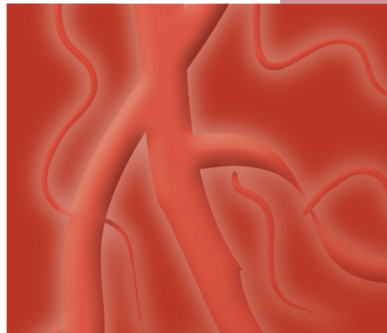


Практична ангіологія



ЗМІСТ

Актуально

- Современная стратегия ведения больных с ишемическим инсультом
Т.С. Мищенко 5
- Инсульт у пациентов молодого возраста
Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко 14
- Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе
В.В. Афанасьев, С.А. Румянцева, С.А. Климанцев и др. 22

Профилактика

- Профилактика инсульта в старческом возрасте:
в чем состоят особенности?
В.А. Яворская, Ю.В. Фломин 25
- Индивидуализированная профилактика инсульта
М.М. Танамян, М.А. Домашенко, З.А. Суслина 31

Диагностика и лечение

- Антитромботическая терапия при кардиоэмболическом инсульте
А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина 34
- Антигипертензивная терапия у лиц с перенесенным ишемическим
инсультом или транзиторными ишемическими атаками
Е.А. Ярынкина 38
- Гіпотензивні та метаболічні ефекти препарату Ліпріл виробництва
ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у хворих на артеріальну
гіпертензію із супутнім цукровим діабетом 2-го типу
В.А. Чернишов, І.І. Єрмакович, О.Г. Гапонова та ін. 43
- Лекарственные взаимодействия нейроцитопротекторов
В.В. Афанасьев, И.Ю. Лукьянова 47
- Длительное применение розувастатина: критическая оценка
пользы и рисков, сравнение с другими гиполипидемическими
препаратами
L. Calza 53
- Шкала тяжести инсульта
Национальных институтов здоровья США (NIHSS)
(National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) 59
- Комплексная нейропротекция при острой ишемии мозга
С.А. Румянцева, В.В. Афанасьев, Е.В. Елисеев и др. 65

Коморбидность инсульта

- Инсульт у больных сахарным диабетом
Б.Н. Маньковский 72

Реабилитация

- Медицинская реабилитация постинсультных больных
с применением новых физиотерапевтических технологий
И.З. Самосюк, Н.И. Самосюк, Е.Н. Чухраева, Н.М. Шпильчак. 74

Дайджест

- Новые данные по использованию ницерголина
при ишемическом инсульте 51

**Ваша перемога
над болем та запаленням!**



**Не терпіть головний біль –
прийміть IMET!**

Реєстраційне посвідчення № UA/4029/01/01 від 16.12.2005



**Майбутнє анальгетиків
вже сьогодні!**

РП № UA/9258/01/01 від 23.01.2009,
РП № UA/3764/01/01 від 11.11.2005



**Золотий стандарт
проти запальної терапії!**

РП UA/9701/02/02 від 05.03.2010, РП UA/9701/05/01 від 05.03.2010,
РП UA/9701/02/01 від 05.03.2010, РП UA/9701/01/01 від 05.06.2010,
РП UA/9701/04/01 від 05.03.2010



**Точно визначена
ціль ЦОГ-2!**

РП № UA/9855/01/01 від 13.07.2009

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво в Україні: 02098, м. Київ, вул. Березнякська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Практична ангіологія.
Спеціальний випуск
«Конференція «Інсульт»

Учредитель
Игорь Иванченко

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Генеральный директор
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Директор
Владимир Савченко
Savchenko@id-zu.com

Научный консультант спецвыпуска
С.П. Московко

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

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

Медицинский редактор
Константин Кремец

Литературный редактор/корректор
Маргарита Малашкевич

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

Менеджер по рекламе
Юлия Гончарова
goncharova@id-zu.com

Отдел распространения
(044) 391-5476
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ №14872-3843Р от 15. 01. 2009

Подписано в печать 02. 04. 2010
Печать – ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим»
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3
Подписной индекс – 94976

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.
Защищено авторским правом.

Адрес редакции:
04208, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35 А, 2-й этаж
Тел./факс: (044) 585-61-21,
585-61-22

Редакційна колегія

Денисюк Віталій Іванович

Д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова

Дзяк Георгій Вікторович

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

Долженко Марина Николаевна

Д.м.н., професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Національної медичної академії послідипломного освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Кобалава Жанна Давидовна

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

Кулик Любомир Владимирович

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

Маньковский Борис Никитович

Д.м.н., професор, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії послідипломного освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Митченко Елена Ивановна

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

Мищенко Тамара Сергеевна

Д.м.н., професор, керівник відділу судинної патології головного мозку Інституту неврології, психіатрії та наркології АМН України, головний невролог МЗ України (г. Харків)

Московко Сергей Петрович

Д.м.н., завідувач кафедри нервових захворювань Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

Никольников Павел Иванович

Д.м.н., завідувач відділом хірургії судин Інституту хірургії та трансплантології АМН України (г. Київ)

Паньків Владимир Иванович

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

Пархоменко Александр Николаевич

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

Сиренко Юрий Николаевич

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

Тронько Николай Дмитриевич

Член-кореспондент НАН і АМН України, д.м.н., професор, директор Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комиссаренко (г. Київ)

Фонякин Андрей Викторович

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

Яворская Валентина Алексеевна

Д.м.н., професор кафедри невропатології та нейрохірургії Харківської медичної академії послідипломного освіти (г. Харків)

Современная стратегия ведения больных с ишемическим инсультом

В настоящее время мозговой инсульт (МИ) является одной из основных причин смертности и инвалидизации населения планеты. Ежегодно около 15 млн людей переносят МИ, а почти 5,7 млн на планете умирают вследствие него. При этом заболеваемость и смертность от МИ широко варьирует в разных странах мира. В среднем частота инсульта составляет 200 случаев на 100 тыс. населения [1]. В ближайшие десятилетия эксперты Всемирной организации здравоохранения предполагают дальнейший рост количества МИ. Согласно прогнозам, к 2020 г. заболеваемость инсультом возрастет на 25%, что обусловлено «постарением» населения планеты и ростом распространенности в популяции таких факторов риска МИ, как артериальная гипертензия (АГ), болезни сердца, сахарный диабет, гиподинамия, ожирение, курение и др. [2].

МИ — это и одна из главных причин инвалидизации взрослого населения. Инсульт оказывает разрушительное влияние на жизнь пациентов и тех, кто обеспечивает за ними уход, и является огромным финансовым бременем для систем здравоохранения в разных странах. В развитых странах на него приходится около 4% всех затрат здравоохранения. В Соединенном Королевстве суммарные общественные затраты (прямые и непрямые), связанные с оказанием помощи пациентам с инсультом, оцениваются в 8,9 млрд фунтов стерлингов. В США прямые и непрямые расходы, связанные с инсультом, составляют примерно 65,5 млрд долларов.

Также актуальна проблема МИ в Украине, где ежегодно происходит около 100-120 тыс. новых случаев инсульта. В 2009 г. инсульт перенесли 105 836,0 жителей, что на 100 тыс. населения составляет 280,2. 35,5% — это люди трудоспособного возраста. Несмотря на то что смертность от МИ в Украине уже в течение 5 лет имеет тенденцию к стабилизации и даже к некоторому снижению, по сравнению с развитыми странами мира этот показатель в нашей стране в 2-3 раза выше. Ежегодно около 18 тыс. украинцев становятся инвалидами вследствие МИ.

Возрастающая в последние годы распространенность МИ, высокая смертность и инвалидизация, связанная с ним, определяют большую медико-социальную значимость этого заболевания.

В структуре МИ ишемические нарушения мозгового кровообращения занимают лидирующее положение, так как они значительно чаще встречаются, чем геморрагические. В развитых странах это соотношение составляет 7 : 1, в Украине — 3,6 : 1.

В течение последнего десятилетия было опубликовано множество обзоров и рекомендаций по лечению инсульта или специфических аспектов помощи при инсульте. Проведенные многоцентровые исследования по изучению эффективности методов лечения острого периода МИ и его вторичной профилактики позволили внести коррективы в существующие ранее клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом (ИИ).

