний для лазерной коагуляции сетчатки.

К сожалению, в Украине и сегодня не принята единая классификация ДР. Это связано с тем, что классификации изменений глазного дна у больных СД при постановке диагноза и при оказании различных видов специализированной медицинской помощи требуют разного уровня детализации или обобщения, которые учитывали бы и алгоритмы лечения той или иной стадии ДР.

В мировой практике наибольшее распространение получили классификации E. Kohner и M. Porta (1990) и ETDRS (1991, 2000).

Согласно классификации E. Kohner и M. Porta (1990) выделяют три стадии ДР:

• непролиферативную (микроаневризмы, редкие пятнистые геморрагии, твердые экссудаты, один-два мягких экссудата в сетчатке);

• препролиферативную (умеренную: изменение калибра и конфигурации вен, четкообразность, извитость, удвоение вен; средней тяжести: интраретинальные кровоизлияния в виде пятен, наличие твердых экссудатов (желтые, белые точки) по ходу крупных сосудов и в центральных отделах сетчатки, участки ишемии сетчатки в виде белых ватообразных очагов);

• пролиферативную (пролиферативная диабетическая ретинопатия, включающая новообразованные сосуды на диске зрительного нерва (ДЗН) в ткани сетчатой оболочки и в стекловидном теле, фиброз сетчатой оболочки, ретиновитреальные тракции).

Согласно этой классификации выделяют.

I. Фоновую ДР (изменения на глазном дне отсутствуют)

II. Непролиферативную диабетическую ретинопатию (НПДР):

• начальную;
• умеренную;
• среднетяжелую;
• тяжелую (препролиферативную).

III. Пролиферативную диабетическую ретинопатию (ПДР):

• начальную;
• умеренную;
• тяжелую (высокого риска А и В);
• далеко зашедшую;
• исход.

Отдельно в классификации ETDRS выделено поражение центральной области сетчатки, или диабетическая макулопатия, и диабетический отек макулярной области (ДОМО):

• фокальный экссудативный макулярный отек;
• диффузный клинически значимый макулярный отек;
• ишемическая макулопатия;
• смешанные формы.

Это связано с тем, что появление ДОМО даже при отсутствии других клинических проявлений ДР само по себе представляет реальную угрозу для зрения при несвоевременном лечении больного СД.

Методы обследования больного СД включают: визометрию (проверку остроты зрения), переднюю и заднюю биомикроскопию глаза, периметрию поля зрения, кампиметрию (определение центрального поля зрения), тонометрию, гониоскопию (для определения неоваскуляризации в углу передней камеры), УЗИ глаза, оптическую когерентную томографию сетчатки (ОКТ), допплерографию сосудов глаза, фоторегистрацию глазного дна, флюоресцентную ангиографию (ФАГ).

В последнее время очень важным показателем гипоксии сетчатки и признаков отека макулярной области является толщина макулярной зоны (по данным ОКТ). Этот метод позволяет выявить доклинические проявления ДОМО. Раннее назначение соответствующей терапии способствует нормализации состояния глазного дна и является надежной профилактикой развития и прогрессирования ДР. Кроме того, этот высокоинформативный метод позволяет проводить на высоком уровне мониторинг состояния глазного дна и качества лечения. Сегодня этот метод считается неинвазивной альтернативой методу флюоресцентной ангиографии.

Для сохранения зрительных функций пациенту с сахарным диабетом необходимо постоянно наблюдаться у офтальмолога специализированного центра, который занимается данной проблемой. Только он может адекватно и грамотно определить показания к лечению (медикаментозному, лазерному или микрохирургическому). Следует учитывать, что любую терапию необходимо проводить при условии компенсации СД.

В Киевском городском центре сосудисто-эндокринных заболеваний органа зрения разработаны показания для направления пациентов с СД для консультации в специализированный центр.

1. Необходимость проведения специального офтальмологического обследования (ОКТ макулярной области и зрительного нерва, ФАГ, УЗИ).

2. Подозрение на отслойку сетчатки, отек макулярной области, повышение ВГД, свежее внутриглазное кровоизлияние (в порядке скорой помощи).

3. Наличие отека макулы, видимое офтальмоскопически.

4. Снижение остроты зрения при отсутствии офтальмоскопически видимых причин.

5. Рубеоз радужки, обнаружение НВ в УПК при гониоскопии, появление гифемы.

6. Повышение ВГД.

Регулярно наблюдаться у офтальмолога должны следующие пациенты:

• имеющие высокий уровень гликемии ($HbA_{1c}$ выше 10%), протеинурии – не реже одного раза в 6 месяцев даже при отсутствии изменений на глазном дне при первичном осмотре;

• при переводе на инсулинотерапию, так как в этом случае возможны перепады гликемии, что неблагоприятно сказывается на тканях и сосудистой системе глаза;

• при неожиданном снижении остроты зрения или появлении у больных сахарным диабетом каких-либо жалоб со стороны органа зрения, обследование должно быть проведено в порядке скорой помощи, независимо от планового осмотра офтальмологом.

Рис. 1. Контрастирование сосудов глазного дна при ФАГ

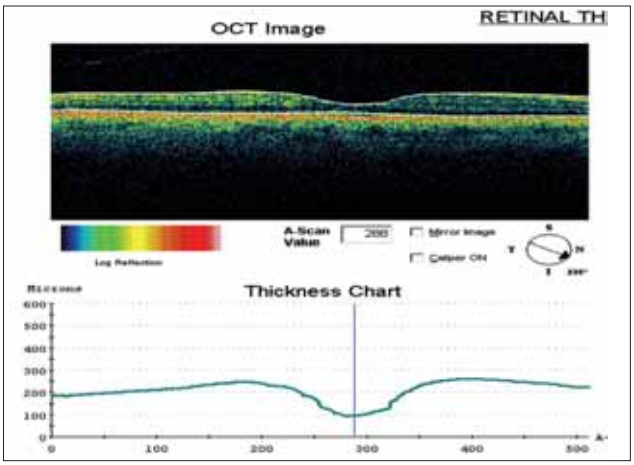



Рис. 2. Результаты компьютерной когерентной томографии сетчатки

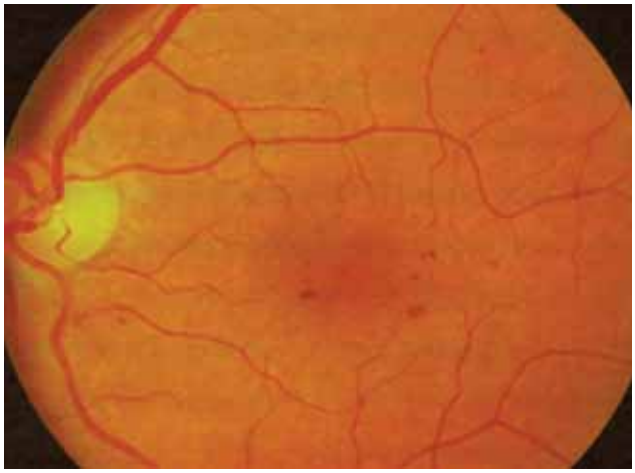


Рис. 3. Глазное дно при умеренной НПДР (ETDRS)

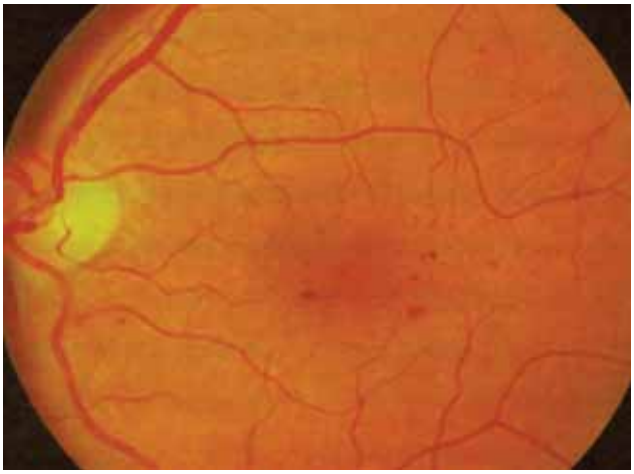


Рис. 4. Глазное дно при тяжелой ПДР (ETDRS)

Современные подходы к терапии ДР заключаются в строго по показаниям назначении медикаментозного, лазерного или микрохирургического лечения. Сегодня мы располагаем очень высокими технологиями, уникальной диагностической и микрохирургической аппаратурой, специалисты высокого уровня оказывают медицинскую помощь больным с диабетическими осложнениями со стороны органа зрения по современным мировым стандартам. Для достижения желаемого результата очень важно своевременно применить тот или иной подход, кроме того, при лечении ДР, как и других осложнений СД, исключительно важно достижение компенсации СД. Следует также помнить о таких постоянных факторах риска, как сопутствующие СД артериальная гипертензия и нефропатия.

Существует несколько основных направлений в лечении ДР.

1. Лазерное лечение на стадиях непролиферативной и начальной пролиферативной ДР, при диабетической макулопатии (парамакулярный барраж, макулярная решетка, фокальная и панретинальная лазерокоагуляция сетчатки).

2. Хирургическое лечение на стадиях ПДР, при тракционной отслойке макулярной области и рецидивирующем гемофтальме (эндовитреальное введение триамцинолона, закрытая витрэктомия с эндолазерокоагуляцией, с тампонадой газом и силиконом после удаления витреоретинального фиброза ретинальных мембран).

3. Комбинированное микрохирургическое лечение вторичной декомпенсированной неоваскулярной глаукомы.

4. Медикаментозная терапия (основная, фоновая).

Медикаментозная ДР остается достаточно эффективным методом лечения, и на нее в последние годы, несмотря на широкую распространенность ЛК и микрохирургии, специалисты все больше и больше обращают внимание. В медикаментозной терапии ДР широко используют ангиопротекторы, метаболиты, антиоксиданты, иммуномодуляторы, нейроретинопротекторы. Арсенал препаратов широк. Мы отрицательно относимся к назначению трентала, который практически у всех пациентов вызывает геморрагические внутриглазные осложнения, с осторожностью назначаем вазопростан, который у пациентов с ПДР и ДОМО может спровоцировать прогрессирование глазной патологии и усиление оттока МО. В нашей клинике все пациенты с СД обязательно получают медикаментозную терапию и как самостоятельное лечение, и в качестве фонового лечения при проведении ЛК или микрохирургического лечения. Такой подход значительно повышает эффективность лечения и удлиняет сроки стабилизации патологического процесса.

## Литература

1. Балашевич Л.И. и соавт. Глазные проявления сахарного диабета. С-Пб. – 2004. – 382 с.

2. Barrie P. Progress in diabetic maculopathy // Br J Ophthalmol. – 1999. – Vol. 43. – №1. – P. 3-8.

3. Inoue M., Asumi A., Kajiura-Tsukahara Y., Yamamoto M. Ocular ischemic syndrome in diabetic patients // Jpn J Ophthalmol. – 1999. – Vol. 43. – №1. – P. 31-35.

4. Kohner E.M. Diabetic retinopathy // Brit Med Bull. – 1978. – Vol. 5. – №1. – P. 148-173.

# Обновленные рекомендации по вторичной профилактике заболеваний, связанных с атеросклерозом

В свете последних исследований, поддерживающих активное лечение, направленное на снижение риска у пациентов с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС), в мае этого года Американская ассоциация сердца и Американский кардиологический колледж опубликовали обновленное руководство по вторичной профилактике заболеваний, связанных с атеросклерозом *(Circulation. May 16, 2006; 113: 2363-2372).*

Обновленные рекомендации включают снижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), который не должен превышать100 мг/дл для всех больных ИБС и с другими клиническими формами атеросклероза. Более того, эксперты считают, что целесообразно проводить лечение до снижения уровня липидов < 70 мг/дл. Авторы рекомендаций акцентируют внимание на важности постепенного титрования доз липидснижающих препаратов (с учетом индивидуального ответа пациента) для минимизации побочных эффектов и стоимости терапии.

Данное руководство не изменяет положения, принятого Adult Treatment Panel III (2004) для больных сахарным диабетом без ИБС или имеющих множественные факторы риска и уровень 10-летнего риска ИБС > 20%. Для таких пациентов высокого риска целевой уровень ЛПНП остается < 100 мг/дл. Согласно обновленным рекомендациям у больных сахарным диабетом уровень гликозилированного гемоглобина не должен превышать 7%.

По мнению экспертов, физическая активность больных должна составлять 30-60 мин ежедневно (минимум 5 дней в неделю) и желательны 2 раза в неделю физические тренировки; индекс массы тела – находиться в пределах 18,5-24,9 кг/м$^2$, окружность талии для мужчин должна составлять < 101,6 см, для женщин – < 88,9 см.

Другие рекомендации включают:

• полностью прекратить курение и избегать воздействия табачного дыма на работе и дома;

• поддерживать артериальное давление на уровне < 140/90 мм рт. ст. или < 130/80 мм рт. ст., если пациент болен сахарным диабетом или имеет хронические заболевания почек;

• при уровне триглицеридов 200 мг/дл и более холестерин ЛПВП не должен быть < 130 мг/дл, целесообразно стремиться к показателю < 100 мг/дл;

• снижение дозы аспирина до 75-162 мг/сут (в предыдущих руководствах – 75-325 мг в день) и принимать его неопределенно долго при отсутствии противопоказаний.

Новое в рекомендациях – добавление клопидогреля к аспирину после перенесенного острого коронарного синдрома; подтверждение эффективности блокаторов альдостерона при нарушенной систолической функции левого желудочка; применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов низкого риска в качестве возможного дополнительного вмешательства; необходимость вакцинальной профилактики гриппа среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Эксперты подчеркивают, что данные рекомендации касаются исключительно больных с установленными атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями (коронарными, церебральными, периферическими и т. д.), а не пациентов с факторами риска этих поражений.

*Полный текст рекомендаций доступен на сайтах www.americanheart.org и www.acc.org.*

•дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест•

# Дегенеративные изменения сетчатки – фактор риска инсульта

Возрастные дегенеративные изменения сетчатки весьма распространены среди лиц старше 40 лет. Клиническая ценность таких изменений, как предиктора сердечно-сосудистых заболеваний, остается предметом дискуссии и клинических исследований. Американские и австралийские ученые провели фотографическое исследование сетчатки у 10 405 добровольцев в возрасте 49-73 лет, не имевших инсульта или коронарной болезни сердца в анамнезе. Всего у 508 участников при первичном исследовании были обнаружены дегенеративные изменения сетчатки. За когортой наблюдали в течение 10 лет, чтобы определить, влияют ли изменения сетчатки на вероятность развития инсульта. Всего у 241 пациента за время наблюдения развился инсульт. Было выявлено, что у лиц, имевших дегенеративные изменения сетчатки при первичном обследовании, заболеваемость инсультом в течение последующих 10 лет была почти в 2 раза выше (4,08 против 2,14%). С поправками на пол, возраст и центр проведения исследования отношение рисков составило [ОР] 1,87 (95% ДИ 1,21-2,88). После многочисленных поправок на такие традиционные факторы риска инсульта, как величина систолического давления, диабет, курение, медикаментозное лечение по поводу гипертонической болезни, связь между дегенеративными изменениями сетчатки и последующим инсультом сохранялась на том же уровне: ОР 1,85 (95% ДИ 1,21-2,87).

Авторы исследования считают, что необходимо проведение дальнейших исследований, с помощью которых можно было бы определить значение изучения сетчатки в прогнозе и профилактике первичного инсульта.

*http://www.medmir.com*
*http://www.annals.org*

*А.В. Фонякин, д.м.н., Л.А. Гераскина, к.м.н., Е.С. Трунова,*
*Научно-исследовательский институт неврологии РАМН, г. Москва*

# Кардиологические аспекты ранней постинсультной реабилитации

Нейрореабилитация в настоящее время рассматривается как одно из приоритетных направлений клинической медицины. Это связано с открытиями фундаментальных основ пластических процессов в моторной коре головного мозга при ее повреждениях [1]. Согласно современным представлениям в основе как истинного восстановления, так и компенсации нарушенных функций при повреждениях головного мозга лежат механизмы нейропластичности, подразумевающие способность различных отделов центральной нервной системы к реорганизации за счет, прежде всего, структурных изменений в веществе мозга.

Повышение эффективности и дальнейшее совершенствование системы нейрореабилитации являются актуальными задачами ангионеврологии. Положительный эффект в лечении больных инсультом может быть достигнут только при наличии в специализированном сосудистом отделении реабилитационной службы [2]. Ранняя реабилитация, осуществляемая в остром периоде инсульта (в первые 3-4 недели от момента развития), обязана создать базу, позволяющую на следующих стадиях лечения достичь наилучшего результата [3]. Опыт показывает, что скорость восстановления максимальна в ранний постинсультный период, что объясняется началом функционирования нейронов, обратимо поврежденных при первичном поражении [4]. Возобновление функции нервных клеток при этом происходит за счет улучшения их кровоснабжения, восстановления метаболизма и прекращения отека мозга. Периинфарктная зона, или область «критической» перфузии, характеризуется локальной исчерпанностью резерва ауторегуляции и повышенной чувствительностью нейронов к любому дальнейшему падению перфузионного давления, вызванному снижением системного артериального давления (АД). Развитие некроза в зоне ишемической полутени можно предотвратить с помощью улучшения перфузии мозга в острой фазе инсульта. Решение этой задачи заключается, в том числе, в достижении стабильности центральной гемодинамики и предотвращении нежелательных резких колебаний АД.

Известно, что острый период инсульта протекает на фоне разнообразных кардиальных нарушений, объединенных понятием «цереброкардиальный синдром». Острая стадия ишемического инсульта сопровождается функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, определяющими высокую вероятность возникновения патологических изменений в сердце [5, 6]. Сдвиги в работе гуморальных систем при острой ишемии мозга способствуют изменениям адренергического аппарата и усилению перекисного окисления липидов мембран кардиомиоцитов. Это вызывает уменьшение плотности и аффинности бета-адренергических рецепторов кардиомиоцитов, увеличение количества катехоламинов в миокарде, что приводит к морфофункциональным нарушениям мембран клеток с развитием разнообразных аритмий [7].

Одним из проявлений данного синдрома служат кардиальные аритмии, обнаруживающиеся у большинства (70-75%) больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения [7, 8, 9]. В острой стадии ишемического инсульта описаны также неврогенные депрессии сегмента ST, ухудшающие в дальнейшем течение постинсультного периода [10]. В ряде исследований убедительно продемонстрированы корреляции между локализацией поражения головного мозга и кардиальными нарушениями [11].

Нарушения сердечного ритма заслуживают особого интереса в связи с тем, что при инсульте в условиях нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока они могут негативно влиять на репаративные процессы в зоне церебральной ишемии. Даже умеренное транзиторное кардиогенное падение АД может дополнительно ухудшать кровоснабжение периинфарктной области [12]. Выявлено, что частая наджелудочковая экстрасистолия может вызвать редукцию мозгового кровотока на 7%, желудочковая экстрасистолия – на 12%, а желудочковая пароксизмальная тахикардия – на 40-75% [13]. Продолжительные наджелудочковые пароксизмальные тахикардии приводят к значительной редукции ударного объема левого желудочка с последующим ухудшением церебральной гемодинамики [14,15]. Устойчивые эпизоды пароксизмальной фибрилляции предсердий сопровождаются снижением ударного индекса левого желудочка в среднем на 43% [16], церебрального кровотока – на 23% [13]. Нарушения ритма сердца могут лежать в основе патогенеза состоявшегося инсульта, сопутствовать имеющейся кардиальной патологии и быть транзиторными, исчезающими по окончании острой фазы инсульта [8,17].

Однако, вне зависимости от причин их появления, эпизоды аритмогенного снижения АД в условиях срыва ауторегуляции мозгового кровотока нередко ухудшают кровоснабжение мозга [18].

Кроме того, очаговое поражение головного мозга неблагоприятно влияет на автономную регуляцию сердца, ограничивая, по сути, процессы адаптации сердца. Исчезновение адекватной реакции частоты сердечных сокращений на физическую нагрузку, детренированность и, возможно, гипотрофия сердца (вследствие недельного и более нахождения в постели) создают неблагоприятный фон для проведения реабилитации, снизить толерантность к физическим нагрузкам и замедлить темпы восстановления [19].

Таким образом, взаимоотношения мозга и сердца в остром периоде инсульта, по существу, в периоде ранней реабилитации, достаточно сложны и многоплановы. С одной стороны, они определяются размером и локализацией очагового церебрального поражения, с другой – состоянием сердца. Постараемся отобразить различные грани кардиоцеребральных взаимосвязей в динамике раннего постинсультного периода.

Мы обследовали 88 больных с ишемическим инсультом, поступивших в клинику не позднее 72 часов от момента развития неврологической симптоматики и имевших устойчивый синусовый ритм. Больных с постоянной формой мерцательной аритмии, искусственным водителем сердечного ритма, а также регулярно принимавших антиаритмические препараты, включая бета-адреноблокаторы, в исследование не включали. Возраст больных варьировал от 33 до 85 лет, в среднем 61,8 ± 11,0 лет, их них было 59 (67%) мужчин и 29 (33%) женщин. У 69 (78,4%) больных имелась АГ 1-3-й степени. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявлена у 24 (27,3%) пациентов и была представлена стабильной стенокардией напряжения (10 пациентов) и постинфарктным кардиосклерозом (14 пациентов). У 61 (69,3%) больного диагностирована хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I (27 пациентов) и II (34 пациента) стадий. Диагностика I стадии ХСН осуществлялась на основании выявления диастолической дисфункции левого желудочка с помощью эхокардиографии (тогда как клинические симптомы ХСН отсутствовали); II стадия характеризовалась нарушением гемодинамики в одном из кругов кровообращения (IIА стадия) или выраженными изменениями в обоих кругах кровообращения (IIБ стадия). Основными этиологическими факторами развития ХСН служили артериальная гипертензия (АГ) и ИБС.

В контрольную группу были включены 30 человек (13 мужчин и 17 женщин), не имевших клинических и инструментальных признаков церебральной и кардиальной патологии, возраст их колебался от 44 до 79 лет, в среднем 59,3 ± 9,2 года. По полу и возрасту контрольная группа была сопоставима с основной.

Всем больным выполнено рентгеновское компьютерное или магнитно-резонансное томографическое исследование головного мозга, при этом анализировали размер и локализацию ишемического очага, наличие других очаговых или диффузных изменений головного мозга. Неврологический дефицит оценивали по Скандинавской шкале, учитывающей состояние сознания, наличие и выраженность речевых нарушений, движений в конечностях, походку. При отсутствии нарушений максимальная оценка по данной шкале составляла 60, минимальная – 0 баллов, 41-60 баллов – соответствовало неврологическим нарушениям легкой степени, 21-40 баллов – средней степени тяжести и 0-20 баллов – тяжелой степени поражения.

Кардиологическое обследование, помимо клинического осмотра, включало проведение всем пациентам основной и контрольной групп стандартной 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ), трансторакальной эхокардиографии и 24-часового холтеровского мониторирования (ХМ) с трехканальной записью ЭКГ (отведения V4, Y, V6) и возможностью непрерывной регистрации сигнала. С помощью эхокардиографии анализировали фракцию выброса, ударный объем левого желудочка, минутный объем сердца и допплеровские характеристики трансмитрального потока крови. ХМ проводили дважды: в острейшем периоде инсульта (1-4-е сутки) и по окончании острого периода (21-22-е сутки). Подвергались анализу наджелудочковые аритмии, включая одиночные, парные и групповые суправентрикулярные экстрасистолы; эпизоды суправентрикулярной тахикардии, в том числе ускоренный наджелудочковый ритм, пароксизмальную тахикардию и мерцательную аритмию; желудочковые аритмии, эпизоды синоаурикулярной или атриовентрикулярной блокады 2-3-й степени (брадиаритмии) и периоды безболевой ишемии миокарда. В случае, если у больного количество над- или желудочковых экстрасистол в среднем не превышало 10 в час (по данным ХМ), то экстрасистолия считалась редкой, экстрасистолия свыше 10 в час расценивалась как частая. Во время всего периода наблюдения определяли максимальную, минимальную и среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС), циркадный индекс рассчитывали автоматически как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС. Кроме того, при анализе суточной записи ЭКГ исследовали вариабельность сердечного ритма (ВСР), представляющую собой колебания интервала между последовательными ударами сердца [20]. В настоящем исследовании оценку ВСР проводили методом спектрального анализа с изучением высокочастотных и низкочастотных колебаний, выраженных в мс$^2$. Считается, что основной составляющей высокочастотного компонента служит эфферентная вагусная активность, тогда как низкочастотный компонент является маркером баланса как симпатических, так и парасимпатических влияний [20]. Колебания высокочастотного и низкочастотного спектров отдельно анализировали в дневные (с 7.00 до 23.00) и ночные (с 23.00 до 7.00) часы.

Компьютерную статистическую обработку полученных результатов проводили на основе пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). При нормальном распределении признака результаты описаны в виде среднего значения ± стандартное отклонение

(M ± SD). При распределении признака, отличного от нормального, данные представлены как медиана значений и межквартильный интервал [Me (25%; 75%)]. Для проверки гипотезы о различии выборок (групп больных) использованы Mann-Whitney U-test, Wilcoxon matched pairs test, t-test. Статистически достоверными различия считали при $p < 0,05$.

### Нарушения ритма сердца в период ранней постинсультной реабилитации

У подавляющего большинства больных в острейшей фазе инсульта отмечена повышенная наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность, частая наджелудочковая экстрасистолия фиксировалась у 28 (31,2%) пациентов, пароксизмы мерцательной аритмии – у 24 (27,3%), частая желудочковая экстрасистолия – у 19 (21,6%) и брадиаритмии – у 10 (11,4%) больных, что превосходило показатели контрольной группы ($p < 0,05$). Больше чем у половины (63,6%) больных регистрировали парные и групповые наджелудочковые экстрасистолы, у 20 (22,7%) пациентов – парные желудочковые экстрасистолы. Эпизоды безболевой ишемии миокарда отмечались реже – у 5 (5,7%) пациентов. Доказательством в пользу острого цереброгенного воздействия на сердце служит то, что через три недели у тех же больных при отсутствии антиаритмического лечения перечисленные виды аритмий зафиксированы с меньшей частотой: частая суправентрикулярная экстрасистолия – у 18 (20,5%), пароксизмы мерцательной аритмии – у 15 (17,0%), частая желудочковая экстрасистолия – у 11 (12,5%), брадиаритмии – у 5 (5,7%) больных соответственно. В то же время безболевая ишемия миокарда выявлена приблизительно в том же числе наблюдений – у 3 (3,4%) пациентов. Лишь у единичных больных в острейшем периоде инсульта не зарегистрировано никаких нарушений ритма сердца: это были, как правило, молодые пациенты без кардиальной патологии. Приведенные данные подтверждают негативное влияние острого сосудистого церебрального поражения на состояние ритма и проводимости сердца. Это воздействие можно объяснить активизацией такого механизма формирования аритмий, как микро *re-entry* и преходящей дисфункцией синусового узла. Относительная редкость регистрации миокардиальных ишемических эпизодов в настоящем исследовании может быть обусловлена относительно небольшим числом пациентов, страдающих коронарной патологией.

Нами отмечена отчетливая связь между размером поражения мозга и кардиальными аритмиями. Так, в острейшем периоде инсульта одиночные и парные наджелудочковые аритмии, частые желудочковые экстрасистолии, а также синоаурикулярную блокаду 2-й степени чаще регистрировали у больных со средними и большими полушарными очагами по сравнению с пациентами, имеющими малые инфаркты мозга. Мы предполагаем, что в данном случае цереброгенное воздействие являлось ведущим, так как характер кардиальной патологии у всех больных был сходным. Более того, усиление желудочковых аритмий сохранялось к концу острого периода инсульта, что свидетельствовало в пользу стойкого цереброкардиального влияния при распространенном поражении мозга. Кроме того, при коронарной патологии данные аритмии приобретают качество маркера фатальных кардиальных нарушений, включая внезапную сердечную смерть, поэтому при наличии значительного мозгового поражения необходимо учитывать возможность наличия повышенной эктопической желудочковой активности на протяжении всего периода ранней постинсультной реабилитации.

Еще одним негативным результатом цереброгенного влияния является повышенная инцидентность брадиаритмий при локализации ишемического очага в вертебральнобазилярной системе (продолговатый мозг, мост). Эти аритмии, как правило, носят транзиторный характер и не обнаруживаются при повторном исследовании, однако способны за относительно короткое время ухудшить течение инсульта. Нами ранее был описан случай преходящего синдрома слабости синусового узла, развившегося в остром периоде инсульта, вследствие поражения в вертебральнобазилярной системе с формированием лакунарного инфаркта в варолиевом мосту и продолговатом мозге [21]. Через четыре дня от момента развития инсульта у больного на фоне стабильного состояния отмечено снижение уровня бодрствования вплоть до сомноленции, что свидетельствовало о прогрессирующем нарушении функций ствола мозга. Вместе с тем, при повторной компьютерной томографии головы и ЭКГ отрицательной динамики не выявлено. Уровень АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии (без бета-адреноблокаторов) поддерживался в пределах 160-180/80-100 мм рт. ст. И только при ХМ были зарегистрированы эпизоды синоаурикулярной блокады 2-й степени с периодами асистолии до 2,8 с. Выявление выраженных нарушений ритма сердца обусловило экстренное начало временной эндокардиальной электростимуляции желудочков, проводившейся с частотой 70 импульсов в мин. В последующие дни клиническое состояние больного улучшилось: восстановился уровень бодрствования, отмечался регресс неврологической симптоматики, расширился двигательный режим, АД оставалось стабильным – 150-170/80-90 мм рт. ст. При повторном ХМ нарушений проводимости не обнаружено, временная электрокардиостимуляция была прекращена, зонд-электрод удален. Дальнейшее восстановление протекало успешно, больной выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Однако не только выраженные синусовые паузы способны ухудшать течение раннего постинсультного периода. Безопасная на первый взгляд экстрасистолическая аритмия также может воздействовать на темп постинсультного восстановления вследствие своего отрицательного (хотя и не столь выраженного) влияния на церебральную гемодинамику. Невзирая на то, что при общей оценке всей группы пациентов в зависимости от количества и качества нарушений ритма сердца нами не получено различий в темпах неврологического восстановления, при дальнейшем углубленном анализе обнаружено негативное аритмогенное действие у определенных категорий больных.

В первую очередь мы сравнили пациентов с коронарной патологией и без нее. Корректность дальнейших сопоставлений определялась тем, что локализация и объем церебрального поражения, а также исходный неврологический дефицит в группах больных без ИБС и с ИБС были сходными: соответственно 46 (27; 54) и 45 (35; 55) баллов. При этом показатели глобальной сократимости левого желудочка не отличались между собой в обеих группах и с контрольными значениями. В контрольной группе ФВ левого желудочка = 66,1 ± 5,5%, УО левого желудочка = 79,9 ± 9,9 мл, а МОС = 5,4 ± 0,8 л/мин. Другими словами, стартовые позиции ранней реабилитации были одинаковыми.

Острейший период ишемического инсульта у больных без коронарной патологии не сопровождался значимым увеличением числа одиночных наджелудочковые и желудочковых экстрасистол и других аритмий по сравнению с контрольной группой. При наличии ИБС в острейшем периоде инсульта одиночные [142 (32; 619)] и групповые суправентрикулярные [2 (0; 5)] и одиночные желудочковые экстрасистолы [89,5 (9; 1 164)] регистрировали чаще, чем у больных без ИБС и в контрольной группе ($p < 0,05$). Суправентрикулярные тахикардии и пароксизмы мерцательной аритмии отмечены соответственно у 7 (38%) и 4 (22%) больных с ИБС, что превосходило контрольные показатели ($p < 0,05$). По окончании острого периода инсульта состояние пациентов заметно улучшилось, выраженность неврологического дефицита уменьшилась. У больных без ИБС функциональное улучшение, оцененное по Скандинавской шкале, составило 9,0 (4,0; 13,0) баллов, при повторном ХМ существенных изменений не выявлено. В группе с ИБС по окончании острого периода инсульта выраженность неврологического дефицита уменьшилась на 6,0 (3,0; 11,0) баллов, что несколько уступало динамике в сравниваемой группе ($p > 0,05$). При коронарной патологии повторное ХМ помогло обнаружить снижение одиночных суправентрикулярных экстрасистол и суправентрикулярной тахикардии, хотя количество одиночных, парных и, особенно, групповых суправентрикулярных экстрасистол превосходило значения в контрольной группе. Одиночная желудочковая экстрасистолия выявлялась реже, но она превышала значения у пациентов сравниваемой группы. За период наблюдения симптомы коронарной нестабильности, такие как ангинозные приступы и/или немая ишемия миокарда отмечались у 4 (16,7%) больных с коронарной патологией, что потребовало симптоматического назначения нитратов, по окончании острого периода инсульта – бета-адреноблокаторов.

Еще более ощутимо экстрасистолия проявляла свой «замедляющий» потенциал у пациентов с ХСН. Взяв за основу данную патологию и проанализировав полученные группы, нами обнаружена практически полная их сопоставимость за исключением того, что пациенты с ХСН были несколько старше, более длительно страдали АГ и чаще имели гипертрофию левого желудочка ($p < 0,05$). Церебральные характеристики ишемического поражения, степень неврологического дефицита и параметры систолической функции левого желудочка в обеих группах были сходными. Неврологический дефицит был средней тяжести, число баллов составило у больных без ХСН 49 (35; 56), а с ХСН – 44 (26; 53), $p > 0,05$.