В 2008 г. Европейское инсультное общество, Европейская организация инсульта подготовили и издали обновленные рекомендации по ведению больных с ИИ [3]. Аналогичные изменения были внесены членами рабочей группы и Американской ассоциации сердца в рекомендации по ведению и оказанию междисциплинарной помощи при лечении пациентов с острым ИИ [4]. Исходя из основных положений перечисленных выше клинических рекомендаций, современная стратегия ведения больных с ИИ выглядит следующим образом.

Острейшая фаза МИ длится первые 3-24 часа после начала инсульта. Обычно она включает догоспитальный этап и помощь в специализированных инсультных отделениях. Концепция «Время — мозг» означает, что помощь при инсульте должна быть экстренной.

Оказание неотложной помощи

Догоспитальный этап

Распознавание признаков и симптомов инсульта самим пациентом или родственниками и окружающими, характер первого медицинского контакта и способ транспортировки в стационар имеют, в итоге, большое значение.

Поэтому в тот момент, когда появляются симптомы инсульта, пациенты или их родственники должны обратиться за помощью в скорую медицинскую помощь (СМП). Работникам СМП следует знать алгоритм опроса для диагностики острого инсульта во время телефонного контакта. Наиболее сложной и ответственной задачей на этом этапе является точная и быстрая диагностика инсульта и проведение дифференциального диагноза с другими заболеваниями, связанными с повреждением мозга. Основную роль при этом играет анамнез, собранный со слов родственников, окружающих или самого больного. Дополнительная информация о наличии у больного любых сосудистых заболеваний (АГ, фибрилляция предсердий, атеросклероз нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда) или других факторов риска (сахарный диабет, злоупотребление алкоголем и др.) подтверждает предположение об инсульте. Параллельно

с оценкой неврологического статуса проводится оценка витальных функций (дыхания, кровообращения). Осмотр больного следует начинать с оценки адекватности оксигенации, уровня артериального давления (АД), наличия судорожного синдрома, психомоторного возбуждения.

Диспетчеры и врачи СМП должны быть готовы диагностировать инсульт, используя такие простые методики, как тест лицо-рука-речь. Они также должны быть готовы оказать необходимую помощь пациентам, которые нуждаются в неотложной помощи вследствие ранних осложнений или сочетания инсульта с другими состояниями (нарушение сознания, судорожные приступы, рвота или нестабильность гемодинамики).

Пациенты с симптомами инсульта должны быть без промедления доставлены в ближайшее лечебное учреждение, в составе которого имеется отделение для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (инсульта) и в котором выполняется экстренная диагностика и терапия. Пациенты с давностью симптомов инсульта в пределах 3 часов должны быть осмотрены и транспортированы в первую очередь как кандидаты для тромболитической терапии. Персонал СМП должен информировать инсультное отделение о том, что больной транспортируется.

Таким образом, экстренная догоспитальная помощь пациенту с острым инсультом основывается на следующих положениях:

1. Выявление симптомов инсульта.
2. Определение времени, когда у больного появились первые симптомы заболевания.
3. При необходимости проведение экстренных мероприятий: обеспечение проводимости дыхательных путей, эффективного дыхания, обеспечение кислородом пациентов с гипоксемией, купирование судорожного синдрома.
4. Немедленная транспортировка с оповещением в принимающий стационар. Больные с МИ должны быть госпитализированы в стационар настолько быстро, насколько это возможно.

Госпитальный этап

Госпитальный этап лечения больных с МИ заключается в экстренной интенсивной терапии, которая проводится в инсультных или реанимационных отделениях многопрофильных больниц. Они должны быть оснащены современной диагностической аппаратурой, включающей компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ), и работающей в круглосуточном режиме, а также иметь подготовленный (знания по нейрореанимации) персонал для ведения таких больных. Инсультное отделение должно быть укомплектовано мультидисциплинарным штатом сотрудников. Основными специалистами мультидисциплинарной бригады являются врачи (неврологи, интернисты), медсестры, инструкторы ЛФК, эрготерапевты, массажисты, логопеды. Непременным условием является также наличие в штате нейрохирургов, так как около 30% больных нуждаются в консультации или оказании этого вида специализированной помощи.

Последние систематические обзоры подтвердили более высокую эффективность лечения пациентов (снижение смертности и инвалидизации) в инсультных отделениях по сравнению с теми, кто лечился в общем неврологическом отделении. Несмотря на то что лечение в инсультных отделениях более дорогое, чем в отделении общей неврологии, оно позволяет снизить затраты

на дальнейшее лечение и реабилитацию и является экономически выгодным.

Диагностика

Осмотр больного при поступлении в приемный покой стационара следует начать с оценки неврологического статуса и витальных функций, включающих оценку адекватности оксигенации, уровня АД. Неврологический осмотр больного включает оценку уровня бодрствования (использование шкалы Глазго) и степени неврологического дефицита (использование шкалы Национального института здоровья [NIHSS] или Скандинавской).

Пациентам с подозрением на инсульт рекомендуется проведение в экстренном порядке КТ или МРТ головного мозга.

В острой стадии должны применяться чувствительные и специфичные методы нейровизуализации [5,6]. Нейровизуализация должна обеспечивать информативные изображения и в то же время быть простой в техническом исполнении. Для выбора правильного метода визуализации необходимо быстрое прицельное неврологическое обследование больного. При этом должно приниматься во внимание состояние пациента. В частности, до 50% пациентов с тяжелым инсультом МРТ-исследование проводится не может по тяжести состояния и при наличии противопоказаний.

Рутинная КТ является доступным методом, позволяющим исключить состояния, имитирующие инсульт, и дифференцировать ишемический и геморрагический инсульты в течение первых 5-7 дней от развития заболевания.

Кроме того, КТ головного мозга обычно достаточно для проведения тромболитика.

Ранние КТ-признаки ИИ включают:

- снижение коэффициента поглощения;
- отек ткани мозга со сглаженностью борозд и извилин;
- гиперденсивность артерий, которая является высокоспецифичным признаком внутрисосудистого тромбоза.

Экстренная КТ головного мозга – наиболее предпочтительный метод исследования больных в остром периоде инсульта по соотношению цена/качество. Вместе с тем метод КТ имеет свои недостатки. Так, он является недостаточно чувствительным для исключения хронических внутримозговых гематом. У больных с малым инсультом визуализация очага в первые часы заболевания возможна только в половине случаев. И у 1/3 пациентов со среднетяжелым и тяжелым инсультом отсутствует визуализация ишемических изменений на КТ в течение первых часов от развития заболевания.

Более чувствительным, но и более дорогим методом нейровизуализации является МРТ головного мозга. При проведении МРТ головного мозга рекомендуется использовать диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ).

МРТ с ДВИ – более чувствительный метод для диагностики ранних ишемических изменений, чем КТ. Высокая чувствительность этого метода особенно актуальна в диагностике инсультов в вертебрально-базилярном бассейне, лакунарных и небольших корковых очагов. МРТ также позволяет диагностировать небольшие и старые геморрагические очаги в отдаленном периоде. Метод МРТ менее пригоден для исследования пациентов в возбужденном состоянии или больных с рвотой и аспирацией. Риск аспирации возрастает у пациентов с нарушенным самостоятельным дыханием.

Во время проведения нейровизуализации (особенно больным с тяжелым инсультом) могут проводиться реабилитационные мероприятия, цель которых состоит в предотвращении развития гипоксии.

Нейровизуализация — основной диагностический тест острой фазы. От ее результатов зависит дальнейшее лечение.

Пациентам с транзиторными ишемическими атаками (ТИА), малым инсультом и спонтанным регрессом симптоматики рекомендуется проведение в срочном порядке методов сосудистой визуализации (ультразвук, КТ-ангиография или МР-ангиография).

Сосудистая визуализация должна проводиться в сжатые сроки для выявления у больных стеноза артерий с целью последующего проведения этим пациентам эндартерэктомии или ангиопластики. Широко доступными методами являются неинвазивное исследование экстра- и интракраниальных артерий с использованием цветного дуплексного сканирования, КТ-ангиографии или контрастной МР-ангиографии. Эти исследования относительно безопасны, в то время как риск возникновения инсульта у больных с симптоматическим стенозом каротидных артерий при проведении интраартериальной ангиографии составляет 1-3%. При недостаточной информативности перечисленных методов может быть использована дигитальная субтракционная ангиография.