Острейший период ишемического инсульта у больных без ХСН не сопровождался существенным количественным ростом различных аритмий, тогда как при ХСН одиночные [106 (24; 619)], парные [1,5 (0; 8)] и групповые [1 (0; 3)] наджелудочковые, а также желудочковые экстрасистолы [19 (2; 446)] регистрировались чаще, чем в сравниваемой группе больных и контрольной группе ($p < 0,05$). По завершении острого периода инсульта в группе без признаков ХСН существенных электрокардиографических изменений не произошло. У больных с ХСН наблюдалась небольшая положительная динамика: уменьшилось количество одиночных наджелудочковые экстрасистол. При этом количество одиночных, парных, групповых наджелудочковых и желудочковых экстрасистол по-прежнему превосходило значения сравниваемой и контрольной групп.

По окончании 21-х суток от развития инсульта состояние пациентов заметно улучшилось, у больных без ХСН функциональный дефицит уменьшился на 11 (4; 21) баллов и статистически значимо превысил аналогичные показатели пациентов с ХСН – 6 (3; 12) баллов ($p < 0,05$). В результате через три недели пациенты без ХСН восстановились лучше. Учитывая одинаковые характеристики поражения мозга, выявленный феномен, вероятно, можно объяснить стойким усилением суправентрикулярной и желудочковой эктопической активности в условиях тяжелых нарушений ауторегуляции мозгового кровотока, что даже при нормальной сократимости левого желудочка способно ухудшить церебральную перфузию и замедлить темпы неврологического восстановления.

Таким образом, в остром периоде ишемического инсульта большие полушарные инфаркты, поражение в вертебральнобазилярной системе, наличие коронарной патологии и ХСН ассоциируются с повышенной инцидентностью нарушений сердечного ритма, которые в условиях срыва ауторегуляции мозгового кровотока даже при базовой оптимальности центральной гемодинамики способны ухудшить церебральную перфузию и вмешаться в течение раннего реабилитационного периода.

### Автономная регуляция сердца в остром периоде ишемического инсульта

Привыкание сердца к нагрузке представляет собой один из центральных вопросов проблемы адаптации, так как способность этого органа увеличивать свою функцию нередко становится звеном, лимитирующим интенсивность и длительность приспособительных реакций всего организма [22]. Приспособительные реакции сердца можно подразделить на реакции срочного приспособления и на постепенно формирующиеся ответы долговременного приспособления. Для быстро возникающих срочных адаптационных реакций в организме имеются готовые механизмы. Так, при незначительных и умеренных нагрузках, которые обычно сопровождают течение раннего

реабилитационного постинсультного периода (ходьба, лечебная физкультура), необходимое увеличение минутного объема сердца обеспечивается за счет усиления изотропных регуляторных влияний на сердце, которые приводят к увеличению частоты сердцебиения и силы сокращения [22].

Состояние ритма сердца, формирующее основу быстрого приспособления в остром периоде инсульта, зависит от вегетативной регуляции, уровня физических нагрузок и сократимости миокарда. Поражение различных мозговых структур может по-разному отражаться на сердечном ритме в зависимости от преобладания симпатических или парасимпатических влияний. Ранее была обнаружена взаимосвязь нарушения ВСР с вовлечением в поражение правого полушария головного мозга и, особенно, правого островка, а также – с поражением корковых и подкорковых структур мозга, гипоталамуса и т. д. [23, 24].

В нашем исследовании острейший период инсульта характеризовался нарушением циркадного индекса (1,1 ± 0,1 против 1,3 ± 0,1 в контроле) и вагусного тонуса, умеренным дневным повышением парасимпатических и уменьшением симпатических воздействий. Эти данные согласуются с полученными ранее результатами, свидетельствующими об утрате циркадных ритмов ВСР у пациентов с инсультом [25]. Это может быть обусловлено острым очаговым церебральным поражением и связанным с ним нарушением плазменной концентрации различных гормонов: антидиуретического, катехоламинов и кортизола, а также уменьшением плотности бета-адренергических рецепторов кардиомиоцитов [26, 27].

Адаптация сердца к возросшим требованиям в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта протекала различно и зависела, прежде всего, от размера очагового поражения мозга. При наличии малых церебральных очагов увеличение нагрузок сопровождалось адекватным учащением ЧСС (макс. ЧСС = 108 против 112 в контроле) и нормализацией ВСР. При более обширном поражении мозга адаптация сердца проходила в условиях дефицита автономной регуляции в виде редукции симпатических и вагусных влияний, нарушений циркадного ритма ЧСС и парасимпатических модуляций в течение суток. Локализация очагового поражения мозга не в меньшей степени влияла на динамику автономного баланса. Так, при поражении мозга в каротидной сосудистой системе активизация больного сопровождалась физиологической реакцией ЧСС и ВСР. Локализация инфаркта мозга в вертебральнобазилярной системе кровоснабжения ассоциировалась с прогрессирующим дефицитом автономной регуляции в виде редукции симпатических и вагусных влияний и нарушениями циркадного индекса ЧСС (0,9 ± 0,1). Поэтому в периоде ранней постинсультной реабилитации при ишемическом поражении в вертебральнобазилярной системе необходимо учитывать вероятное прогрессирующее нарушение вегетативной регуляции сердца и осуществлять мероприятия по коррекции автономного надсегментарного дисбаланса.

Нельзя игнорировать самостоятельную роль кардиального статуса в процессе приспособления сердца на этапе ранней реабилитации. Так, при отсутствии кардиальной патологии (ИБС, ХСН) происходили адекватное увеличение максимальной ЧСС, нормализация суточного индекса высокочастотных колебаний на фоне стабильности мощности спектра низких частот и нормализация циркадного индекса и лишь незначительное снижение показателей ВСР высокочастотного (парасимпатического) спектра. Напротив, при наличии кардиальной патологии максимальная ЧСС, несмотря на возросшую физическую нагрузку, не увеличивалась, а мощность высокочастотных колебаний ВСР снижалась более выраженно. При этом ночные значения парасимпатического спектра становились существенно ниже контрольного уровня, также обращало на себя внимание падение мощности низкочастотного спектра. На основании этого можно утверждать о существовании дефицита комплекса симпатических и парасимпатических воздействий при хронической патологии сердца. Наличие кардиальных нарушений приводило в нашем исследовании к тому, что адаптация сердца протекала в условиях дефицита автономной регуляции в виде редукции симпатических и вагусных влияний, нарушений циркадного ритма ЧСС и парасимпатических модуляций в течение суток, поэтому, начиная со стационарного этапа постинсультной реабилитации, за больными с ИБС и ХСН требуется индивидуальный контроль. Необходимость назначения таким пациентам бета-адреноблокаторов должна учитывать особенности циркадных ритмов ЧСС и ВСР, а также реакции ЧСС на нагрузку.

## Заключение

Как было сказано выше, важнейшей задачей постинсультного периода является проведение реабилитационных мероприятий с целью максимального восстановления утраченных функций организма с учетом индивидуальных компенсаторных возможностей. Вполне очевидно, что не только объем и локализация поражения мозга при инсульте ответственны за исход заболевания. При прогнозировании темпов ранней реабилитации необходимо учитывать соматическое состояние больного до и после инсульта. Пожилой возраст, сахарный диабет, предшествующий инсульт, ХСН, нарушения ЭКГ, наряду с большим очагом поражения, дислокацией мозга, снижением уровня сознания, рассматриваются в качестве самостоятельных факторов плохого функционального исхода после инсульта [28]. Другими словами, бремя соматического и, в первую очередь, кардиологического анамнеза по влиянию на степень и темпы постинсультного восстановления может быть сопоставимо с тяжестью острого церебрального поражения.

Устранение модифицируемых кардиальных нарушений необходимо воспринимать в качестве одной из приоритетных задач ранней постинсультной реабилитации. Антиаритмическая терапия в первые недели после инсульта должна способствовать оптимизации центральной гемодинамики, хотя выбор конкретных препаратов представляет определенную сложность.

Необходимо учитывать, что противоаритмическое лечение может быть необходимо на короткий период времени, оно не должно существенно влиять на функцию синусового узла, ЧСС, АД, быть универсальным в отношении наджелудочковых и желудочковых аритмий. В такой ситуации в качестве средства выбора, на наш взгляд, можно рассматривать антиаритмические препараты Ic класса (пропафенон, аллапинин), оказывающие быстрый эффект при экстрасистолии, пароксизмальной фибрилляции предсердий и других видах аритмий. При необходимости долгосрочной терапии (пароксизмальная мерцательная аритмия, устойчивая желудочковая экстрасистолия) допустимо назначение антиаритмических препаратов III класса (амиодарон, соталол). Брадиаритмии, включая синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады 2-3-й степени, брадисистолическая форма постоянной фибрилляции предсердий, даже при отсутствии синкопальных состояний и длительных желудочковых пауз (более 3 с) должны служить показанием к имплантации искусственного водителя ритма. Нормализация ВСР является еще одним непременным условием адаптации сердца. Доказано, что лечение ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов к ангиотензину II способно улучшить ВСР [20]. Более того, позитивное влияние на прогноз постинсультного периода препаратов этих классов подтверждается данными доказательной медицины. Так, в больших крупномасштабных проспективных исследованиях продемонстрировано, что применение периндоприла (PROGRESS), кандесартана (ACCESS) и эпросартана (MOSES) у больных в остром и отдаленном постинсультном периодах способно снижать риск инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой и общей смертности.

Таким образом, больные в острой стадии ишемического инсульта нуждаются в тщательном кардиологическом обследовании. При условии адекватной терапевтической коррекции и соматической стабильности наличие хронической патологии сердца не должно искусственно ограничивать объем и темпы реабилитационных мероприятий. Более того, особый щадящий режим при компенсированных кардиальных нарушениях оборачивается, в конечном итоге, замедлением раннего постинсультного восстановления.

## Литература


1. Черникова Л.А. Нейрореабилитация: современное состояние и перспективы развития // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 22. – С. 1453-1456.
2. Moris A.D., Grosset D.G., Squire I.B. et al. The experiences of an acute stroke unit: implication for multicentre acute stroke trials. J Neurol Neurosurg Psych. 1993; 56: 352-355.
3. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Кирильченко Т.Д. и соавт. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта // Consilium medicum. – 2005. – № 8. – С. 692-696.
4. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и соавт. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. С-Пб., 1998.
5. Долгов А.М. Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте (ч. 1) // Вестник интенсивной терапии. – 1994. – № 2. – С. 10-14.
6. Долгов А.М. Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте (ч. 2) // Вестник интенсивной терапии. – 1995. – № 2. – С. 15-18.
7. Norris J.M., Froggatt G.M., Hachinski V.C. Cardiac arrhythmias in acute stroke. Stroke. 1978; 9: 392-396.
8. Come P.C., Riley M.F., Bivas N.K. Roles of echocardiography and arrhythmia monitoring in the evaluation of patients with suspected systemic embolism. Ann Neurol. 1983; 13: 527-531.
9. Britton M., de Faire U., Helmer C. et al. Arrhythmias in patients with acute cerebrovascular disease. Act. Med. Scand. 1979; 205: 425-428.
10. Chua H.C., Sen S., Cosgriff R.F. et al. Neurogenic ST depression in stroke. Clin Neurol Neurosurg. 1999; 101: 44-48.
11. Lane R.D., Wallace J.D., Petrovsky P.P. et al. Supraventricular tachycardia in patients with right hemispere strokes. Stroke. 1992; 23: 362-366.
12. McHenry L.C., Tool J.F., Miller H.S. Long-Term EKG Monitoring in patients with cerebrovascular insuffisienty. Stroke. 1976; 7: 264-269.
13. Corday E., Irving D.W. Effect of cardiac arrhythmias on the cerebral circulation. Am J Cardiol. 1960; 6: 803-807.
14. Пышкина Л.И., Корсунский С.Б., Термосесов С.А. и соавт. Мозговой кровоток при нарушениях ритма сердца // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Нейродиагностика (прил. к журналу) (спец. вып). – 2003. – С. 24-27.
15. Bartko D., Ducat A., Janco S. et al. The heart and the brain. Aspects of their interrelation. Vnitr Lec. 1996; 42: 482-489.
16. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. С-Пб, 1999.
17. Суслина З.А., Фонякин А.В., Петрова Е.А. и др. Значение холтеровского мониторирования ЭКГ у больных в остром периоде ишемического инсульта // Терапевтический архив. – 1997. – № 4. – С. 24-26.
18. Фонякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. С-Пб. – Инкарт. – 2005. – 226 с.
19. Perconen M.A., Franco F., Lane L.D. et al. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. J Appl Physiol. 2001: 91; 645-653.
20. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. – 1999. – № 11. – С. 53-78.
21. Кистенев Б.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Петрова Е.А. Преходящий синдром слабости синусового узла как проявление цереброкардиального синдрома в остром периоде инсульта // Неврологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 16-20.
22. Меерсон Ф.З. Адаптация сердца к большой физической нагрузке и сердечная недостаточность. – М.: Наука, 1975.
23. Korpelainen J.T., Sotaniemi K.A., Huikuri H. et al. Abnormal heart rate variability as a manifestation brain infarction. Stroke. 1996; 27: 2059-2063.
24. Tokgozoglu S.L., Batur M.K., Topcuoglu M.A. et al. Effect of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. Stroke. 1999; 30: 1307-1311.
25. Korpelainen J.T., Sotaniemi K.A., Huikuri H.V. et al. Circadian rhythm of heart rate variability is reversibly abolished in ischemic stroke. Stroke. 1997; 28: 2150-2154.
26. Myers M.G., Norris J.W., Hachinski V.C. et al. Plasma norepinephrine in stroke. Stroke. 1981; 12: 200-204.
27. Myers M.G., Norris J.W., Hachinski V.C. et al. Cardiac sequelae of acute stroke. Stroke. 1982; 13: 838-842.
28. Hier D.B., Edelstein G. Deriving clinical prediction rules from stroke outcome research. Stroke. 1991; 22: 1431-1436.

*Ю.М. Сіренко, д.м.н., професор, О.Л. Рековець, С.Ю. Савицький, Е.А. Павлюк, М.В. Лавринюк, Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска АМН України, м. Київ*

# Метаболічні ефекти телмісартану та фозиноприлу у пацієнтів із м'якою і помірною артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом

Артеріальна гіпертензія (АГ) часто асоціюється з такими факторами ризику серцево-судинних захворювань, як ожиріння, інсулінрезистентність, порушення метаболізму глюкози та дисліпідемія, що об'єднуються в термін «метаболічний синдром» (МС) [2, 3]. Деякі вчені вважають, що МС наявний у 10-25% населення індустріально розвинених країн [4]. Висококалорійна їжа, малоактивний спосіб життя на фоні спадкової схильності призводять до виникнення МС. Наявність МС сприяє збільшенню ризику серцево-судинної захворюваності та смертності в 2-4 рази, а ризик виникнення цукрового діабету (ЦД) 2 типу зростає в 5-9 разів [22]. У 10-літньому дослідженні Hoorn підтверджено, що МС у 2 рази підвищує ризик серцево-судинної смертності та захворюваності в європейській популяції.

За даними проспективних досліджень, постійне застосування антигіпертензивних препаратів, особливо деяких класів (неселективних) бета-адреноблокаторів, тіазидових діуретиків, може зумовити розвиток ЦД 2 типу [29]. Особливо схильні до цього захворювання пацієнти з початковими метаболічними порушеннями. Виникає небезпека, що зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень унаслідок антигіпертензивної терапії може підвищити ризик їх виникнення в результаті розвитку ЦД. Враховуючи це, однією з основних вимог до препаратів для лікування АГ є їх метаболічна нейтральність.

В результаті проведених досліджень із застосуванням препаратів, що блокують активність ренін-ангіотензинової системи (РАС) – інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА), – було виявлено не просто їх метаболічну нейтральність, а навіть здатність запобігати розвитку нових випадків ЦД або відстрочувати його. Виявлено деякі механізми, які дають підстави говорити про те, що позитивний метаболічний ефект безпосередньо пов'язаний із блокадою РАС [27]. З іншого боку, встановлено певні плейотропні ефекти БРА, пов'язані з їх безпосереднім впливом на регуляцію обмінних процесів [14].

Тимчасове або постійне застосування ІАПФ асоціюється з підвищенням інсулінчутливості. У нещодавно проведених дослідженнях встановлено, що блокада РАС запобігає виникненню нових випадків ЦД 2 типу, оскільки покращує чутливість периферійних тканин до інсуліну та метаболізм глюкози. При ЦД 2 типу наявна не лише інсулінрезистентність, але й прогресує дисфункція бета-клітин підшлункової залози. Зв'язок між РАС і обома цими механізмами пояснює результати клінічних досліджень із вивчення метаболізму глюкози. Деякі ефекти ІАПФ зумовлені підвищенням рівня брадикініну внаслідок пригнічення АТ II. Інфузія брадикініну сприяє покращанню утилізації глюкози м'язами передпліччя та підвищенню інсулінчутливості [19].

Нещодавно в ряді експериментальних досліджень було доведено, що телмісартан, на відміну від інших препаратів-блокаторів АТ II, має часткову PPARγ-активність у терапевтичній дозі, рекомендованій для лікування АГ, таким чином сприяючи підвищенню інсулінчутливості [13, 26, 28]. Увага до PPAR-рецепторів зумовлена їх ключовою роллю в регуляції жирового та карбогідратного метаболізму взагалі, а також у формуванні метаболічного синдрому (інсулінрезистентності) і ЦД 2 типу зокрема [5, 20]. Доведено, що серед відомих БРА телмісартан має найвищий активуючий ефект на PPARγ-рецептори: у 20 разів більший, ніж кандесартан, ірбесартан, олмесартан, а також лозартан і його активний метаболіт [18, 25]. Встановлено, що конформаційна структура молекули телмісартану близька до структури глітазонів [16]. Здатність телмісартану активувати PPARγ-рецептори лише в 2 рази менша, ніж у специфічних їх агоністів – піоглітазону та розиглітазону. Таким чином, телмісартан має подвійний механізм дії [13]. За допомогою БРА першого типу телмісартан зменшує прояви АГ, клітинної проліферації, запалення, а також оксидативного стресу. З іншого боку, внаслідок PPARγ активації препарат знижує рівень інсулінрезистентності, дисліпідемії, системного запалення, проліферації клітин, а можливо, і оксидативного стресу. Кінцевою реалізацією зазначених шляхів впливу телмісартану є гальмування процесу атерогенезу. Отже, застосування телмісартану – лікарського препарату з подвійним механізмом дії – буде особливо ефективним у хворих із високим ризиком серцево-судинних захворювань і метаболічних порушень [1].

Мета даного дослідження – порівняльний аналіз впливу телмісартану та фозиноприлу як представників двох класів, що потенційно мають різний ефект на глікемію у пацієнтів із метаболічним синдромом, на метаболічні показники.

## Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 75 пацієнтів (38 – група фозиноприлу, 37 – група телмісартану) віком від 18 до 65 років із наявною АГ та МС відповідно до критеріїв АТР III. У всіх хворих було діагностовано м'яку чи помірну артеріальну гіпертензію відповідно до класифікації ВООЗ (1999) за умови, що в кінці семиденного періоду відміни всіх антигіпертензивних препаратів середні значення артеріального тиску (АТ), виміряного в першій половині дня в положенні сидячи, становитимуть: офісний систолічний артеріальний тиск (САТ) ≥ 140 мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст. Пацієнтів із наявним цукровим діабетом було виключено з дослідження. Усім хворим на початку та в кінці періоду лікування проводили 2-годинний пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) із застосуванням 75 г глюкози. Нормальну глюкозну толерантність визначали як рівень глюкози натще < 6,1 ммоль/л, а через 2 години < 7,8 ммоль/л. Порушення глюкози натще ≥ 6,1 ммоль/л, але < 7,0, а через 2 години < 7,8 ммоль/л. Порушення толерантності до глюкози визначали при рівні глюкози натще < 7,0 ммоль/л, а через 2 години ≥ 7,8, але < 11,1 ммоль/л. Хворих, у яких натще та при навантаженні глюкозою було виявлено цукровий діабет, виключали з подальшого дослідження.

Інсулінрезистентність визначали використовуючи індекс HOMA > 3,0. Індекс HOMA вираховували за формулою: глюкоза натще (ммоль/л) × інсулін натще (мкОд/мл)/22,5. Вираховували площу під кривою глюкози та інсуліну при проведенні ПГТТ.

Усім пацієнтам проводили оцінку біохімічних показників із визначенням загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), вираховували індекс атерогенності.

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою: ІМТ = вага (кг)/зріст ($м^2$). Вимірювали окружність талії горизонтально навколо живота (на рівні пупка) та стегон (на рівні найбільш виступаючої їх частини), визначали їх співвідношення один до одного.

24-годинне амбулаторне моніторування АТ проводили за допомогою апаратів АВМР-04М (фірма «Медітек», Угорщина). Відповідну дорослу манжету накладали на середню третину плеча. Монітор активізувався за стандартним протоколом кожні 15 хвилин у денні години (06.00-22.00) та кожні 30 хвилин у нічний час. Аналіз отриманих даних із вираховуванням показників, що вивчалися, проводили з використанням програмного забезпечення даного апарата. Розраховували добові показники: середньодобові, середньоденні та середньонічні САТ, ДАТ, пульсовий АТ (ПАТ), індекс варіабельності (ІВ), стандартне відхилення (Ст. відх.) САТ, ДАТ, ПАТ, ЧСС, добовий індекс (ДІ) САТ, ДАТ, часовий індекс (Чс. інд.) САТ, ДАТ, індекс навантаження тиском (Інд. нав. тиск.) САТ, ДАТ.

Після початкового обстеження пацієнти були розподілені на дві групи. Перша група хворих отримувала фозиноприл по 20-40 мг/1 раз на добу, друга – телмісартан по 80 мг/1 раз на добу. Доза препаратів титрувалася до досягнення цільового АТ < 140/90 мм рт. ст. Якщо протягом першого місяця лікування не відбувалося досягнення цільового рівня АТ, то до терапії додавали гідрохлортіазид у дозі 25 мг/добу. Період спостереження для обох груп у середньому становив 7,5 місяців, у процесі якого пацієнти не змінювали свій звичайний режим харчування та фізичну активність, також додатково не приймали фібрати, статини, метформін, глітазони.

Всі вищезазначені дослідження були проведені на початку та в кінці періоду спостереження.

На основі отриманих даних було створено базу даних у системі Microsoft Excel. Обробку результатів проводили за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel та програми SPSS 11.0. Достовірність отриманих даних вираховували методом парного двовибіркового тесту з використанням t-критерію (критерію Ст'юдента) для середніх величин або двовибіркового незалежного t-тесту для середніх величин у групах з непараметричним розподілом (метод Mann-Whitney) після визначення характеру розподілу. Проводили кореляційний аналіз за методом Spearmen.

## Результати

Клінічна характеристика пацієнтів на початку дослідження представлена в таблиці 1. Як видно з таблиці, суттєвої різниці за демографічними показниками, показниками обміну глюкози та рівня АТ між групами не було.

Зниження артеріального тиску як при офісному вимірюванні, так і при добовому моніторуванні після періоду лікування було істотним, але не відрізнялося в групах пацієнтів. Так, зниження офісного САТ становило 28 мм рт. ст. при лікуванні телмісартаном та 27,5 мм рт. ст. – фозиноприлом, зниження офісного ДАТ – 11,5 та 12,2 мм рт. ст. відповідно. Зниження середньодобового САТ на фоні лікування телмісартаном та фозиноприлом становило 17,41 та 16,44 мм рт. ст. відповідно, ДАТ знизився на 9,94 та 10,10 мм рт. ст. відповідно. Зміни варіабельності АТ та ЧСС в обох групах були несуттєвими (рис. 3). Не було виявлено достовірного кореляційного зв'язку між рівнем зниження АТ і змінами глюкози та інсуліну натще.

Так, лише у 25-26% пацієнтів було виявлено наявну інсулінрезистентність за показником HOMA в обох групах. Нормальна глюкозна толерантність спостерігалася у 61-66% хворих в обох групах. Порушення глюкози натще та порушення толерантності до глюкози виявлено у 34% пацієнтів у групі телмісартану та в 39% пацієнтів у групі фозиноприлу. Зміни метаболічних показників були проаналізовані в кінці лікування порівняно з вихідними даними (табл. 2). Так, телмісартан сприяв достовірному зниженню інсуліну натще на 28,6%, показника HOMA – на 32,3% та не впливав на рівень глюкози натще. На фоні лікування фозиноприлом зниження інсуліну натще та HOMA становило 9,0 та 10,0% відповідно без змін рівня глюкози натще. Спостерігалася істотна різниця між групами в кінці лікування за показниками HOMA та інсуліну

натще. Так, телмісартан на 22,3% більше, порівняно з фозиноприлом, покращував рівень HOMA та на 19,6% краще знижував рівень інсуліну натще. На фоні лікування телмісартаном та фозиноприлом достовірно знижувалася площа під кривою інсуліну на 30,3 та 20,9% відповідно. Різниця між групами в кінці лікування за площею під кривою інсуліну істотно відрізнялася на користь телмісартану на 9,4%. Значно менше, але також достовірно зменшилися показники площі під кривою глюкози та становили 7,8 і 5,4% при лікуванні телмісартаном та фозиноприлом відповідно (рис. 1, 2), суттєвої різниці між групами в кінці лікування не було.

Аналіз ліпідів крові в групах спостереження показав позитивну динаміку в обох групах (табл. 3). Як видно з таблиці, в обох групах була істотна позитивна динаміка всіх показників ліпідів крові, особливо тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Так, ТГ та ЛПДНЩ в групі телмісартану знизилися на 23,4 та 23,1% відповідно. Їх зниження в групі фозиноприлу було дещо меншим і становило 15,6 та 15% відповідно. Аналіз даних у кінці лікування між групами показав суттєву різницю в зниженні ТГ у групі телмісартану порівняно з групою фозиноприлу. Таким чином, більш виражене зниження цих показників було в групі телмісартану.

## Дискусія

Дане дослідження показало, що при прийомі 20-40 мг фозиноприлу та 80 мг телмісартану на добу задовільно зменшувалися середні показники САТ, ДАТ при добовому моніторуванні (ДМАТ), покращувалась інсулінова чутливість та меншою мірою – глюкозна толерантність.

Численні клінічні дослідження доводять позитивні метаболічні ефекти телмісартану. Так, телмісартан у дозі 80 мг мав позитивний ефект на інсулінову чутливість порівняно з валсартаном у дозі 160 мг

**Таблиця 1. Характеристика хворих на початку дослідження (M ± m)**

| Показник | Фозиноприл (n = 38) | Телмісартан (n = 36) | P (достовірність різниці) |
|---|---|---|---|
| Вік | 47,62 ± 2,53 | 50,47 ± 1,60 | НД |
| Чоловіки/жінки | 16/22 | 16/20 | НД |
| Офісний САТ, мм рт. ст. | 159,9 ± 2,85 | 162,7 ± 2,38 | НД |
| Офісний ДАТ, мм рт. ст. | 92,3 ± 1,03 | 89,8 ± 1,37 | НД |
| Офісний ЧСС, уд/хв | 74,35 ± 1,27 | 76,64 ± 1,47 | НД |
| ДМАТ САТ, мм рт. ст. | 138,22 ± 1,80 | 140,28 ± 2,10 | НД |
| ДМАТ ДАТ, мм рт. ст. | 83,29 ± 1,39 | 81,75 ± 1,53 | НД |
| ДМАТ ЧСС, уд/хв | 72,21 ± 1,67 | 72,32 ± 1,77 | НД |
| ІМТ, кг/м$^2$ | 31,35 ± 1,26 | 32,25 ± 0,48 | НД |
| Порушення глюкози натще, n (%) | 3 (7,89) | 7 (19,44) | НД |
| Порушення толерантності до вуглеводів, n (%) | 10 (26,32) | 7 (19,44) | |
| Нормальна глюкозна толерантність, n (%) | 25 (65,79) | 22 (61,11) | НД |
| HOMA > 3, n (%) | 10 (26,32) | 9 (25) | НД |

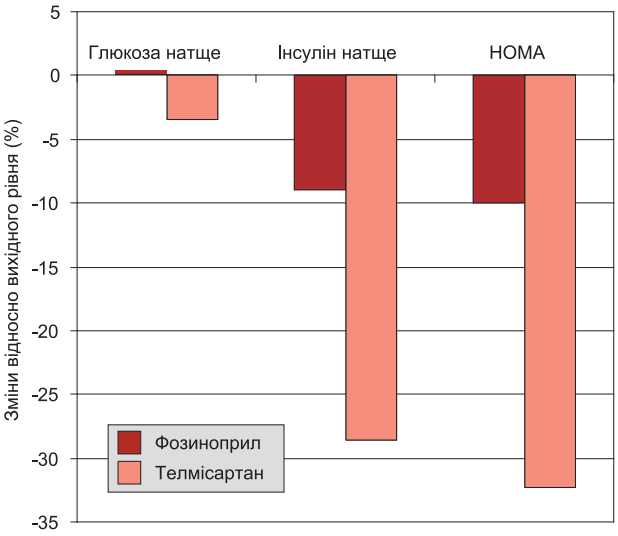



**Рис. 1. Динаміка показників за період лікування**

у пацієнтів з ожирінням, АГ та порушеною толерантністю до глюкози протягом 19 тижнів спостереження, при цьому маса тіла та показники ліпідного спектру не змінилися на кінець спостереження [20]. Однорічне дослідження у пацієнтів із ЦД 2 типу, які лікувалися телмісартаном або епросартаном, показало, що препарат покращував ліпідний профіль крові, не впливаючи на рівень глікемії та інсулінчутливість [12]. У зазначеному дослідженні застосовували телмісартан у дозі 40 мг на добу, тому засіб як частковий агоніст PPARγ-рецепторів не виявив повної дії на показники інсулінової чутливості. Телмісартан виявив позитивний вплив на рівень загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності порівняно з нифедипіном GITS у пацієнтів із ЦД 2 типу та м'якою артеріальною гіпертензією протягом 12 місяців лікування [11]. Окрім того, в німецькому дослідженні у пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу під дією телмісартану зменшилася концентрація глюкози та тригліцеридів плазми крові після 6 місяців лікування [17].

Такі дані створюють нову основу у виборі лікування інсулінрезистентності та артеріальної гіпертензії і можуть вплинути на початок нових досліджень у вивченні терапевтичного ефекту телмісартану у пацієнтів з інсулінрезистентністю та пов'язаними метаболічними і серцево-судинними захворюваннями.

Рівень глюкози натще використовується як стандартний тест для діагностики ЦД 2 типу, а також як маркер серцево-судинної захворюваності [22]. У осіб без ЦД з рівнем глюкози натще ≥ 5,6 ммоль/л, але < 7,0 ммоль/л підвищений ризик серцево-судинних ускладнень [23]. Використаний у нашому

**Таблиця 2. Метаболічні показники на початку та в кінці лікування (M ± m)**

| Показник | На початку лікування | | | В кінці лікування | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Фозиноприл (n = 38) | Телмісартан (n = 36) | P (між групами) | Фозиноприл (n = 38) | Телмісартан (n = 36) | P (між групами) |
| HOMA | 2,31 ± 0,25 | 2,32 ± 0,25 | НД | 2,08 ± 0,20* | 1,57 ± 0,16* | < 0,0001 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 5,32 ± 0,19 | 5,58 ± 0,17 | НД | 5,35 ± 0,18 | 5,39 ± 0,16 | НД |
| Інсулін натще | 8,80 ± 0,83 | 9,17 ± 0,91 | НД | 8,01 ± 0,69* | 6,55 ± 0,64* | < 0,0001 |
| Глюкоза через 2 години при проведенні ПГТТ, ммоль/л | 6,29 ± 0,33 | 6,94 ± 0,43 | НД | 5,91 ± 0,33* | 6,35 ± 0,40* | НД |
| Площа під кривою глюкози, ммоль/л/год | 13,96 ± 0,68 | 15,43 ± 0,66 | НД | 13,21 ± 0,62* | 14,23 ± 0,70* | НД |
| Площа під кривою інсуліну, мкОд/мл/год | 87,95 ± 8,66 | 89,40 ± 8,29 | НД | 69,53 ± 8,39* | 62,34 ± 6,72* | < 0,0001 |

*Достовірність різниці на початку та в кін

дослідженні індекс HOMA як показник інсулінрезистентності – проста сурогатна форма більш складного еуглікемічного клемп-тесту [9]. Показник HOMA був предиктором розвитку ЦД в Mexico City Diabetes Study [15]. Зниження індексу HOMA в нашому дослідженні вірогідно сприятиме зменшенню прогресування метаболічного синдрому.