После проведения нейровизуализации выполняется необходимый минимум диагностических тестов: электрокардиография (ЭКГ) в 12-ти отведениях. Показано осмотр окулиста и лабораторные исследования. Последние включают анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов и гематокрита, уровень глюкозы в крови, электролиты плазмы, газы крови, осмолярность, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, уровни мочевины, креатинина, международный нормализованный коэффициент и др.

После выполненного комплекса обследований, которые наиболее оптимально проводить в приемном покое и рентгеновском отделении, больные повторно осматриваются неврологом и нейрохирургом и определяется тактика ведения пациента.

Другие диагностические процедуры (рентгенография черепа, органов грудной клетки, эхокардиография [ЭхоКГ], электроэнцефалография [ЭЭГ], консультация эндокринолога и др.) выполняются по показаниям уже в инсультном отделении.

В инсультном отделении проводится суточный мониторинг неврологического статуса, уровня сознания, АД, пульса, температуры тела, газового состава крови.

В более интенсивном мониторинге нуждаются определенные группы пациентов, в частности с расстройствами уровня сознания, прогрессирующим неврологическим дефицитом или сопутствующими кардиальными и легочными заболеваниями. Тщательный мониторинг также требуется в течение первых 24 часов после тромболитической терапии. Некоторым больным необходимо проведение мониторинга ЭКГ. Он рекомендован пациентам с диагностированными кардиомиопатиями, сердечными аритмиями (в том числе и в анамнезе), нестабильным АД, клиническими признаками сердечной недостаточности, инфарктами мозга в области инсультной коры.

ЭхоКГ проводится пациентам с наличием кардиальной патологии, с подозрениями на кардиальный источник

эмболии, патологию аорты, парадоксальную эмболию, при неустановленной причине инсульта.

Лечение ишемического инсульта

Лечение острого периода ИИ включает:

1. Общую терапию.
2. Дифференцированное (патогенетическое) лечение.
3. Терапию и профилактику осложнений.
4. Раннюю реабилитацию.
5. Вторичную профилактику.

Перед лечением в инсультном отделении на основании комплекса проведенных исследований необходимо попытаться определить подтип ИИ (атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, гемодинамический, связанный с гемореологическими нарушениями крови), так как от этого зависит выбор терапии (тромболитизис, антикоагулянты, регуляция общей гемодинамики, лечение фибрилляции предсердий и др.). Это важно также и для определения стратегии вторичной профилактики.

Общая терапия инсульта

Общая терапия инсульта направлена на восстановление жизненно важных органов и систем. Она включает:

- коррекцию нарушений дыхания;
- регуляцию функций сердечно-сосудистой системы;
- нормализацию водно-электролитного баланса;
- контроль метаболизма глюкозы и температуры тела.

Коррекция нарушений дыхания. Мониторинг функций внешнего дыхания и кислорода крови проводится с помощью пульс-оксиметра. На сегодняшний день нет доказательств того, что применение дополнительной оксигенации оказывает благоприятное влияние на состояние пациентов с инсультом. Поэтому при отсутствии гипоксемии применение дополнительной оксигенации не рекомендуется.

Тем не менее, существует общепринятое положение, что дополнительная оксигенация эффективна у пациентов, находящихся в состоянии гипоксии. Пациентам же с гипоксемией (сатурация кислорода ниже 95%) требуется введение кислорода 2-4 л/мин. Как правило, это больные со стволовым инсультом, с обширными очагами поражения в бассейне средней мозговой артерии (злокачественный инфаркт средней мозговой артерии).

Больным с тяжелыми заболеваниями легких, нарушенным уровнем сознания, утраченными стволовыми рефлексами и острой аспирацией показана интубация.

Регуляция функций сердечно-сосудистой системы включает, в первую очередь, контроль АД. АД возникает у 75% больных в остром периоде мозгового инсульта. У большинства пациентов повышенное АД снижается на 10-14-й день, однако у 30% — сохраняется высоким. Не рекомендуется снижать АД больным с ИИ, если систолическое АД < 220 мм рт. ст., а диастолическое (ДАД) < 120 мм рт. ст. Исключение составляют больные с сердечной недостаточностью, острым инфарктом миокарда, расщеплением аорты, острой почечной недостаточностью, острой гипертонической энцефалопатией, а также больные, которым планируется проведение тромболитической или гепаринотерапии. Таким пациентам показано немедленное введение антигипертензивных препаратов. Оптимальным уровнем АД у больных с АД в анамнезе является уровень 180/190-105 мм рт. ст., без АД — 160/90 мм рт. ст. Для снижения АД могут быть использованы препараты

с кратковременным антигипертензивным эффектом и минимальным воздействием на церебральную гемодинамику. Например, каптоприл 6,25-12,5 мг *per os*, лабетолол 5-20 мг внутривенно, клофелин 0,15-0,3 мг внутримышечно или внутривенно или 0,15-0,075 мг *per os*. У больных с ДАД > 140 мм рт. ст. показано применение нитроглицерина или нитропруссиды натрия в дозе 0,5-1,0 мг/кг/мин. При этом снижение АД не должно быть резким. Следует избегать сублингвального применения антагонистов кальция (нифедипина) с целью избежания резкого снижения АД.

Значительно реже у пациентов с ИИ возникает артериальная гипотензия. Ее причинами могут быть снижение объема циркулирующей крови, уменьшение сердечного выброса вследствие инфаркта миокарда или аритмий. Поэтому больным с гипотензией показано восстановление объема циркулирующей крови путем проведения инфузионной терапии (реополиглюкин, гидроксипрохлорид, NaCl 0,9%) и/или введения добутамина 5-50 мг/ч.

Пациентам с нарушением сердечного ритма для его восстановления показано применение медикаментов, кардиоверсии или водителей ритма.

Нормализация водно-электролитного баланса. Очень важным направлением общей терапии острого инсульта является нормализация водно-электролитного баланса, который необходимо контролировать ежедневно, чтобы избежать уменьшения объема циркулирующей крови, повышения гематокрита, снижения реологических свойств крови. Группу риска в этом плане составляют больные пожилого возраста, у которых отмечается склонность к дегидратации. Вместе с тем, избыточная инфузия повышает риск развития отека мозга и отека легких. Тем пациентам, у которых уже развился отек мозга, рекомендуется поддерживать отрицательный водный баланс на 300-350 мл. Дополнительное введение жидкости может потребоваться больным с гипотензией, возникшей вследствие гиповолемии, с температурой тела выше 37,5 °С, с диареей, рвотой, выраженным гипергидрозом. В таких ситуациях применяется болюсное введение жидкостей на фоне тщательного контроля кардиоваскулярного ответа больного на инфузию. При этом противопоказаны растворы глюкозы, гипотонические растворы (NaCl 0,45%), так как их применение повышает риск развития отека мозга.

Проведенные исследования не показали положительного влияния инфузионной терапии и гемодилюции на исход инсульта.

Контроль метаболизма глюкозы. Необходимо регулярно следить за уровнем глюкозы крови, особенно у больных с сахарным диабетом. Известно, что как гипер-, так и гипогликемия оказывают негативное влияние на исход ИИ [7]. Согласно данным исследования NINDS rtPA Trial, риск развития геморрагической трансформации в зоне ишемии повышается на 75% для каждых 100 мг/дл гликемии. Данные проведенных небольших исследований указывают на то, что быстрое лечение гипергликемии улучшает исходы. Рекомендовано применять инсулин пациентам с уровнем гликемии > 10 ммоль/л. Внутривенное применение физиологического раствора и отказ от использования растворов глюкозы в течение первых суток после инсульта обычно приводит к снижению уровня гликемии.

Инфузии 10-20% р-ра глюкозы или декстрозы показаны больным с гипогликемией < 2,8 ммоль/л. Немедленная

коррекция гипогликемии рекомендуется истощенным и страдающим алкоголизмом больным.

Контроль температуры тела. Гипертермия возникает у 25-60% больных в первые 48 часов МИ. Кратковременное повышение температуры тела существенно не влияет на течение инсульта. Гипертермия больше 24 часов отрицательно влияет на исход ИИ, увеличивает размер инфаркта. По данным метаанализов, степень повышения температуры коррелирует с объемом инфаркта мозга. Даже самое незначительное повышение температуры является предиктором более неблагоприятного исхода, фактором риска развития летального исхода. Это дополнительное повреждение, по-видимому, опосредуется повышением метаболических запросов нейронов и концентрации свободных радикалов. Поэтому при повышении температуры тела > 37,5 °С показано применение жаропонижающих препаратов (например, 500 мг парацетамола, а также физического охлаждения). Однако в 80% случаев причиной развития лихорадки является бактериальная инфекция, а при его выявлении — как можно более раннее применение антибиотиков.

Контроль дисфагии. Всем пациентам с инсультом необходимо проверить функцию глотания. При наличии нарушений глотания (дисфагии) ставится назогастральный зонд для профилактики аспирационной пневмонии и обеспечения адекватного питания больного. Голодание или недостаточное питание приводит к активизации кatabолических процессов и отягощает течение острого инсульта. По данным проведенных исследований, от 7 до 15% больных в остром периоде инсульта и от 22 до 35% через 2 недели от развития инсульта недоедают. Недостаточное питание является предиктором плохого функционального восстановления и высокой смертности. Для пациентов с дисфагией оптимальным является энтеральное питание с помощью назогастрального зонда.

Дифференцированное лечение ИИ

В основе специфического (дифференцированного) лечения ИИ лежит реперфузионная терапия, направленная на восстановление сосудистого русла. Среди всех методов лечения ИИ тромболитическая терапия относится к ряду таких, эффективность которых доказана результатами крупных многоцентровых исследований [8,9]. Первое исследование, проведенное в США Национальным институтом нервных болезней и инсульта, было посвящено изучению эффективности рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) в лечении больных с ИИ. В 1995 г. были впервые опубликованы результаты этого исследования, которые свидетельствовали о том, что внутривенное введение rt-PA в пределах 3 часов от начала ИИ значительно улучшает исход заболевания. В том же 1995 г. опубликованы и результаты Европейского исследования острого ИИ (ECASS-1), в котором изучалась эффективность rt-PA, назначаемого уже в течение 6 часов от начала инсульта в дозе 1,1 мг/кг. Наряду с клиническим улучшением у части пациентов был очень высок риск развития интрацеребрального кровоизлияния. Спустя три года появились результаты исследования ECASS-2, которое было выполнено с rt-PA в дозе 0,9 мг/кг в пределах 6-часового «терапевтического окна». Хорошее восстановление было констатировано у 54,3% пациентов, леченных rt-PA, по сравнению с 46% больных, получавших плацебо.

В другом большом исследовании (ATLANTIS) эффективность rt-PA оценивалась при назначении в срок от 3 до 5 часов с момента появления первых симптомов инсульта. Результаты этого исследования, как и ECASS-2, показали, что частота развития интрацеребрального кровоизлияния несколько больше при назначении rt-PA в пределах 6 часов, чем 3 часов [8].

В исследовании возможности проведения тромболитической терапии в пределах от 0 до 6 часов с использованием рекомбинантной урокиназы, которую вводили локально в сосуд при ангиографически подтвержденном тромбозе средней мозговой артерии, показано, что тромболитическая терапия может быть эффективной до 6 часов от начала инсульта при условии тщательного отбора пациентов. Было предложено предпринимать меры к расширению «терапевтического окна» при проведении тромболитической терапии у больных с острым ишемическим инсультом (ОИИ).

В 2008 г. были опубликованы результаты многоцентрового клинического исследования ECASS-3 [10,11]. Цель данного исследования состояла в том, чтобы выяснить, насколько возможно продлить срок эффективного применения альтеплазы при ИИ. В исследование был включен 821 больной из 130 медицинских центров 19 стран Европы. Исходя из данных проведенного исследования, было сделано заключение, что внутривенное введение альтеплазы в срок между 3 и 4,5 часов после появления симптомов ИИ приводит к умеренному, но вместе с тем статистически значимому улучшению клинических симптомов. При этом не было отмечено столь выраженного увеличения частоты развития симптоматических интракраниальных кровоизлияний, которое было выявлено ранее при введении альтеплазы в срок от 0 до 3 часов после появления симптомов. Вместе с тем, авторы исследования по-прежнему рекомендуют вводить альтеплазу настолько быстро, насколько это удастся сделать. Ведь самое главное правило для вмешательств при остром инсульте — фактор времени, и самые высокие шансы на восстановление здоровья по-прежнему обеспечивает быстрое начало лечения.

Эти и другие исследования позволили выработать рекомендации по проведению тромболитической терапии больным с острым ИИ. Показаниями к ее проведению являются ОИИ длительностью до 4,5 часа от начала заболевания у пациентов младше 18 лет и старше 80 лет. Перед началом этого лечения необходимо провести КТ головного мозга для исключения геморрагического инсульта. Не рекомендуется проведение тромболитической терапии пациентам с тяжелым инсультом, с большими размерами инфаркта, с АД > 185/110 мм рт. ст., а также в том случае, если инсульт развился во сне. Поскольку тромболитические средства повышают риск развития кровотечения, эффективность и безопасность их применения должны быть обсуждены с пациентом и членами его семьи перед началом терапии. Основными церебральными тромболитиками в настоящее время признаны тканевый активатор плазминогена, урокиназа. Показано внутривенное введение rt-PA в дозе 0,9 мг/кг (10% дозы вводится болюсно, затем медленно в течение 60 минут) в первые 3 часа от начала инсульта. У отдельных пациентов возможно введение rt-PA в промежуток между 3 и 6 часами. Не рекомендуется внутривенное введение стрептокиназы, поскольку возникает высокая вероятность развития кровотечения. Больным с острой базилярной окклюзией и окклюзией проксималь-

ного отдела средней мозговой артерии возможно внутриартериальное введение проурокиназы или тканевого активатора плазминогена в условиях специализированных центров.

Незвизрая на доказанную эффективность, тромболитическая терапия применяется в странах Европы лишь у 1-7% больных с ИИ, что связано с жесткими критериями отбора больных для проведения этого метода лечения.

Дефибринирующие энзимы. Проведенные исследования показали, что применение анкрота (фермента из яда змеи) в первые 3 часа после развития инсульта и в дальнейшем в течение 5 дней значительно улучшает исход ИИ.

Внутриартериальный тромболитизис. В качестве альтернативы внутривенному тромболитическому внутриартериальный тромболитизис (ВАТ) применяется все чаще. При этом rt-PA доставляется непосредственно к тромбу в большей концентрации. Этот метод могут применять опытные интервенционные нейрорадиологи. При использовании ВАТ в ряде случаев допустимым считается расширение терапевтического окна до шести часов. ВАТ обычно используется при наличии крупного тромба в средней мозговой артерии, при угрожающих жизни вертебробазилярных окклюзиях и если внутривенное введение rt-PA противопоказано. Для выполнения ВАТ требуется проведение ургентной ангиографии для установки катетера в месте локализации тромба. В исследовании PROACT II проведение ВАТ проурокиназой в течение шести часов после появления симптомов приводило к реканализации в 66% случаев по сравнению с 18% в контрольной группе, а частота внутримозговых кровоизлияний составила 10 и 2% соответственно. В некоторых ситуациях применяют комбинированное лечение — внутривенный тромболитизис + ВАТ.

Механические устройства. Приспособление для тромбэкстракции Merci является первым разрешенным устройством для лечения пациентов с ИИ, которым противопоказан внутривенный тромболитизис или в случаях его неэффективности. Вторым подобным устройством является система Penumbra. Эти приспособления использовались в сочетании с внутривенной или внутриартериальной терапией. Еще одним примером специфического катетера является EKOS. Требуются дальнейшие исследования для достоверной оценки клинической эффективности этих устройств.