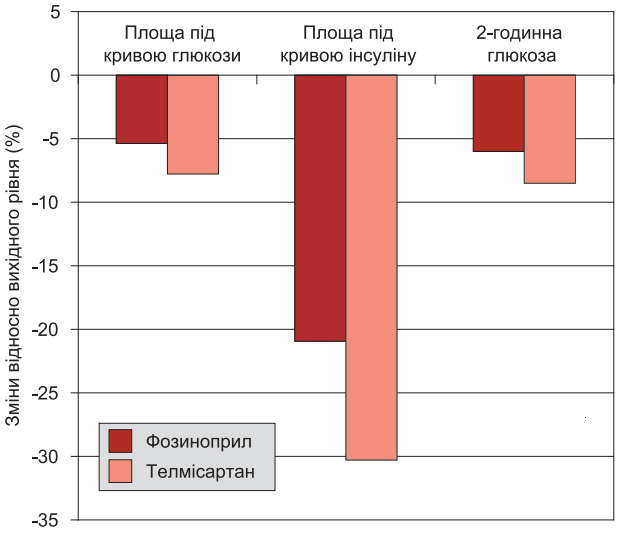



**Рис. 2. Динаміка показників за період лікування**

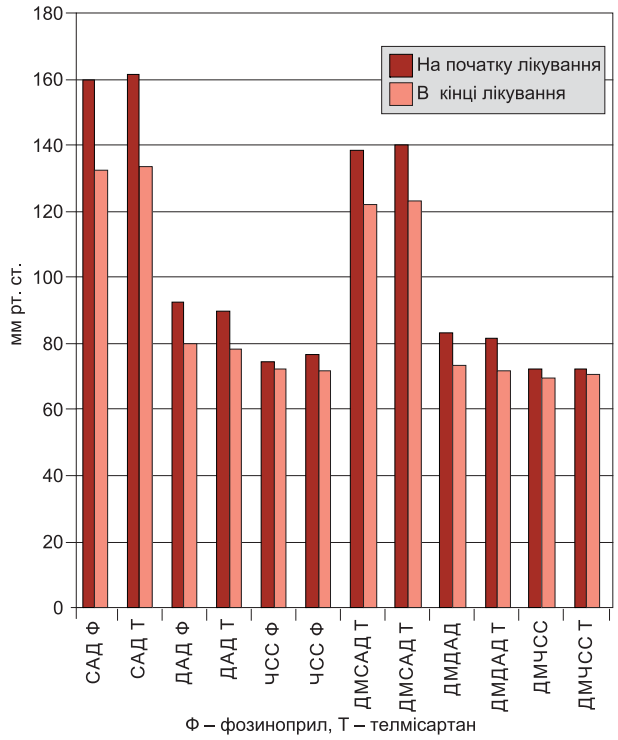



**Рис. 3. Динаміка показників офісного та добового моніторування АТ між групами пацієнтів на початку та в кінці лікування**

Наведемо дані декількох досліджень, проведених з агоністами PPARγ-рецепторів у пацієнтів без ЦД. В одному із досліджень 24 пацієнтам з АГ без ЦД (середній ІМТ – 30 кг/м$^2$) призначали розиглітазон у доповнення до будь-якої антигіпертензивної терапії (окрім ІАПФ) протягом 12 тижнів, у результаті чого знизився рівень інсуліну плазми натще, але не відбулося зменшення глюкози натще [21]. У 8-тижневому контрольованому плацебо дослідженні 50 пацієнтів із метаболічним синдромом відповідно до критеріїв ATP III та без наявного ЦД було рандомізовано в групу, що приймала розиглітазон у дозі 4 мг/добу для порівняння з групою плацебо. Як наслідок, розиглітазон зменшував рівень інсуліну плазми натще на 40%, а індекс HOMA – на 45% порівняно з плацебо [30]. У нашому дослідженні зниження цих показників було дещо меншим. Це можна пояснити тим, що телмісартан – тільки частковий агоніст PPARγ-рецепторів, на відміну від розиглітазонів. Такий ефект забезпечує йому кращу переносимість та меншу кількість побічних ефектів порівняно з глітазонами, які викликають затримку рідини в організмі, периферійні набряки та можуть сприяти підвищенню артеріального тиску [7].

Твердження, що інгібітори АПФ покращують інсулінову чутливість та знижують ризик виникнення цукрового діабету 2 типу, пов'язане з теорією, за якою ренін-ангіотензинова система відіграє основну роль у патогенезі інсулінрезистентності [24]. Говорячи про потенційний антидіабетичний ефект інгібіторів АПФ, значну увагу приділяють попередженню негативних метаболічних ефектів ангіотензину II. Однак дані недавніх досліджень доводять, що позитивний метаболічний ефект інгібіторів АПФ не пов'язаний з впливом на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори АПФ, імовірно, покращують глюкозний метаболізм через кінінову систему [29].

Метаболічний синдром чітко пов'язаний з інсулінрезистентністю [8]. Артеріальна гіпертензія та дисліпідемія – фактори, які підвищують ризик серцево-судинних захворювань та ЦД 2 типу. АГ зустрічається в 2 рази частіше у пацієнтів із ЦД. Близько 75% серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ЦД супроводжуються АГ. Раціональний початок лікування пацієнтів з АГ та інсулінрезистентністю може попереджувати виникнення ЦД 2 типу та серцево-судинні захворювання. Особливі властивості телмісартану як часткового агоніста PPARγ-рецепторів породжують гіпотезу, що телмісартан може стати «серцево-метаболічним сартаном», попереджуючи виникнення цукрового діабету та серцево-судинних захворювань у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [6]. Клінічне дослідження ONTARGET/TRANSCEN, яке продовжується й дотепер, дасть більше інформації про роль телмісартану в покращанні інсулінової чутливості та зменшенні розвитку ЦД і серцево-судинних захворювань у пацієнтів високого ризику з АГ.

**Таблиця 3. Динаміка показників ліпідів крові в групах спостереження (M ± m)**

| Показник | Фозиноприл (n = 38) | | Телмісартан (n = 36) | |
|---|---|---|---|---|
| | На початку лікування | В кінці лікування | На початку лікування | В кінці лікування |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 6,36 ± 0,18 | 5,80 ± 0,17* | 6,34 ± 0,18 | 5,97 ± 0,23* |
| Тригліцериди, ммоль/л | 1,79 ± 0,12 | 1,51 ± 0,11* | 1,75 ± 0,15 | 1,34 ± 0,13** |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,17 ± 0,03 | 1,21 ± 0,03* | 1,18 ± 0,03 | 1,26 ± 0,03* |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,33 ± 0,17 | 3,91 ± 0,17* | 4,39 ± 0,19 | 4,10 ± 0,21* |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,80 ± 0,06 | 0,68 ± 0,05* | 0,78 ± 0,07 | 0,60 ± 0,06* |
| Індекс атерогенності | 4,54 ± 0,22 | 3,90 ± 0,20* | 4,55 ± 0,23 | 3,86 ± 0,25* |

*Достовірність різниці на початку та в кінці лікування в групі P < 0,0001.
**Достовірність різниці в кінці лікування між групами P < 0,001.

## Висновки

1. Телмісартан та фозиноприл у комбінації з гідрохлортіазидом однаково ефективно знижували рівень АТ при офісному та амбулаторному моніторуванні. Зменшення середньодобового систолічного АТ на фоні лікування телмісартаном та фозиноприлом становило 17,41 та 16,44 мм рт. ст. відповідно, середньодобового діастолічного АТ – на 9,94 та 10,10 мм рт. ст. відповідно.

2. На фоні лікування телмісартаном спостерігалося значно більше, порівняно з фозиноприлом, покращання метаболічних показників у пацієнтів із м'якою та помірною АГ та метаболічним синдромом, що проявилося в зменшенні інсуліну натще на 28,6 проти 9% при лікуванні фозиноприлом, зменшення площі під кривою інсуліну на фоні лікування телмісартаном становило 30,3 проти 20,9% при лікуванні фозиноприлом.

3. На фоні лікування телмісартаном порівняно з фозиноприлом виявлено значно більш виражене покращання інсулінчутливості, що полягало в зменшенні показника HOMA на 32,3%, в той час як при лікуванні фозиноприлом зменшення HOMA відбувалося лише на 10%.

4. Під час лікування телмісартаном відбувалося більш виражене, порівняно з фозиноприлом, покращання показників ліпідів крові, особливо тригліцеридів – на 23,4 проти 15,6% відповідно.

## Література


1. Амосова Е.Н. Блокада рецепторов ангиотензина – новое направление в лечении артериальной гипертензии // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 4. – С. 87-91.

2. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции // Кардиология. – 2001. – № 3. – С. 4-9.

3. Перцева Н.О. Метаболический синдром у больных артериальной гипертензией // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. – К., 1998. – С. 217-218.

4. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром // Харьков. – 2002. – С. 10-16.

5. Aleman G., Torres N., Tovar A.R. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in obesity and insulin resistance development // Rev invest clin. – 2004. – Vol. 56. – P. 351-367.

6. Benson S.C., Pershadsingh H.A., Ho C.I., Chittiboina A. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-γ-modulating activity // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 1-10.

7. Bloch M.J., Basile J.N. Analysis of recent papers in hypertension. Telmisartan: an angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-γ activity // The Journal of Clinical Hypertension. – 2004. – Vol. 6. – P. 466-468.

8. Bonora E. et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – P. 1643-1649.

9. Bonora E., Targher G., Alberiche M. et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23. – P. 57-63.

10. Clasen R., Schupp M., Foryst-Ludwig A. et al. PPAR-γ-activating angiotensin type I receptor blockers induce adiponectin // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 137.

11. Derosa G., Cicero A.F.G., Bertone G. et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood preassure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study // Clinic. Therapeutics – 2004. – Vol. 26. – P. 1228-1236.

12. Derosa G., Ragonesi P.D., Mugellini A. et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo controlled 12-month study // Hypertension Research. – 2004. – Vol. 27. – P. 457-464.

13. Doggrell S.A. Telmisartan – killing two birds with one stone // Expert Opinion in Pharmacotherapy. – 2004. – Vol. 5. – P. 2397-2400.

14. Fujimoto M., Masuzaki H., Tanaca T. et al. An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and GLUT4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes // FEBS Letters. – 2004. – Vol. 576. – P. 492-497.

15. Haffner S.M., Kennedy E., Gonzales C. et al. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study // Diabetes Care. – 1996. – Vol. 19. – P. 1138-1141.

16. Honjo S., Nichi Y., Wada Y. et al. Possible beneficial effect of telmisartan on glycemic control in diabetic subjects // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 498.

17. Michel M.C., Bohner H., Koster J. et al. Safety of telmisartan in patients with arterial hypertension: an open-label observational study // Drug Safety. – 2004. – Vol. 27. – P. 335-344.

18. Miura Y., Yamamoto N., Tsunekawa S. et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: Metabolic and antiatherogenic consequences // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 757-758.

19. Van Zwieten P.A., Mancia G. The metabolic syndrome – a therapeutic chalenge. Amsterdam, the Netherlands. – 2005. – P. 79.

20. Pershadsingh H.A., Kurtz T.W. Insulin-sentizing effects of telmisartan: Implications for treatimg insulin-resistans hypertension and cardiovascular disease // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1015.

21. Raji A., Seely E.W., Bekins S.A. et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 172-178.

22. Reaven G. Metabolic Syndrome // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 286.

23. Reaven G.M., Hoffman B.B. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension // Lancet. – 1987. – Vol. 2. – P. 435-437.

24. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system // N Engl J Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 374-381.

25. Rosano G.M., Vitale C., Castiglioni C. et al. Comparative effect of telmisartan and losartan on glucose metabolism in hypertensive patients with the metabolic syndrome // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – Suppl. № 17. – P. 606 (abstr.2818).

26. Schupp M., Jance J., Clasen R. et al. Angiotensin type I receptor blockers induce proliferator-activated receptor-g activity // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2054-2057.

27. Kurtz T.W., Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of ACE inhibitors and AII receptor antagonists: beyong the rennin-angiotensin system // Journal of Hypertension. – 2004. – Vol. 22. – P. 1-9.

28. Kurtz T.W. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator // Acta Diabetologica. – 2005. – Vol. 42. – S9-S16.

29. Velliquette R.A., Ernsberger P. Contrasting metabolic effects of antihypertensive agents // J Pharmacol Exp Ther. – 2003. – Vol. 307. – P. 1104-1111.

30. Wang T.D., Chen W.J., Lin J.W. et al. Effects of risiglitazone on endothelial function, C-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome // Am J Cardiol. – 2004. – Vol. 93. –P. 362-365.


* * *

# Мікардис® – надійний контроль артеріального тиску, особливо у вранішні години, коли ризик для пацієнта найвищий[1–3]

- Надійний контроль артеріального тиску, тоді як інші препарати втрачають свою ефективність[1-3,4]
- Забезпечує органопротекторну дію[1-3]
- МікардисПлюс®: додатковий ефект для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і осіб похилого віку[4]

МІКАРДИС®
ТЕЛМІСАРТАН

МІКАРДИСПЛЮС®
ТЕЛМІСАРТАН + ГІДРОХЛОРТІАЗИД

www.micardis.com

**Література: 1.** White WB, et al. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure. Amer J Hypertens. 2004;17:347-353 **2.** Smith DHG, et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-toresponse studies. Blood Press Monit. 2003;8:111-117 **3.** Lacourciere, et al. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blocker telmisartan and amlodipine. Blood Press Monit. 1998;3:295-302 **4.** Data on file, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Реєстраційні свідоцтва: Мікардис® № UA/2681/01/01 від 22.02.05; МікардисПлюс®UA/0465/01/02 від 19.01.04.

Boehringer Ingelheim

Представництво Берінгер Інгельхайм Фарма в Україні: 04080, Київ, вул. Юрківська, 28; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

MCR-A4-06-011

*Ю.В. Родин, к.м.н., Д.Ш. Дюба, И.Н. Деревянко, к.м.н., Д.Л. Винокуров, Е.Н. Коновалова, В.Е. Богатырев,*
*Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака АМН Украины, г. Донецк*

# Оптимизация лечения больных с каротидными стенозами на фоне выраженного неврологического дефицита

Профилактика и лечение последствий нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу – одни из наиболее актуальных задач клинической ангионеврологии. В последнее десятилетие в Украине повысился уровень заболеваемости лиц молодого и среднего возраста с церебральной сосудистой патологией, цереброваскулярная патология уверенно занимает первое место среди причин стойкой утраты трудоспособности, к работе возвращаются лишь 20% больных [2, 3]. Летальность в течение первого года после инсульта составляет 35-38%, нарушения мозгового кровообращения становятся причиной 25% всех смертельных исходов.

Поражение прецеребральных артерий у больных ишемической болезнью мозга после перенесенного острого инсульта носит распространенный характер. В 87% случаев поражены две и более артерии, у 70% больных обнаруживают полную непроходимость хотя бы одной прецеребральной артерии, у 90% – гемодинамически значимый стеноз [8].

По данным ряда авторов, выраженный неврологический дефицит у больных, перенесших ишемическое нарушение мозгового кровообращения, считается относительным противопоказанием к хирургическому лечению [5], однако в большом количестве работ указывается, что риск повторного инсульта 3-7 раз превосходит риск первичного [4, 6, 8].

Необходимость максимальной социальной адаптации постинсультных больных и данные, указывающие на недостаточное кровоснабжение в перифокальной зоне инсульта [5, 6, 8], позволяют говорить о хирургической перспективности этой категории пациентов.

Цели нашего исследования – определение показаний и противопоказаний к реваскуляризации и оценка эффективности разработанной нами методики у этой категории пациентов на основе анализа церебральной гемодинамики и состояния структурных изменений мозга с выраженным неврологическим дефицитом и опыта 245 каротидных эндартерэктомий.

## Материалы и методы исследования

В центре хирургического лечения прединсультных состояний и реконструктивной ангионеврологии, в отделе неотложной и восстановительной хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака АМН Украины с 1999 по 2005 год на лечении находились 504 пациента с различными по характеру грубыми неврологическими дефектами после перенесенных в разные сроки инфарктов мозга в каротидном бассейне. Возраст больных составил от 43 до 76 лет (средний – 58 ± 15,5), из них 427 мужчин, 77 женщин; индекс массы тела (кг/м$^2$) – 24 ± 3,1; АД – 78 ± 16 мм рт. ст.; общий холестерин крови – 6,4 ± 1,0 ммоль/л; глюкоза крови – 7,0 ± 2,4 ммоль/л; инфаркт миокарда в анамнезе у 26% пациентов.

Выраженность неврологических нарушений после перенесенного инсульта была следующей: паралич и парез – у 442 пациентов, из них гемиплегия – у 65, грубый и выраженный гемипарез – у 54, легкий и умеренный гемипарез – у 309, изменение тонуса мышц паретичных конечностей – у 105, речевые нарушения – у 56, нарушения чувствительности – у 78, нарушения высших психических функций – у 9, зрительные нарушения – у 12.