Антикоагулянты. Антикоагулянты начали применяться в лечении ИИ, начиная с 30-х гг. прошлого столетия. Показанием к их применению стали основные механизмы действия антикоагулянтов: предотвращение увеличения тромба и прогрессирования неврологического дефицита, активация фибринолиза, профилактика осложнений, связанных с внутрисосудистым тромбообразованием. Было установлено, что гепарин уменьшает образование эритроцитарно-фибринозных тромбов, которые формируются в участках сосудистого стаза, особенно в камерах сердца, в артериях с выраженным стенозом в виде наслоений на белых тромбах, при острых окклюзиях артерий в виде свежих наслоений на ранее имевшихся тромбах, а также в венах конечностей и таза. Однако, к сожалению, применение гепарина может привести к кровотечению, тогда это осложнение значительно перевешивает терапевтический эффект препарата. Меньший риск развития

внутричерепных и внемозговых кровоизлияний отмечен при назначении низкомолекулярных гепаринов (клексан, фраксипарин и др.). Метаанализ 22 рандомизированных исследований, включающих 23 427 пациентов, позволил оценить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии (нефракционированный и низкомолекулярный гепарин, гепариноиды) в остром периоде ИИ. Качество этих исследований было разным. По результатам метаанализа, не было сделано определенного вывода об эффективности и безопасности данного метода лечения. Исходя из довольно большого процента внутримозговых кровоизлияний вследствие антикоагулянтной терапии, был сделан вывод о том, что у пациентов с ОИМ не рекомендуется раннее назначение нефракционированного, низкомолекулярного гепаринов и гепариноидов.

Не было доказано влияние антикоагулянтов на смертность и инвалидизацию через 3-6 месяцев после инсульта. Поэтому в рекомендациях отмечено, что не рекомендуется больным с ОИИ раннее назначение нефракционированного, низкомолекулярного гепаринов и гепариноидов (класс I, уровень A).

Ингибиторы агрегации тромбоцитов. Если больному не проводится тромболитическое лечение, необходимо рассмотреть вопрос о назначении антиагрегантных препаратов. Большие рандомизированные исследования показали, что аспирин, назначенный в дозе 100-300 мг в течение 48 часов от начала инсульта, снижает смертность и повторные инсульты. Не рекомендуется назначение аспирина или других антиагрегантных препаратов перед тромболитическим лечением и в течение 24 часов после него. Отсутствуют данные об эффективности других антиагрегантных препаратов (клопидогреля, дипиридамола или их комбинации) в ОИИ. Не рекомендуется назначение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов.

Нейропротекторы. В настоящее время отсутствуют данные, достоверно доказывающие эффективность нейропротекторов в лечении ИИ. Среди многих проведенных клинических испытаний препаратов с потенциально возможными нейропротективными свойствами пока нельзя назвать ни одного, который бы продемонстрировал значительное и достоверное влияние на клинический исход. В настоящее время продолжаются фазы II и III испытаний различных нейропротективных препаратов, которые дают надежду, что в ближайшее время будут найдены агенты, ограничивающие негативные последствия ИИ.

Невзирая на отсутствие убедительных данных многоцентровых исследований об эффективности нейропротекторов, во многих клиниках Европы, в том числе России, Украины, продолжают применять различные нейропротекторы, особенно когда идет речь о корковых очагах или у больных с афатическими нарушениями. Основанием для назначения данной группы препаратов являются результаты проведенных небольших исследований. Так, метаанализ результатов исследований выявил умеренную эффективность цитиколина; клинические исследования эффективности этого препарата продолжают проводиться. Проведено несколько многоцентровых исследований, результаты которых свидетельствуют об эффективности препарата церебролизин в лечении пациентов с острым ишемическим инсультом.

Лечение и профилактика осложнений

Осложнения являются наиболее частой причиной смерти в остром периоде ИИ. Они диагностируются у 60-95% больных. Все осложнения делятся на неврологические, связанные с очагом поражения (отек головного мозга, судороги), и соматические, к которым относятся пневмония, инфекция мочевыводящих путей, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), пролежни.

Лечение и профилактика отека мозга. Наиболее тяжело протекает инсульт в случае развития отека головного мозга. Отек мозга обычно развивается в первые 24-48 часов от начала развития ИИ, достигает своего пика на 3-5-е сутки и начинает медленно регрессировать (если больной остался жив) на 7-8-е сутки. Существует прямая зависимость между размерами очага инфаркта и степенью отека мозга. У некоторых больных с почти полным инфарктом средней мозговой артерии («злокачественным инфарктом») отек мозга и внутричерепная гипертензия могут привести к вклинению и смерти. Около 80% больных со злокачественным инфарктом средней мозговой артерии умирают вследствие выраженного отека мозга, который приводит к дислокации мозга, компрессии жизненно важных образований ствола, что сопровождается нарастающим угнетением сознания. Чем более выражен отек мозга, тем тяжелее протекает инсульт.

Для предотвращения развития отека мозга голову пациента и верхнюю часть туловища необходимо поднять на 20-30°. Положить больного следует так, чтобы можно было избежать сжатия яремных вен. Необходимо нормализовать температуру тела, контролировать АД, купировать болевой синдром, стремиться к нормоволемии, избегать внутривенного введения глюкосодержащих и гипотонических растворов. Основными методами, с которых начинается лечение отека мозга, являются осмотерапия и гипервентиляция. Цель осмотерапии – повышение осмолярности плазмы до 300-320 мосм/л. Если доступно мониторингирование внутричерепного давления, церебральное перфузионное давление должно поддерживаться выше 70 мм рт. ст. Среди осмодиуретиков используют глицерин, маннитол и лазикс.

Глицерол вводится парентерально или внутривенно. 10%-й раствор глицерола вводится внутривенно 4 раза в сутки по 250 мл через 30-60 минут. Действие глицерола менее продолжительно, чем маннитола. Маннитол (25-50 г в течение 20-30 минут каждые 3-6 часов) вводится внутривенно капельно. Введение маннитола в таком режиме может продолжаться 3-4 суток. Длительное применение маннитола, равно как и превышение уровня осмолярности > 320 мосм/л, может привести к изменениям водно-электролитного баланса, почечной патологии, а также вызвать рикошетную внутримозговую гипертензию. При неэффективности лечения маннитолом можно добавить фуросемид в дозе 1 мг/кг внутривенно.

Следует отметить, что во многих странах Европы препаратом первого выбора является глицерол. В Северной Америке осмотерапию начинают с внутривенного введения маннитола.

Дексаметазон и другие кортикостероиды не доказали свою эффективность в качестве средств лечения отека мозга при инсультах, хотя исследования продолжают проводиться. В случаях, когда терапия маннитолом оказалась неудачной для снижения повышенного внутричерепного давления

(ВЧД), может быть применен гипертонический раствор соли – гидроксипропилового крахмала или трис-гидроксиметил-амино-металл-буфер (ТНАМ-буфер). Последний вводится путем продолжительной внутривенной инфузии через центральный венозный катетер (1 ммоль/кг в 100 мл 5% глюкозы в течение 45 минут) и требует мониторинга ВЧД.

Для быстрого снижения ВЧД могут быть применены барбитураты короткого действия, такие как тиопентал, которые вводятся болюсно. Однако эффективность барбитуратов непродолжительна, их применение требует мониторинга ВЧД, ЭЭГ и гемодинамических препаратов, так как часто развивается артериальная гипотензия и снижение сердечной деятельности.

Для быстрого и эффективного снижения ВЧД может быть использована гипервентиляция. Ее действие составляет около 2-3 часов и она может быть полезна как поддерживающая мера перед хирургическим вмешательством. Как и при осмотерапии, если нормовентиляция возобновляется слишком быстро, могут наблюдаться эффекты рикошета.