Всем больным проведено допплерографическое исследование для определения выраженности поражения экстракраниальных сосудов на аппарате Sonoline Elegra advanced фирмы Siemens. Для локации и измерения просвета и толщины комплекса интима-медиа и показателей кровотока в общей сонной артерии (ОСА) применяли линейный датчик с магистральной частотой 7,5 мГц. Просвет измеряли в дуплексном режиме с цветным допплеровским картированием (ЦДК) потоков. Показатели кровотока определяли в триплексном режиме (В-режим + ЦДК+ импульсно-волновой допплер (PW)).

Измерения проводили в области ОСА на 2 см ниже бифуркации, датчик устанавливали на передней поверхности шеи в проекции сонной артерии в сагиттальной плоскости. Измерения показателей кровотока в средней мозговой артерии и переднемозговой артерии выполняли с помощью секторного датчика с магистральной частотой 2,0 мГц, используя триплексный режим (В-режим + энергетическое допплеровское кодирование (ЭДК) потоков + PW). Локацию осуществляли по стандартной методике [7, 11, 13] через темпоральное ультразвуковое окно (чешую височной кости).

Скорости кровотока измеряли по ипсилатеральной и контралатеральной средним мозговым артериям (ИСМА и КСМА), ипсилатеральной и контрлатеральной

переднемозговым артериям (ИПМА и КПМА), ипсилатеральной глазной артерии (ГА). Скорость кровотока по глазной артерии определяли в режиме триплексного сканирования при частоте датчика 9 мГц, настроенном на минимальную мощность. Показатели снимали в положении больного лежа на спине после 15-минутного отдыха для стабилизации показателей гемодинамики. Было обнаружено, что 149 пациентов (28%) имели стеноз внутренней сонной артерии (СВСА) более 60% в бассейне перенесенного инсульта, 355 (66%) – от 70 до 99%, 108 – контралатеральную окклюзию.

Следующим этапом отбора больных для оперативного лечения была нейровизуализация в виде магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ). МРТ-исследование (GYROSCAN INTERA 1.T) использовали для определения состояния артерий Вилизиева круга, наличия зоны предшествующих инфарктов мозга, сопутствующей патологии ЦНС.

СКТ-исследование, в том числе компьютерно-томографическую ангиографию, перфузионную КТ проводили на спиральном компьютерном томографе FX/I фирмы General Eletctric (США). Данная методика основана на измерении денситометрических показателей в каждом вокселе вещества головного мозга на фоне внутривенного болюсного введения контрастного вещества. Цифровая обработка коэффициентов абсорбции в динамике накопления контрастного вещества тканью головного мозга позволяет оценивать скорость кровотока в артериальной фазе, в фазе контрастирования ткани головного мозга, а также объем циркулирующей крови. Задачей лучевых методов, кроме оценки кровоснабжения головного мозга, было исключение иных, нежели ишемия, причин неврологической симптоматики. Ангиографическое исследование применено нами только в 12 случаях в связи с высоким риском возникновения осложнений у пациентов при подозрении на тандемное поражение.

При выборе сроков и вида оперативного лечения немаловажно учитывать соотношение размеров очагов ишемического повреждения мозга, по данным КТ и МРТ. Преобладание объема мозга, с видимыми изменениями сигнала при МРТ над полученными при КТ, свидетельствует о потенциально обратимом характере неврологических выпадений [5, 9, 12]. Применение обоих видов нейровизуализации в нашем исследовании потребовалось у 137 пациентов с выраженным неврологическим дефицитом, у 6 больных, несмотря на большой ишемический очаг, было решено выполнить оперативное пособие.

Показания к оперативному лечению были следующие.

1. Стеноз ипсилатеральной ВСА более 60% с контралатеральной окклюзией сонной артерии.
2. Двусторонний стеноз более 60%.
3. Стеноз ипсилатеральной ВСА любой степени в сочетании с деструкцией бляшки.
4. Множественные лакунарные инсульты в дополнение к основному очагу в пораженном полушарии головного мозга при степени стеноза ВСА более 60%.

Противопоказаниями мы считали субтотальные поражения мозгового вещества на стороне перенесенного инсульта с образованием гигантских кист, интракраниальные эшелонированные поражения сосудов Вилизиева круга, невозможность добиться, несмотря на предоперационную подготовку, достаточного для постановки шунта, времени безопасного пережатия сонной артерии на стороне операции.

Все пациенты оперированы под общей анестезией, во время и после операции им проводили мониторинг артериального давления. Интраоперационная защита включала в себя следующие компоненты. Показатели АД в момент пережатия сонной артерии поддерживались выше нормальных на 20-30 мм рт.ст. Для вводного наркоза применяли раствор натрия оксибутирата 20% в дозе 40 мл, перед пережатием дополнительно вводили раствор тиопентала натрия в дозе 500 мг и раствор гепарина (5000 ЕД). За 2 часа до операции и во время ее проводили инфузию нимотопа со скоростью 1 мг в час.

Для определения необходимости применения внутрипросветного шунта использовали два критерия: падение скорости кровотока по средней мозговой артерии (СМА) при пробе Матаса более 60% и отношение ретроградного давления во внутренней сонной артерии к системному менее 40%. В течение операции мониторировали ретроградное давление по внутренней сонной артерии и церебральное перфузионное давление (ретроградное давление минус среднее давление в яремной вене). Ни одному из пациентов не было отказано в оперативном лечении из-за недоступности непораженной части внутренней сонной артерии.

В последние годы мы оказались от применения аутовенозных заплат в пользу заплат из материала PTFE, это связано с имевшимися в клинике осложнениями (разрывом аутовенозной заплаты в двух случаях).

## Результаты исследования и их обсуждение

В течение операции ретроградное давление по внутренней сонной артерии, измеренное прямым методом, составляло 51,1 ± 17,9 мм рт. ст., церебральное перфузионное – 39,9 ± 18,0 мм рт. ст. Время пережатия сонной артерии было 21,1 ± 6,1 мин. В 20 случаях удалось выполнить операцию без внутреннего шунта. В 34 случаях при операции использовали внутренний шунт (в среднем 37 ± 7,0 мин).

Наиболее актуальным в настоящее время остается вопрос о коррекции дистальной части бляшки внутренней сонной артерии. Общеизвестно, что самый удачный вариант при схождении бляшки «на нет», этот вариант обеспечивает 360-градусную эндотелиальную поверхность, однако в нашем исследовании подобная ситуация встречалась только в 22 случаях. При кольцевидной бляшке мы выполняли методику внутрипросветного обшивания по кругу. Если бляшка имела лентовидный вариант (наиболее опасный в плане возникновения послеоперационных тромбозов), ее отсекали за 10 мм от конца артериотомии, и затем производили контурное обшивание.

**Таблица 1. Изменения скорости кровотока по средне- и переднемозговым артериям до и в различные сроки после операции (M±m)**

| Скорость кровотока см/с | Норма | До операции | Через 7 дней после операции | | Через 30 дней после операции | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $P_1$ | | $P_2$ | $P_3$ |
| ИСМА | 90-120 | 61,2 ± 3,3 | 91,7± 3,1 | p < 0,001 | 92,7 ± 4,6 | p < 0,001 | p < 0,2 |
| КСМА | 90-120 | 84,1 ± 2,8 | 94,1 ± 7,3 | p < 0,001 | 90,6 ± 1,8 | p < 0,001 | p < 0,01 |
| ИПМА | 40-50 | 71,3 ± 6,6 | 88,4 ± 4,2 | p < 0,001 | 97,0 ± 2,1 | p < 0,001 | p < 0,01 |
| КПМА | 40-50 | 94,8 ± 6,1 | 84,8 ± 8,1 | p < 0,001 | 80,1 ± 9,2 | p < 0,001 | p < 0,01 |
| ГА* | 20-25 | 6,2 ± 0,8 | 7,2 ± 1,1 | p < 0,2 | 10,4 ±2,46 | p < 0,01 | p < 0,05 |

$P_1$ – достоверность различий по сравнению с данными до операции.
$P_2$ – достоверность различий по сравнению с данными до операции.
$P_3$ – достоверность различий по сравнению с данными через 7 дней после операции.
* – исключая больных с ишемией органа зрения.

Для оценки эффективности оперативного лечения данной категории больных с помощью метода транскраниальной допплерографии изучены скорости кровотока по средне-, переднемозговым и ипсилатеральной глазничной артериям в до- и послеоперационном периодах (табл.1).

Обращают на себя внимание позднее увеличение скорости кровотока по ГА и падение кровотока по КПМА, особенно выраженные к 7-м суткам после операции. Однако увеличение скоростей кровотока возникает не столько как результат операции, сколько как влияние массивной консервативной терапии, улучшающей метаболизм мозга и нормализующей сосудистую реактивность. Частота послеоперационных осложнений представлена в таблице 2.

Мы наблюдали высокое число послеоперационных осложнений (16,3%), однако частично эти осложнения были прогнозируемы. У 15 пациентов с гиперперфузионным синдромом имели место критический стеноз внутренней сонной артерии на фоне контралатеральной окклюзии ВСА и низкое ретроградное перфузионное давление (менее 20 мм рт. ст.). Частичный парез гортани наблюдался у пациентов с продолженной бляшкой, что потребовало дистального выделения ВСА с частичной резекцией шиловидного отростка. Следует отметить, что парез гортани самостоятельно разрешился в обоих случаях к 14-м суткам после операции. В результате инфаркта миокарда 1 пациент умер в раннем послеоперационном периоде. Проходящий неврологический дефицит наблюдался в 3 случаях и разрешился под воздействием лечения к моменту выписки. У 1 больного развился геморрагический инсульт на 2-е сутки после операции с выраженными речевым и двигательным дефицитами, у 1 больного – контрлатеральный инсульт в зоне окклюзированной внутренней сонной артерии.

При дуплексном сканировании, выполненном в течение 6 месяцев после операции, окклюзии зоны реконструкции не обнаружено. У 2 пациентов имел место рестеноз до 50%, эти больные отказались от проведения рекомендованной в клинике терапии (аспирином, клопидогрелем и аторвастатином). Аневризматических расширений зоны реконструкции отмечено не было.

В послеоперационном периоде у 67 (27%) больных зафиксирован положительный клинический эффект в виде повышения интеллектуальных и мнестических функций, снижения спастичности, улучшения трофических функций в пораженных конечностях, увеличения мышечной силы и объема движения. У остальных пациентов уменьшения неврологического дефицита в раннем послеоперационном периоде не наступило.

**Таблица 2. Осложнения у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом после выполнения каротидной эндартерэктомии**

| Осложнение | Ранний послеоперационный период | |
|---|---|---|
| | n = 245 | 100% |
| Инсульт на стороне операции | 2 | 0,8 |
| Инсульт контралатеральный | 1 | 0,4 |
| Смерть (аритмологическая) | 1 | 0,4 |
| Инсульт + смерть | 4 | 1,6 |
| Транзиторные ишемические атаки | 9 | 3,3 |
| Синдром церебральной гиперперфузии | 25 | 10,2 |
| Послеоперационная гематома | 3 | 1,2 |
| Частичный парез гортани | 2 | 0,8 |
| Всего | 40 | 16,3 |

В этих случаях мы рассматривали каротидную эндартерэктомию (КЭ) как основу для дальнейшей реабилитационной терапии и профилактики повторных инсультов.

Реабилитация пациентов, перенесших инсульт, заключается в комбинированном и координированном использовании медико-социальных мероприятий, направленных на восстановление физической, психологической и профессиональной активности пациентов. В настоящее время не вызывает сомнений то, что реабилитация больных с инсультом потенциально эффективна, причем ни возраст больных, ни наличие сопутствующих инсульту неврологических и соматических заболеваний, ни значительная выраженность постинсультного дефекта не являются признаками, абсолютно исключающими эффективность реабилитационных мероприятий. В отдаленном периоде после инсульта восстановление утраченных неврологических функций связано со структурной и функциональной реорганизацией центральной нервной системы, обозначаемой термином «пластичность», или «нейропластичность» [10]. Под пластичностью головного мозга обычно понимают его способность к компенсации структурных и функциональных расстройств, обусловленных органическим поражением [4, 10]. Ранее находившиеся под тормозным влиянием зоны ишемии мозга могут в условиях нормализации кровотока резко активизировать свою активность, влиять на другие отделы головного мозга, что подтверждается данными клинико-нейровизуализационных сопоставлений [10]. В процессе реабилитации пациентов после инсульта в настоящее время особое значение придается увеличению активности церебральных структур, располагающихся ипсилатерально по отношению к пораженной стороне мозга [11, 12]. Считается, что реабилитационные мероприятия могут быть эффективны у 80% больных, перенесших инсульт, только у 10% пациентов отмечается полное самостоятельное восстановление двигательного дефекта, у 10% – реабилитационные мероприятия безуспешны [12].

Эффект каротидной эндартерэктомии не ограничивается послеоперационным периодом, то есть не является следствием защиты мозга, анестезии и реактивной гиперемии, а материальным субстратом, на котором базируется дальнейшая реабилитация пациентов, не говоря уже о профилактической роли возникновения повторных инсультов.

Поскольку стеноз ВСА вызывает снижение реактивности и уменьшение кровоснабжения ипсилатеральной половины головного мозга [8, 9], актуальность защиты головного мозга от ишемического повреждения, выявление возможностей максимального ограничения зоны ишемии и улучшения функционального исхода при данной патологии становятся в последние годы одними из приоритетных направлений в ангионеврологии.

Большое внимание в связи с этим уделяется разработке новых эффективных методов нейропротекции, направленных на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток (отдаленных последствий ишемии): избыточного синтеза оксида азота и оксидантного стресса, активации микроглии и связанных с нею дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалического барьера, трофической дисфункции, апоптоза. Тесная взаимосвязь отдаленных последствий ишемии, а также общность триггерных механизмов этих последствий позволяют, наряду с локальным воздействием на них, использовать модулирующие влияния через системы регуляторов. Особо важную роль играют при этом эндогенные регуляторы функций центральной нервной системы – нейропептиды.

В последнее время мы расширили практику интраоперационного введения нейропротекторов. Одним из наиболее известных нейропротекторов, обладающим и нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов роста нейронов, является Церебролизин – продукт протеолитического расщепления свободных от липидов белковых компонентов головного мозга свиней. Молекулярная масса компонентов Церебролизина не превышает 10 000 Да, что обусловливает проникновение пептидов через гематоэнцефалический барьер и активное включение их в метаболизм нейронов головного мозга.

Изучение механизмов действия Церебролизина показало, что каждый из пептидов выполняет специфические трофическую и модуляторную функции: одни пептиды обладают самостоятельными нейротрофическими свойствами, другие индуцируют синтез эндогенного фактора роста нервов в астроцитах. Наряду с этим, пептиды Церебролизина активно взаимодействуют с нейротрансмиттерными системами, повышая функциональное взаимодействие нейронов и клеток глии, улучшая синаптическую передачу и пластичность ткани мозга. Нейротрофические эффекты препарата обусловливают повышенную выживаемость клеток мозга в условиях прекращения их нейротрофической поддержки со стороны клеток-мишеней и недостаточности кислорода и глюкозы. На клеточном уровне нейропротективный эффект Церебролизина связан с предотвращением повреждения дендритов. Под воздействием Церебролизина увеличивается уровень белка, ассоциированного с микротубулами-2 (МАР-2), снижается образование фосфорилированного тау-протеина. Цитоскелетный белок МАР-2 играет важную роль в жизнедеятельности нейронов. В основном этот белок локализован в дендритах, его изменения являются одним из наиболее чувствительных и ранних индикаторов обусловленного ишемией повреждения клеток, поскольку предшествуют необратимым повреждениям нейронов. Кроме того, нейротрофические свойства Церебролизина связаны с защитой цитоскелета нейронов вследствие ингибирования кальцийзависимых протеаз.

В 1991-1993 годах Е.И. Гусев и соавт. проанализировали дозозависимую эффективность Церебролизина в суточной дозе 10, 20 и 30 мл у больных в остром периоде каротидного ишемического инсульта, поступивших в стационар не позднее 12 ч от момента его развития. Препарат ускорял регресс очаговых неврологических симптомов, улучшал восстановительные процессы, при его применении проявлялась тенденция к снижению летальности (4 против 15% в контрольной группе, $p < 0,1$). При сравнительной оценке эффективности разных доз препарата обнаружено, что при отсутствии в клинике возможностей нейрофизиологического контроля оптимальной суточной дозой при инсульте средней тяжести является 10 мл, тяжелой – 20 мл.

Результаты проведенного G. Ladurner и соавт. многоцентрового рандомизированного контролируемого плацебо исследования свидетельствуют, что применение высоких доз Церебролизина (50 мл/сут) по сравнению с плацебо способствует достоверно более полному регрессу неврологических симптомов к концу острого периода заболевания, улучшает функциональное восстановление и восстановление навыков самообслуживания у пациентов в отдаленном периоде инсульта.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании, проведенном В.И. Скворцовой и соавт., доказана способность Церебролизина в высоких дозах (50 мл/сут) влиять на динамику морфометрической картины очага поражения мозга у больных с ишемическим инсультом, что проявляется уменьшением прироста размеров зоны поражения, по данным МРТ.

Таким образом, нейропротективная терапия Церебролизином – важная составляющая лечения ишемического церебрального инсульта, она не только влияет на ранние этапы ишемического повреждения, но и обеспечивает возможность метаболической защиты мозга в отдаленном периоде инсульта.

Основываясь на данных литературы и собственных клинических наблюдениях, мы ввели в схему интраоперационной защиты мозга Церебролизин в дозе 50 мл, применяя его внутривенно в момент пережатия внутренней сонной артерии или во время работы внутреннего шунта.

Следует отметить, что для максимальной реализации заложенных в препарате нейропротекторных и нейротрофических свойств целесообразно продолжить применение Церебролизина в дозе 20-50 мл/сут в течение 10 дней.

В нашем исследовании подобная схема применена у 65 пациентов с крайне низкой толерантностью ВСА к пережатию. Мы отметили следующие положительные эффекты применения данной схемы.

1. Более раннее просыпание пациентов.
2. Раннюю стабилизацию артериального давления.
3. У всех пациентов практически отсутствовали малые признаки раннего реперфузионного синдрома.
4. Улучшение процессов ранней реабилитации пациентов.
5. Нивелирование общемозговой симптоматики.

Считаем возможным предложить коллегам применение этого метода в каротидной хирургии как один из страховочных механизмов при пережатии ВСА.

## Выводы

1. Хирургическая коррекция стенозов сонных артерий у больных с выраженным неврологическим дефицитом при использовании разработанной нами методики отбора пациентов, предоперационной подготовки и хирургической техники обеспечивает положительный клинический эффект в 38,8% случаев, однако она сопряжена с приемлемым риском фатальных (2%) и тяжелых осложнений (2%) и способствует увеличению кровотока по интракраниальным артериям.

2. Хирургическое лечение у больных с выраженным неврологическим дефицитом показано при стенозе ИВСА более 60% с контралатеральной окклюзией сонной артерии, контралатеральном стенозе ВСА более 70%, двустороннем стенозе более 60%, стенозе ипсилатеральной ВСА любой степени в сочетании с деструкцией бляшки, при наличии множественных лакунарных инсультов в дополнение к основному очагу в пораженном полушарии головного мозга при стенозе ВСА более 60%.

Противопоказаниями к хирургическому лечению являются субтотальные поражения мозгового вещества на стороне перенесенного инсульта с образованием гигантских кист, интракраниальные эшелонированные поражения сосудов Вилизиева круга, а также невозможность добиться, несмотря на проводимую предоперационную подготовку, достаточного для постановки шунта времени безопасного пережатия сонной артерии на стороне операции.

3. Каротидная эндартерэктомия у данной категории пациентов способствует существенному увеличению кровотока как по ипсилатеральным, так и контралатеральным передним и среднемозговым артериям. Выраженность этого эффекта увеличивается к 30-м суткам после операции, как и скорость кровотока по глазничной артерии.

По нашим наблюдениям, применение Церебролизина в дозе 50 мл в/в интраоперационно в момент пережатия ВСА позволяет нивелировать риск каротидной эндартерэктомии, заложить основы ранней нейрореабилитации пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом. Дальнейшее продолжение курса терапии Церебролизином в дозе 20-50 мл/сут в течение 10 дней способствует улучшению клинического исхода, снижению инвалидизации, обеспечивает более полную социальную адаптацию послеоперационных больных.

## Литература


1. Белов Ю.В., Базылев В.В., Степаненко А.Б. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с асимптомным стенозом сонных артерий // Хирургия. – 2002. – № 5. – С. 4-6.
2. Мищенко Т.С. Вторичная профилактика ишемического мозгового инсульта // Український медичний часопис. – 2001. – № 5. – С. 9-18.
3. Пекарский В.В., Шипулин В.М., Суходоло И.В. и др. Малые стенозы сонных артерий: дифференциальный подход к диагностике и хирургическому лечению // Хирургия. – 1998. – № 3. – С. 30-35.
4. Покровский А.В., Казанчан П.О., Ермолюк Р.С. и др. Показания к реконструктивным вмешательствам на ветвях дуги аорты и экстракраниальных артериях // Хирургия. – 1988. – № 2. – С. 9-11.
5. Спинул А.А., Король А.П., Аксенов В.В. О возможности хирургического лечения больных с выраженным неврологическим дефицитом после перенесенного ишемического нарушения мозгового кровообращения в каротидных бассейнах // Бюллетень УАН. – 1999. – № 1. – С. 37-39.
6. Eckstein H., Ringleb P., Dorfler A. et al. The Carotid Surgery for Ischemic Stroke Trial: A prospective observational study on carotid endarterectomy in the early period after ischemic stroke // JVS. – 2002. – V. 36. – P. 997-1004.
7. Panetton J.M., Berger M.W., Lewis B.D. et al. Intraoperative duplex ultrasound during carotid endarterectomy // JVS. – 2001. – V. 35. – P.1-9.
8. Gasparis A., Ricotta L., Cuadra S. et al. High risk carotid endarterectomy: fact or fiction // JVS. – 2003. – V. 37. – P. 40-46.
9. Hoffmann M., Robbs J. Carotid endarterectomy after recent cerebral infarction // Eur J Vasc Endovasc Surg – 1999. – V. 18. – P. 6-10.
10. Lipton P. Ischemic Cell Death in Brain Neurons // Physiol Rev. – 1999. – V. 79. – P. 1431-1568.
11. Markus H., Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion // Brain. – 2001. – V. 124. – N. 3. – P. 457-467.
12. Michael B. Pritz Ph.Timing of Carotid Endarterectomy after stroke // Stroke. – 1997. – V. 28. – P. 2563-2567.
13. Zachrisson H., Berthelsen B., Blomstrand C. et al. High diastolic flow velocities in severe internal carotid artery stenosis: a sign of increased surgical risk? // JVS. – 2000. – V. 31. – P. 477-83.


* * *

лечение
инсульта
деменции
черепно-мозговой травмы

# Церебролизин®

Уникальное
НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ
& НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЕ действие

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

БЕЗОПАСНОСТЬ

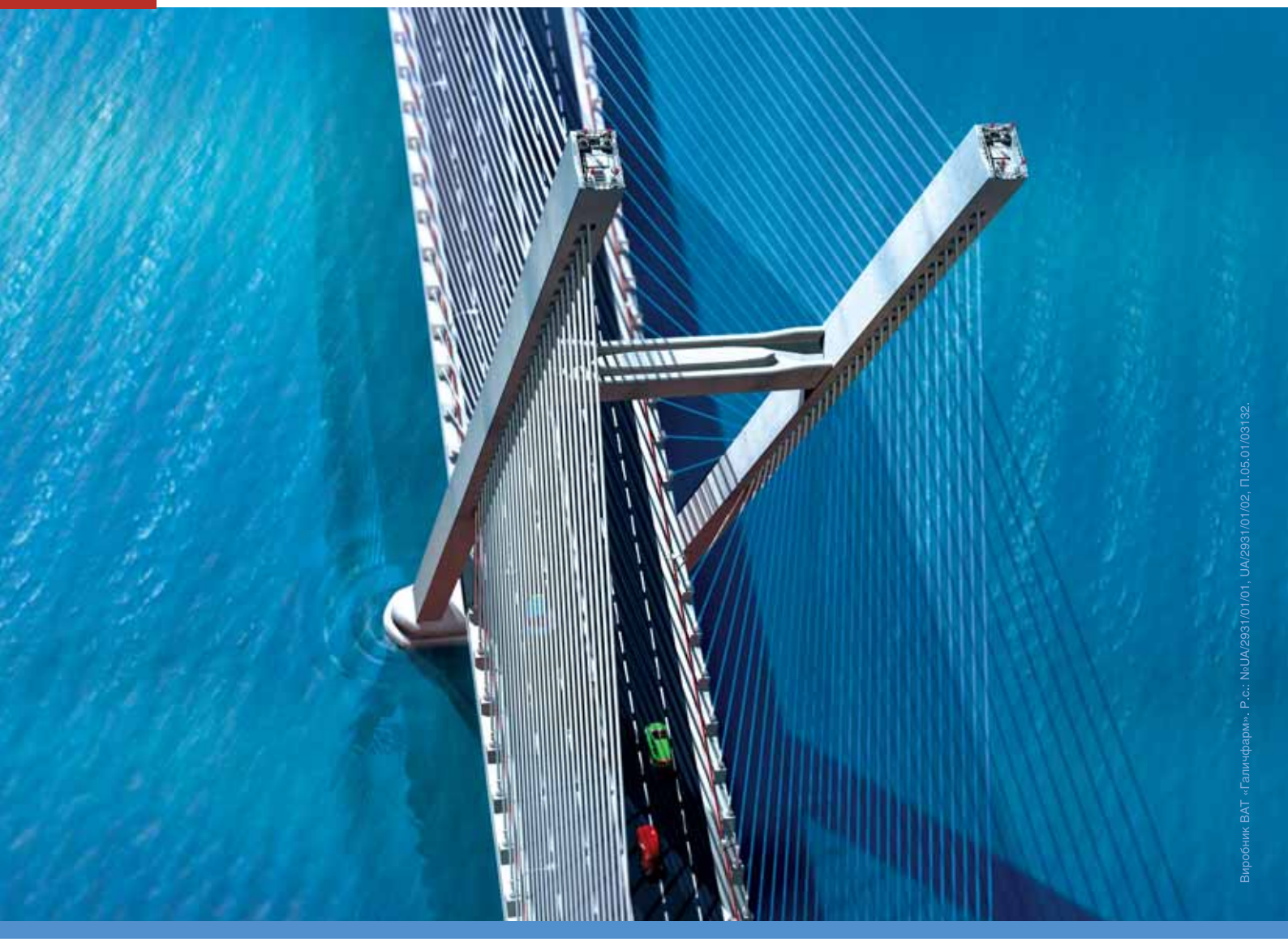
РС № UA/0761/01/01 от 17.03.04.,
UA/0799/01/01 от 05.04.04.

ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ
Представительство в Украине:
01030, Киев, ул. Б.Хмельницкого, 29/2, офис 12
Тел./факс: +38 044 537-06-40

Ebewe PHARMA

# Тіотриазолін

таблетки 0,1 г №50,
розчин для ін'єкцій 1% 2 мл №10,
розчин для ін'єкцій 2,5% 2 мл № 10



Виробник ВАТ «Галичфарм». Р.с.: №UA/2931/01/01, UA/2931/01/02, П.05.01/03132.

## ПОДВІЙНА ОПОРА, ПОДВІЙНИЙ ЕФЕКТ!

Міст не стоятиме міцно на одній опорі, потрібно щонайменше дві – не обов'язково бути архітектором, щоб це зрозуміти. Таку ж важливу підтримку для організму людини забезпечує ТІОТРИАЗОЛІН. Він є справжньою подвійною опорою для організму, водночас забезпечуючи гепато- і кардіопротективний ефект за рахунок антиоксидантної і протиішемічної дії.

В 2005 році понад мільйон українських пацієнтів було успішно проліковано ТІОТРИАЗОЛІНОМ*, що доводить високий рівень ефективності і безпечності ТІОТРИАЗОЛІНУ при використанні в кардіології, гастроентерології, хірургії, ендокринології та терапії.

ТІОТРИАЗОЛІН проявляє наступні ефекти:

- антиоксидантний
- протиішемічний
- мембраностабілізуючий
- антиангінальний.

* дані корпорації «Артеріум»

Додаткова інформація по продукту
8 800 307 0000*
* дзвінки зі стаціонарних телефонів у межах України безкоштовні

Ближче до людей
ARTERIUM

*В.Ю. Лишневская, д.м.н., М.С. Папуга, к.м.н., В.А. Ельникова, к.м.н.,*
*Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев*

# Выбор оптимальной метаболической терапии у больных ИБС пожилого возраста

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), оптимизация лечения данного заболевания остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Высокая медико-социальная значимость данной проблемы связана с осложняющими течение ИБС инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и внезапной коронарной смертью, частота развития которых значительно превышает ожидаемую при условии использования современных схем медикаментозной терапии. В связи с этим поиск способов увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных ИБС продолжается и направлен преимущественно на оптимизацию метаболических процессов в миокарде.

Достаточно длительное время антиишемическая эффективность метаболической терапии отрицалась, и лечение ИБС рассматривалось только с точки зрения улучшения гемодинамики. Действие традиционных лекарственных средств было направлено в основном на снижение потребности миокарда в кислороде или на увеличение его поступления. Однако препараты, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны в большей степени в профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от метаболических изменений, составляющих основу прогрессирования патологического процесса.

Как известно, в норме между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем имеется четкое соответствие, обеспечивающее нормальный метаболизм и, следовательно, функции клеток сердца. В нормальных условиях основными субстратами для выработки энергии в кардиомиоцитах служат свободные жирные кислоты (СЖК), окисление которых обеспечивает от 60 до 80% синтеза АТФ, и глюкоза (20-40% синтеза АТФ).

Коронарный атеросклероз приводит к развитию дисбаланса между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем, возникают нарушение перфузии миокарда и его ишемия. Недостаток кислорода вызывает изменения метаболизма кардиомиоцитов. Ограниченное количество кислорода распределяется между окислением глюкозы и СЖК, причем активность обоих путей метаболизма снижается. При ишемии глюкоза расщепляется преимущественно путем анаэробного гликолиза, образующийся пируват не подвергается окислительному декарбоксилированию, а переходит в лактат, что потенцирует внутриклеточный ацидоз. Остаточный аэробный синтез АТФ осуществляется в основном за счет СЖК, происходит так называемый сдвиг от окисления глюкозы к бета-окислению СЖК. Известно, что такой путь образования АТФ требует больших затрат кислорода и в условиях ишемии оказывается метаболически не выгодным. Избыток СЖК и ацетил-КоА ингибирует пируватдегидрогеназный комплекс и приводит к дальнейшему разобщению процессов гликолиза и окислительного декарбоксилирования, активации свободнорадикального окисления (СРО). Накопление СЖК – основного субстрата СРО в цитоплазме – оказывает повреждающее действие на мембрану кардиомиоцита, нарушает его функции [1, 2, 9].

Клеточный ацидоз, локальное воспаление и пероксидация, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза АТФ составляют основу развития электрофизиологической и функциональной дисфункции миокарда. Клинические проявления заболевания в данном случае представляют собой, по сути, верхушку айсберга, в основании которого лежат возникшие из-за нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда.

В связи с этим лекарственные средства, действие которых направлено на стабилизацию метаболизма миокарда, должны быть обязательным компонентом терапии ИБС.

Принципиально можно выделить два основных направления метаболической терапии при заболеваниях миокарда: оптимизацию процессов образования и расхода энергии, а также нормализацию баланса между интенсивностью СРО и антиоксидантной защитой.

Первыми препаратами, призванными улучшить состояние энергообмена миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, были средства, способствующие использованию и анаболизму макроэргических соединений (АТФ). Традиционно в данную группу включают витамины группы В (особенно $B_1$, $B_6$, $B_{12}$ и др.), инозин (рибоксин), инозит, который также считается витамином группы В. На определенном этапе развития медицинской науки эти препараты были достаточно популярны, однако опыт их клинического применения показал низкую эффективность такой терапии. В первую очередь неуспех был связан с фармакологической необоснованностью использования данного класса лекарственных средств. Очевидно, введение АТФ извне с фармакологической точки зрения не имеет значения, так как данный макроэрг образуется в организме в несравненно больших количествах. Использование его предшественника инозина (рибоксина) также не может гарантировать увеличение пула «готового» АТФ в клетках миокарда, поскольку как доставка деривата

пурина, так и его проникновение в клетку в условиях ишемии достаточно затруднены. Не установлено и состояния дефицита инозита в организме. Известно, что инозит содержится в целых зернах, фруктах и растениях в виде гексафосфата или фитиновой кислоты. В других формах он имеется в овощах и мясе, поэтому его отсутствие в организме, как макроэргетического соединения фосфата, клинически маловероятно.

Новым этапом метаболической терапии стало создание триметазидина – препарата, блокирующего в условиях гипоксии окисление СЖК. Уменьшение скорости окисления жирных кислот посредством триметазидина положительно влияет на обмен веществ ишемизированного миокарда, так как усиливается производство альтернативной энергии путем окисления глюкозы, намного эффективнее использующего кислород, количество которого ограничено. Кроме того, глюкоза не метаболизируется в лактат. На обоих этих механизмах основано цитопротективное действие триметазидина на ишемизированные клетки.