При неэффективности вышеперечисленных методов для лечения отека мозга может быть применена гипотермия. Умеренная гипотермия (33-36 °С) значительно снижает смертность у больных со злокачественными инфарктами средней мозговой артерии, о чем свидетельствуют данные проведенного исследования. К побочным эффектам гипотермии относятся тромбоцитопения, брадикардия, пневмония. Однако, как свидетельствуют данные проведенных исследований, они основывались на небольшом количестве больных, поэтому требуются дальнейшие исследования с включением большего числа пациентов для определения показаний и противопоказаний к проведению гипотермии. При неэффективности медикаментозных методов лечения, гипервентиляции и гипотермии, нарастающем отеке мозга (как правило, у больных со злокачественным инфарктом средней мозговой артерии) необходимо рассматривать вопрос о декомпрессионной хирургии. Цель декомпрессионного метода состоит в предотвращении распространения отека мозга в боковые желудочки, диэнцефалон, средний мозг, снижении ВЧД, повышении перфузионного давления, сохранении мозгового кровотока за счет предотвращения сжатия коллатеральных сосудов.

Хирургическое лечение отека мозга (гемикраниэктомия) при злокачественных инфарктах средней мозговой артерии позволило снизить смертность с 80% до 40%. Раннее применение этого метода (в течение первых суток от начала инсульта) может еще более существенно снизить смертность. Декомпрессия задней черепной ямки при инфарктах мозжечка является методом первого выбора и позволяет снизить смертность с 80% при консервативном лечении до 30%. В настоящее время проводятся многоцентровые исследования, которые позволят окончательно оценить эффективность хирургических методов в лечении отека мозга.

Судороги. К неврологическим осложнениям МИ, помимо отека мозга, относятся судороги, которые могут быть у 4-7% больных. Как правило, они возникают в первые сутки от начала инсульта у пациентов с большими инфарктами с вовлечением коры головного мозга, а также при ИИ, обусловленных эмболиями.

Для лечения эпилептических приступов используют диазепам в дозе 10-20 мл внутривенно. При его неэффективности – фенитоин по 15 мг/кг внутривенно или внутрь, карбамазепин, вальпроат натрия (сироп) через зонд. В дальнейшем противосудорожная терапия назначается лишь при повторных приступах. В профилактических целях антиконвульсанты не используются.

К соматическим осложнениям инсульта, которые часто развиваются в остром периоде, относятся пневмония, инфекция мочевыводящих путей, ТГВ, ТЭЛА, пролежни. Профилактика и лечение этих осложнений оказывает существенное влияние на показатели выживаемости больных. Риск развития данных осложнений зависит от качества ухода за пациентами, количества дней постельного режима. Ранняя реабилитация и правильный уход позволяют значительно снизить процент этих осложнений. С первых же часов от развития инсульта необходимо проведение пассивной гимнастики, массажа рук и ног. Ежедневный уход за тяжело больными должен включать каждые 2 часа повороты с боку на бок, ежедневные протирания тела камфорным спиртом, клизмы (не реже, чем через день), туалет полости рта и носоглотки каждые 4-6 часов и др.

Аспирация и пневмония. От 20 до 40% смертности в остром периоде инсульта обусловлено пневмонией. Согласно эпидемиологическим данным, большинство пневмоний вызвано аспирацией. Аспирационная пневмония чаще всего развивается на самых ранних этапах инсульта, как правило, у пациентов с нарушенным сознанием или глотанием. Питание через назогастральный зонд может в ряде случаев предупредить развитие аспирационной пневмонии. После аспирационных пневмоний на втором месте по частоте развития идут гипостатические. Они возникают вследствие иммобилизации больного и угнетения кашлевого рефлекса. У больных, находящихся в коматозном состоянии, необходимо с первых суток начинать процедуры, направленные на предотвращение развития легочно-венозного застоя и улучшение отделения мокроты (массаж, регулярные переворачивания больных, дыхательные упражнения). По мере накопления слизи и мокроты в полости рта и глотке необходимо проводить ее отсасывание с применением воздуховодов и электроотсоса. Контроль за кормлением больных и ранняя реабилитация могут предотвратить развитие пневмоний у больных с инсультом. Кормление через рот возможно только у пациентов, способных спокойно глотать маленькие порции жидкости и сохраненным кашлевым рефлексом. Постановка назогастрального зонда, или гастростомия, способны предотвратить аспирационные пневмонии. При появлении первых признаков пневмонии показано назначение антибиотиков. Профилактическое использование антибиотиков не рекомендовано, а левофлоксацин может даже быть вреден для пациентов с острым инсультом.

Инфекция мочевыводящих путей – частое осложнение мозгового инсульта, которое обнаруживается у 35-40% умерших от этой патологии. Нарушения мочеиспускания – серьезный предиктор плохого функционального восстановления после инсульта. Как правило (у 80% больных), это связано с катетеризацией мочевого пузыря, проводимой в связи с задержкой или недержанием мочи, что часто наблюдается в острейшем периоде инсульта, особенно у мужчин. Нарушения мочеиспускания часто

наблюдаются у пожилых пациентов, обездвиженных и когнитивно сниженных больных. Необходимо постоянно проводить бактериологическое исследование мочи. Снизить риск инфицирования может надлобковая катетеризация. При появлении признаков инфицирования мочевыводящих путей показано назначение антибиотиков.

Пролежни возникают у 20% больных с МИ, чаще у больных с недостаточным питанием или ожирением, недержанием мочи, сопутствующими инфекционными поражениями. Хороший уход является лучшей профилактикой пролежней. С этой целью необходимо регулярно (1 раз в 1-2 часа) переворачивать больного и следить за тем, чтобы кожа была сухой. Показано протирание тела пациента камфорным спиртом. Больным с высоким риском развития пролежней рекомендовано использование специальных материалов (наддувных, водных противопролежневых матрасов, валиков). При наличии некротических язв применяют хирургическую обработку ран. Перед этим больному назначают антибиотики в течение нескольких дней.

Тромбоз глубоких вен развивается у 30-50% больных в течение первых двух недель при отсутствии профилактического лечения. К факторам развития ТГВ относятся пожилой возраст, фибрилляция предсердий, паралич нижних конечностей, ожирение, сахарный диабет, повторный инсульт, длительность иммобилизации пациента.

Для предотвращения развития ТГВ показана ранняя реабилитация больных, бинтование ног эластичным бинтом или использование эластичных чулок, а также применение антикоагулянтов. Лежачим больным, а также больным с высоким риском развития венозного тромбоза рекомендуется подкожное введение низких доз гепарина (5000-7500 ЕД 2 раза в сутки) или низкомолекулярных гепаринов в течение 7-10 дней.

Тромбоэмболия легочной артерии. Вследствие ТЭЛА умирают 18-25% больных с ИИ. Она может возникать с 3-го дня от начала инсульта, но наиболее часто – в промежутке от 2-й до 4-й недели заболевания. Риск развития ТЭЛА может быть снижен ранней вертикализацией больного, а также применением гепарина или низкомолекулярных гепаринов.

Падения. Почти у 25% больных в остром периоде, а особенно во время проведения реабилитационных мероприятий, случаются падения. У 5% пациентов они заканчиваются серьезными травмами. Факторами риска падений являются когнитивное снижение, депрессия, нарушения чувствительности. Снизить риск падений и уменьшить опасность переломов помогают упражнения, прием препаратов кальция, бисфосфонатов, протекторы бедра.

Реабилитация должна начинаться как можно раньше. Интенсивность реабилитационной программы зависит от состояния пациента и степени его нетрудоспособности. Если активную реабилитацию в острейшем периоде инсульта провести невозможно, то необходимо проводить пассивную для уменьшения риска развития контрактур, болей в суставах, пролежней, пневмоний, ТГВ. В дальнейшем рекомендуется продолжать реабилитацию в течение первого года после выписки из стационара. Метаанализ проведенных исследований показал, что наиболее эффективной является реабилитация, которая проводится мультидисциплинарной бригадой. В состав последней входят врачи-физиотерапевты, логопеды, инструкторы

по лечебной физкультуре, массажисты, эрготерапевты, социальные работники, психологи и др. Цель реабилитации состоит в том, чтобы людям после инсульта с ограниченными возможностями достичь и поддержать на оптимальном уровне физические, интеллектуальные, психологические и социальные функции.

Вторичная профилактика ИИ

На 10-14-й день от начала инсульта должна проводиться вторичная профилактика, направленная на предотвращение развития повторного инсульта и других сердечно-сосудистых событий. Необходимость вторичной профилактики обусловлена высоким риском развития повторного эпизода мозговой катастрофы. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что перенесенный ИИ повышает риск развития повторного инсульта в 9 раз, инфаркта миокарда – в 2-3 раза. Пациенты, выжившие после перенесенного инсульта, гораздо чаще умирают впоследствии от сердечно-сосудистых осложнений, чем от других причин.

В настоящее время Европейская инициативная группа по инсульту, Европейское инсультное общество определили следующие направления вторичной профилактики: определение подтипа первого инсульта, коррекция факторов риска, применение антитромбоцитарных препаратов, статинов, каротидная эндартерэктомия (КЭ) и ангиопластика [3].

Рекомендуются мероприятия по изменению образа жизни: отказ от курения и злоупотребления алкоголем. Показана регулярная физическая активность, соблюдение диеты с ограничением употребления поваренной соли и насыщенных жиров, обогащенной богатыми клетчаткой фруктами и овощами. Лицам, имеющим повышенный индекс массы тела, рекомендуется придерживаться диеты для снижения веса.

Коррекция факторов риска включает, в первую очередь, мероприятия, направленные не только на снижение АД, но и на его нормализацию. Метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований показал, что мониторинг и контроль АД должны проводиться после перенесенного инсульта постоянно. Абсолютные цифры целевого уровня АД и степень его снижения неизвестны и должны быть индивидуальными. Вместе с тем положительные результаты достигаются при среднем снижении уровня АД на 10-5 мм рт. ст. Нормальный уровень АД у пациента, перенесшего инсульт, должен быть < 120/80 мм рт. ст. Исключения составляют пациенты с билатеральным стенозом сонных артерий с предполагаемым гемодинамическим подтипом ИИ, у которых не следует значительно снижать АД.

Препаратами выбора являются антагонисты рецепторов ангиотензина (эпросартан), ингибиторы АПФ (периндоприл, или его сочетание с индапамидом).

Показан регулярный контроль уровня глюкозы крови. Рекомендуется осуществлять коррекцию уровня глюкозы с помощью изменения образа жизни и назначения индивидуальной фармакотерапии.

Результаты последних клинических испытаний, опубликованные в 2007-2008 гг., послужили причиной пересмотра некоторых положений по вторичной профилактике инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА. Это касалось 2-х разделов рекомендаций: использование статинов и специфических антитромбоцитарных

препаратов для предотвращения повторного ИИ и других сердечно-сосудистых событий.

Решающее значение в рекомендации по статинотерапии внесли результаты исследования SPARCL [12-14]. Они показали, что статиновая терапия с интенсивным липидснижающим эффектом должна быть рекомендована больным с атеросклеротическим ИИ или ТИА даже без установленной ИБС для снижения риска развития повторного инсульта и кардиоваскулярных событий (класс I, уровень доказательности B).

У пациентов с ИИ или ТИА, имеющих низкий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, может быть принято решение о назначении никотиновой кислоты или гемфиброзила (класс Ib, уровень доказательности B).

Следует отметить, что рекомендуется продолжить прием статинов в остром периоде инсульта, если больные получали статины до мозговой катастрофы. Отмена применяемых статинов в остром периоде может увеличивать риск смерти и инвалидизации.

Антитромбоцитарные препараты. Редакционные комитеты Европейской инициативы по инсульту (ESO), Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA), рассмотрев результаты последних многоцентровых исследований (CHARISMA, MATCH, ESPRIT, PROFESS), внесли коррективы в клинические рекомендации по антитромбоцитарной терапии [16-18].

Для пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ, рекомендуется прием антитромбоцитарной терапии. Препаратами выбора являются: аспирин, трифлузал, клопидогрель в виде монотерапии, комбинация аспирина с дипиридамолом длительного высвобождения. Выбор препарата должен быть индивидуальным в зависимости от факторов риска, сопутствующей патологии, степени риска повторного инсульта, а также финансовых возможностей пациента (класс I, уровень доказательности A).

Прием аспирина снижает риск развития сосудистых событий независимо от дозы, хотя высокие дозы (более 150 мг/сут) увеличивают риск побочных эффектов.

Эффективность трифлузала в снижении риска повторных инсультов близка к аспирину, однако характерно меньшее количество побочных эффектов.

Комбинация аспирина с дипиридамолом длительного высвобождения более эффективна в сравнении с монотерапией аспирином.

Клопидогрель может быть более эффективным у пациентов с высоким сосудистым риском (с инсультом в анамнезе, атеросклерозом периферических артерий, симптомным поражением коронарных артерий или диабетом).

Не рекомендуется комбинация клопидогреля и аспирина. Исключение составляют пациенты с нестабильной стенокардией или с неQ-образующимся инфарктом миокарда, или недавно проведенным стентированием. При этом продолжительность комбинированной терапии должна быть до 9 месяцев.

Оральные антикоагулянты. Оральные антикоагулянты снижают риск повторного инсульта у больных с перенесенным кардиоэмболическим инсультом. Особенно показана терапия оральными антикоагулянтами больным после перенесенного ИИ, связанного с мерцательной аритмией, при этом международное нормализованное отношение (МНО) должно быть в пределах 2,0-3,0. Прием оральных антикоагулянтов не рекомендован больным

с частыми падениями, низкой приверженностью терапии, неконтролируемой эпилепсией, желудочно-кишечными кровотечениями. Пожилой возраст не является противопоказанием для терапии оральными антикоагулянтами.

Антикоагулянтная терапия не рекомендована для пациентов после некардиоэмболического инсульта, за исключением некоторых ситуаций, таких как атерома аорты, фузиформная аневризма основной артерии, диссекция артерий шеи или открытого овального окна в сочетании с доказанным тромбозом глубоких вен голени или с аневризмой межпредсердной перегородки.

При наличии противопоказаний к терапии оральными антикоагулянтами рекомендована терапия низкими дозами аспирина в сочетании с дипиридамолом.

Каротидная эндартерэктомия. КЭ является одним из эффективных методов вторичной профилактики МИ. КЭ проводится больным с симптомами инсульта только в стационарах, где риск развития периперационных осложнений составляет менее 6%. Показания для КЭ: стеноз сонной артерии > 70%. Операция КЭ должна проводиться как можно раньше после последнего ишемического события, в идеале – в течение первых 2-х недель. У некоторых пациентов со стенозом 50-69% с полушарной симптоматикой может быть рекомендовано проведение КЭ. Однако такие пациенты должны оперироваться в центрах с показателем периперационных осложнений менее 3%.

Пациенты с КЭ должны получать антитромбоцитарные препараты как до, так и после операции.

Каротидная ангиопластика и стентирование. В случаях, когда КЭ противопоказана или же при наличии стеноза в отрезке сосуда, недоступном для хирургического вмешательства, при рестенозах после КЭ, стенозах после лучевой терапии можно выполнить чрескожную транслюминальную ангиопластику и установку стента [19,20]. Такие пациенты должны получать комбинацию клопидогреля и аспирина до и в течение одного месяца после стентирования.

Эндоваскулярные методы лечения могут использоваться у пациентов с симптомным интракраниальным стенозом.

Заключение

Таким образом, в данной статье изложены основные принципы лечения и вторичной профилактики больных с ишемическим инсультом на современном этапе развития ангионеврологии.

Четкое понимание патогенетических механизмов развития мозговой катастрофы у каждого больного является тем ключом, с помощью которого возможно подобрать эффективное лечение уже в первые часы от начала развития заболевания, определить стратегию вторичной профилактики и таким образом снизить смертность, инвалидизацию, обеспечить благоприятный прогноз. И все же, для наибольшей эффективности лечения инсульта его необходимо начинать как можно раньше с целью предотвращения рецидива и увеличения шансов спасения способной к восстановлению ишемизированной ткани, благодаря чему снижается вероятность нетрудоспособности и потребности в реабилитационной помощи.

Список литературы находится в редакции.

Инсульт у пациентов молодого возраста

Эпидемиология, факторы риска

Актуальность и сложность проблемы ишемического инсульта (ИИ) у пациентов молодого возраста обусловлены недостаточной изученностью данного вопроса, сложностью медицинских и диагностических аспектов, отличием причин инсультов от таковых в старших возрастных группах, а также социально-экономическими факторами, сопряженными с работоспособным возрастом пациентов. Распределение пациентов с инсультом по возрасту изучалось в исследовании STEPS Stroke (2007), результаты которого продемонстрировали высокий процент людей в возрасте до 44 лет среди пациентов с инсультом – 11% (рис. 1).