На сегодняшний день триметазидин достаточно хорошо изучен и широко используется в клинической практике. Недавний метаанализ 12 клинических исследований с триметазидином показал значительное уменьшение частоты ангинальных приступов у пациентов со стабильной стенокардией. Кардиопротекторные свойства триметазидина подтверждены также для чрескожной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования [12, 13].

Аналогичный механизм действия имеет получивший широкое распространение в странах СНГ препарат милдронат, способный ограничивать перенос через мембраны митохондрий одних лишь длинноцепочечных жирных кислот, сохраняя при этом способность короткоцепочечных жирных кислот свободно проникать в митохондрии, окисляться и высвобождать энергию.

Вторым относительно новым и перспективным направлением создания препаратов метаболического действия, в противовес угнетению метаболизма СЖК, является активация метаболизма глюкозы. Современные представители этого класса метаболических модуляторов – ранолазин и этомоксир. Ингибитор pFOX ранолазин, стимулирующий метаболизм глюкозы в миокарде, показал высокую антиишемическую активность у больных со стабильной стенокардией в качестве монотерапии (исследование MARISA) и в комбинации с бета-адреноблокатором (CARISA) [10, 13]. Однако в нашей стране эти препараты не зарегистрированы.

Опыт использования триметазидина, милдроната и ранолазина доказал не только целесообразность, но и практическую возможность достижения антиишемического эффекта при использовании препаратов метаболического действия. Однако, хотя на фоне уменьшения интенсивности бета-окисления СЖК и происходит относительное увеличение роли аэробного гликолиза, в силу сохранения гипоксического состояния последний может быть не вполне состоятелен. Также в условиях гипоксии и накопления пула СЖК может не принести результатов активация гликолиза. Отсутствие желаемого эффекта от стимуляции альтернативных путей синтеза макроэргов в значительной степени обусловлено некомпенсированной активацией СРО – универсального механизма повреждения клеточных систем в условиях гипоперфузии.

Участие свободных радикалов в сердечно-сосудистой патологии в настоящее время не оставляет сомнений. В частности, при стенокардии активация перекисных процессов обусловлена частыми ангинальными приступами, вызывающими гиперкатехоламинемию, стимулирующую липолиз, в результате которого увеличивается содержание СЖК, являющихся доступным субстратом для окисления. При гипоксии (ишемии) миокарда окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов нарушаются (то есть не доходят до конца), вследствие чего накапливаются промежуточные метаболиты цикла Кребса, крайне легко подверженные восстановлению с образованием свободных радикалов и перекисных соединений, угнетающих систему антиоксидантной защиты. В конечном итоге, создается парадоксальная ситуация – уменьшение кислорода в клетке приводит к увеличению кислородных радикалов. Развивающаяся после каждого эпизода транзиторной ишемии реперфузия миокарда также сопровождается значительной активацией (в сотни раз) свободнорадикальных процессов и выбросом липопероксидов в кровоток. Выраженная активация процессов СРО и следующая за ней реакция тканей и систем организма получили название оксидативного стресса [6, 11].

Особенно значим этот момент у пожилых людей, у которых один из ключевых патогенетических механизмов прогрессирования ИБС и развития ее осложнений связан именно с активацией СРО (преимущественная роль активации СРО в патогенезе ИБС у лиц старшего возраста обусловлена доказанной значимостью перекисных процессов в механизме старения). В связи с этим терапию метаболическими препаратами у данной категории больных целесообразно сочетать с назначением препаратов, обладающих антиоксидантным эффектом.

Сегодня основными группами препаратов, способными противостоять оксидативному стрессу, являются антиоксидантные средства, инактивирующие свободные радикалы и препятствующие их образованию, средства, участвующие в восстановлении антиоксидантов, или препараты, обладающие опосредованной антиоксидантной активностью. Последние непосредственно не являются антиоксидантами, но способны либо активировать антиоксидантную систему, либо повышать эффективность природных антиоксидантов, либо препятствовать окислению потенциальных субстратов.

Следует отметить, что антиоксиданты достаточно реже включают в схему лечения пациентов с коронарным атеросклерозом. Недостаточная популярность и отсутствие традиций их широкого применения в практической медицине во многом обусловлены отсутствием эффективных медикаментозных средств, обладающих антиоксидантной активностью и способных быстро уменьшать последствия оксидативного стресса. Реальные лекарственные формы, к сожалению, существуют только для витаминов, среди которых в практике широко применяют витамины С и Е. Отношение к этим лекарственным средствам у врачей двоякое. С одной стороны, патогенетическая обусловленность их применения при ИБС не вызывает сомнений, с другой – в проведенных организованных исследованиях (касающихся, в основном, ишемической болезни сердца) не удалось убедительно доказать их эффективность [6].

Одной из возможных причин отсутствия доказательств эффективности витаминов как антиоксидантов может быть то, что эти вещества представляют собой естественные метаболиты человеческого организма, для которых существует своеобразный физиологический коридор концентрации присутствия в тканях и средах организма. Если концентрация такого вещества снижается ниже нормы, его дефицит сразу проявляется возникновением какой-либо дисфункции. Если же концентрация данного вещества превышает норму при условии нормального функционирования организма, это не улучшает ход нормальных процессов, а напротив, может вызвать симптоматику передозировки. Для предупреждения подобных ситуаций служат системы инактивации и элиминации подобных веществ. В случае же возникновения патологического отклонения в процессе, который должны контролировать витамины, его избыточное количество естественно будет способствовать более быстрому и полному восстановлению нарушенных процессов. Однако увеличение концентрации данного вещества в организме, как уже упоминалось, может происходить только до определенного предела, а далее оно элиминируется или инактивируется, в силу чего достижение терапевтической концентрации витаминов становится трудно достижимым процессом.

Таким образом, перспективным направлением фармакологического поиска новых эффективных антиишемических препаратов является создание лекарственных форм, обладающих антиишемической, метаболической и антиоксидантной активностью, при этом имеющих минимальное количество побочных эффектов.

В качестве примера такого фармакологического средства отечественная фармацевтическая промышленность может предложить препарат тиотриазолин, обладающий как метаболическим, так и антиоксидантным эффектом.

В основе противоишемического эффекта тиотриазолина лежит его способность усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ, стабилизировать метаболизм кардиомиоцитов. В то же время тиотриазолин активирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных участках миокарда, активирует антирадикальные ферменты – супероксиддисмутазу и каталазу, глутатионпероксидазу, способствует экономизации расхода токоферола. Препарат тормозит образование начальных и конечных продуктов реакции перекисного окисления липидов в патологически измененных тканях, тем самым защищает структурно-функциональную целостность мембран кардиомиоцитов. Тиотриазолин снижает чувствительность миокарда к адренергическим кардиостимулирующим воздействиям катехоламинов и препятствует прогрессивному угнетению сократительной функции миокарда, повышает устойчивость кардиомиоцитов к гипоксии [8].

Эффективность тиотриазолина доказана многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [3, 4, 5, 8], однако опыт его применения у лиц пожилого возраста пока ограничен. В то же время изучение его антиишемической активности у данного контингента больных очень важно, поскольку пожилые люди составляют основную группу риска по частоте развития и неблагоприятному прогнозу течения ИБС.

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение антиишемической эффективности тиотриазолина (производства корпорации АРТЕРИУМ, Украина) у больных ИБС пожилого возраста. В качестве препарата сравнения был использован рибоксин.

## Материалы и методы

Были обследованы 50 больных ИБС в возрасте 60-74 лет (средний возраст составил 67,5 ± 4,5 года) с диагнозами: ИБС, стабильная стенокардия II-III ФК, СН I степени.

Всем пациентам в исходном состоянии был проведен тредмил-тест и суточное мониторирование ЭКГ на аппарате CUSTO (Siemens, Германия).

После первичного осбледования все больные по принципу случайной выборки были разделены на две подгруппы по 25 человек.

Первой группе был назначен тиотриазолин 2,5% в дозе 4 мл в виде внутривенных инъекций (курс 10 инъекций) с последующим переходом на таблетированный прием препарата в дозе 600 мг/сут в течение трех месяцев.

Второй группе после первичного обследования был назначен отечественный препарат рибоксин 2% в дозе 4 мл в виде внутривенных инъекций (курс 10 инъекций) с последующим переходом на таблетированный прием препарата в дозе 600 мг/сут в течение трех месяцев.

В качестве базисной терапии все больные получали бета-адреноблокаторы и нитропрепараты по требованию.

По окончании лечения было проведено повторное обследование с оценкой антиишемической эффективности тиотриазолина и рибоксина.

Данные обработаны с использованием статистического пакета программы EXCEL.

## Результаты

Согласно полученным данным все больные хорошо перенесли метаболическую терапию обоими препаратами, однако выраженность антиишемического эффекта при использовании тиотриазолина и рибоксина оказалась различной.

Так, согласно результатам тредмил-теста, препарат тиотриазолин достоверно увеличивал длительность нагрузки и максимально достижимую на пике нагрузки ЧСС, уменьшая при этом суммарный средний уровень смещения сегмента ST и уровень систолического АД (табл. 1). Рибоксин, однонаправленно влияя на длительность нагрузки, в отличие от тиотриазолина, значительно меньше воздействовал на уровень суммарного смещения ST и максимальную ЧСС и практически не влиял на уровень АД на пике нагрузки (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что тиотриазолин обладает достоверным антиишемическим эффектом и способствует экономной работе миокарда. При этом антиишемическая эффективность рибоксина оказалась достоверно ниже, экономизации работы сердечной деятельности не наблюдалось.

Результаты нагрузочного теста были подтверждены данными суточного мониторирования ЭКГ, согласно которым на фоне приема тиотриазолина отмечалось достоверное уменьшение времени суточной ишемии миокарда и длительности отдельных эпизодов ишемии. Также заслуживает внимания уменьшение частоты желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол (ЖЭС и СВЭ), позволяющее говорить об улучшении электрофизиологических характеристик миокарда на фоне терапии тиотриазолином.

**Таблица 1. Влияние тиотриазолина и рибоксина на уровень нагрузки больных ИБС пожилого возраста (по данным тредмил-теста)**

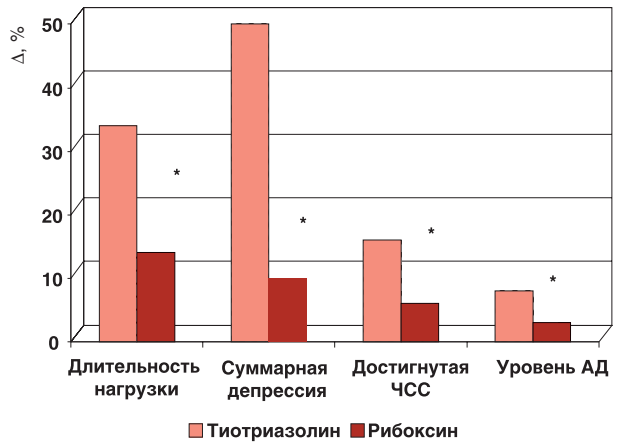
| Показатель | Тиотриазолин | | Рибоксин | |
|---|---|---|---|---|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Общая продолжительность нагрузки (мин) | 2,51 ± 0,22 | 3,47 ± 0,17* | 2,47 ± 0,09 | 2,84 ± 0,13* |
| Средняя суммарная депрессия ST (мм) | 1,71 ± 0,03 | 0,87 ± 0,06* | 1,81 ± 0,14 | 1,63 ± 0,12* |
| Достигнутая ЧСС (% от максимальной) | 73,8 ± 3,2 | 85,6 ± 2,1* | 76,9 ± 4,7 | 81,7 ± 3,2 |
| Уровень АД сист. (мм рт. ст.) | 167,5 ± 3,9 | 154,6 ± 3,2* | 162,5 ± 5,2 | 158,7 ± 4,8 |

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения в каждой группе.

**Таблица 2. Антиишемическая и антиаритмическая активность тиотриазолина и рибоксина у больных ИБС пожилого возраста (по данным суточного мониторирования ЭКГ)**

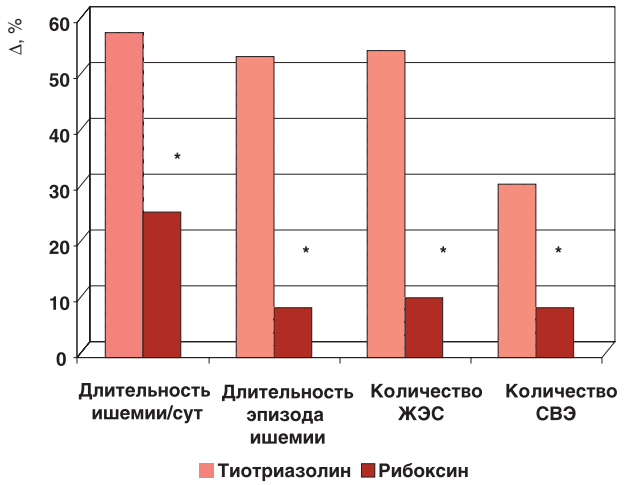
| Показатель | Тиотриазолин | | Рибоксин | |
|---|---|---|---|---|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Длительность ишемии в сутки (мин) | 34,5 ± 2,2 | 14,6 ± 1,7* | 31,6 ± 2,6 | 23,4 ± 2,1* |
| Средняя длительность эпизодов ишемии (мин) | 10,2 ± 0,7 | 4,6 ± 0,2* | 9,7 ± 0,6 | 8,9 ± 1,1 |
| Количество желудочковых экстрасистол | 384,5 ± 9,2 | 176,6 ±11,7* | 321,6 ± 34,6 | 286,5 ± 22,1 |
| Количество суправентрикулярных экстрасистол | 214,6 ± 9,1 | 148,3 ± 11,2* | 327,2 ± 16,5 | 298,4 ± 17,1 |

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения в каждой группе.




Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении влияния тиотриазолина и рибоксина.

**Рис. 1. Сравнительная эффективность тиотриазолина и рибоксина (по данным тредмил-теста) у больных ИБС пожилого возраста**




Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении влияния триотриазолина и рибоксина.

**Рис. 2. Сравнительная эффективность тиотриазолина и рибоксина (по данным суточного мониторирования ЭКГ) у больных ИБС пожилого возраста**

При этом рибоксин, оказав позитивное влияние на продолжительность суточной ишемии, практически не влиял на длительность отдельных эпизодов ишемии миокарда и не оказывал достоверного влияния на частоту и характер нарушений сердечного ритма (табл. 2, рис. 2).

## Выводы

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сделать следующие выводы:

- тиотриазолин является эффективным средством метаболической терапии, обладающим антиишемической и антиаритмической активностью;
- антиишемическая эффективность тиотриазолина значительно превышает антиишемическую эффективность рибоксина в терапии больных ИБС пожилого возраста;
- учитывая хорошую переносимость, эффективность и безопасность, тиотриазолин может быть рекомендован в качестве метаболического препарата при лечении ИБС у лиц пожилого возраста.

## Литература


1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Украинский кардиологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 86-92.
2. Бобров В.О., Кулішов С.К. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії. – Полтава: Дивосвіт. – 2004. – 240 с.
3. Боярская Л.Н., Мазур В.И., Солодова И.В. и соавт. Тиотриазолин в комплексном лечении функциональных заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей и подростков // Провизор. – 2003. – № 6. – С. 22-23.
4. Визир А.Д., Березин А.Е., Крайдашенко О.В. Влияние тиотриазолина на состояние кардиогемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с явлениями недостаточности кровообращения // Украинский кардиологический журнал. – 1996. – № 4. – С. 15-17.
5. Геруш О.В., Косуба Р.Б., Піняжко О.Р. Реальні ефекти тіотриазоліну: Методичні рекомендації. – К.: – 2003. – 21 с.
6. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 70-74.
7. Дунаев В.В., Белай И.М., Мазур А.И., Тишкин В.С. Оценка фармакодинамических эффектов тиотриазолина при гиперлипидемии // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя. – 2002. – Вип. 8. – С. 70-73.
8. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименковский Б.С., Стец В.Р. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. – Запорожье. – 2005. – 160 с.
9. Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with methabolic agents // Eur Heart J. – 1999. – V. 1. – P. 40-48.
10. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. et al. for the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. JAMA 2004; 291: 309-16.
11. Dhalla N.S., Temsah R.M., Netticadan T. Role of oxydative stress in cardiovascular disease // J Hypertension. – 2000. – V. 18. – P. 655-673.
12. Di Napoli P., Taccardi A.A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. Heart 2005; 91: 161-5.
13. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. Eur Heart J 2004; 25: 634-41.


* * *