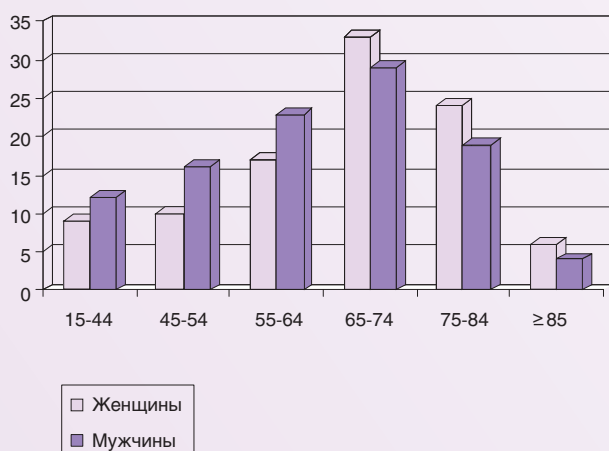


Рис. 1. Распределение пациентов с инсультом по возрасту

Результаты эпидемиологического исследования, проведенного А. Westover et al. [8], показали, что в структуре инсультов у пациентов в возрасте 20-44 лет преобладают геморрагические инсульты (55% случаев), на долю ИИ приходится 45%. Среди пациентов старше 44 лет, напротив, преобладают ИИ, на долю которых приходится 80% [19, 35].

В популяционных исследованиях, проведенных в последние годы в различных странах Европы и Америки [6, 12, 18, 28, 32, 33, 43, 51, 53, 58, 59, 62], было показано, что частота развития ИИ у пациентов молодого возраста составляет 6,7-17,1 случаев на 100 тыс. населения в год. Выявлены различия частоты заболеваемости ИИ в зависимости от пола и возраста [62]. Так, частота ИИ в возрасте 18-24 лет в общей популяции составляет

2,5 случаев на 100 тыс. населения, а в возрасте 35-44 лет этот показатель достигает 22,9 случаев на 100 тыс. [54, 60, 70, 76]. Кроме того, заболеваемость у мужчин и у женщин до 35 лет не имела статистически достоверных различий, тогда как после 35 лет частота развития ИИ у лиц женского пола превышала таковой показатель у лиц мужского пола на 32% [62].

По данным мультивариантного регрессионного анализа у пациентов молодого возраста [51, 65] были установлены следующие значения факторов риска, наиболее влияющих на развитие ИИ: аномалии цереброваскулярной системы – 25,44; диссекция – 21,46; кардиальная патология – 11,15; атеросклероз – 7,39; гипертензия – 5,69; мигрень – 3,59; дефекты коагуляции – 2,61; табакокурение – 2,16; интракраниальные опухоли – 1,82.

Однако уточнение причины инсульта у пациентов молодого возраста имеет определенные трудности. В исследовании В. Kristensen et al. [28] вероятная причина оставалась необъяснимой в 21% случаев. Без дополнительной диагностической информации (трансэзофагеальная эхокардиография – ТЭхоКГ) количество неидентифицированных случаев увеличилось до 37,7%.

ИИ – сложная многофакторная патология, частота которой возрастает при увеличении количества факторов риска, включая артериальную гипертензию (АГ), курение и сахарный диабет [6]. Однако приблизительно в половине случаев инсульт не может быть объяснен наличием факторов риска. Несмотря на то что классическое менделеевское наследование определяется менее чем в 1% случаев, исследования близнецов, семейных случаев, а также эксперименты на животных свидетельствуют, что некоторые генетические особенности являются дополнительными факторами риска развития инсульта [67]. Вероятно, генетическая предрасположенность для ишемии головного мозга обусловлена аддитивным эффектом нескольких генов (gene-dose эффект) [20, 25]. Кроме того, повышенный риск развития инсульта является результатом взаимодействий генотипа с внешними воздействующими или динамическими факторами [30]. Наконец, генетическое влияние на риск развития инсульта зависит от возраста, с более значительным воздействием при развитии болезни в молодом возрасте, потому что внешние воздействующие и динамические факторы не имеют времени, чтобы существенно

изменить фенотип [36, 41]. Представляют интерес исследования А. Pezzini et al. [41, 67, 68], которые изучали взаимодействие генетического полиморфизма – 20210А вариант гена протромбина, 1691А вариант гена фактора свертывания V, генотип TT677 метилентетрагидрофолатредуктазы, ген аполипопротеина Е (генетический балл степени риска вычислялся по количеству этих маркеров) – с модифицируемыми факторами риска. Результаты М. Grassi et al. [66] также доказывают дозозависимый эффект изучаемого генного полиморфизма на риск развития ИИ у пациентов молодого возраста и свидетельствуют о наличии биологического взаимодействия между врожденными генетическими особенностями и модифицируемыми факторами риска, что позволяет обосновать гипотезу о синергической комбинации факторов риска развития ИИ. Более высокий риск развития ИИ был связан с более высоким генетическим баллом: в частности, риск развития болезни повышался при наличии одного из генетических маркеров, был более выражен при наличии > 2 маркеров и достоверно увеличивался в подгруппе пациентов, которые были курильщиками или гипертониками. Таким образом, несмотря на то что была установлена взаимосвязь между наличием генетических факторов риска и развитием ИИ, прямой независимый эффект генетического полиморфизма на риск развития ишемии головного мозга ограничен и приобретает ведущее значение лишь в комбинации с дополнительными факторами, что явилось основой для создания концепции context dependency (ситуационная зависимость) относительно пациентов молодого возраста. Понятие «context dependency» общепринято, но лишь в недавних исследованиях подтверждена его применимость относительно пациентов молодого возраста [25, 30, 36].

Доказано, что устранение модифицируемых факторов риска (нормализация артериального давления, отказ от курения) позволяет снизить риск развития инсульта даже при наличии генетических факторов риска [67, 68] (рис. 2).

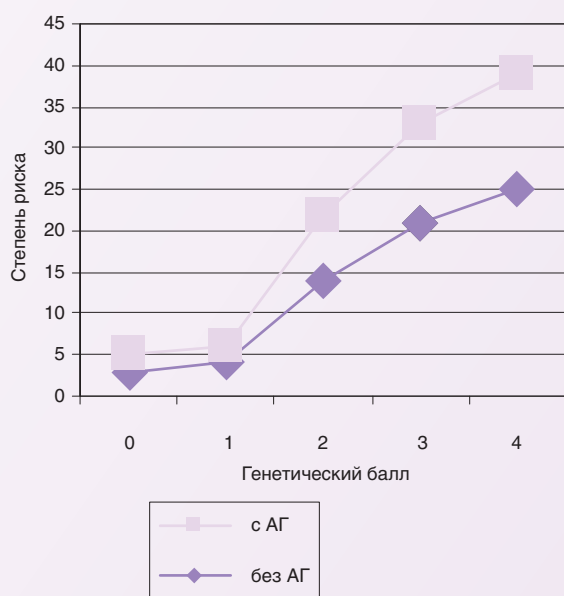


Рис. 2. Взаимодействие генетического балла и АГ по данным регрессионной модели (А. Pezzini et al., 2005)

Подобное исследование проведено Е. Zotto et al. [41], где было изучено синергическое взаимодействие полиморфизма аполипопротеина Е и табакокурения на риск развития ИИ у пациентов молодого возраста. Установлено, что распространенность е4 аллеля и е34 генотипа была немного выше в исследуемой группе, чем в контрольной (0,125 в сравнении с 0,071 и 0,242 в сравнении с 0,136 соответственно). У носителей е34 генотипа и е4 аллеля был отмечен повышенный риск развития инсульта при многомерном анализе. Риск развития инсульта составил 2,99 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,64-5,45) для курильщиков с е33 генотипом; 2,69 (95% ДИ 1,25-5,77) для некурящих с е34 генотипом; 5,39 (95% ДИ 1,59-18,30) для курильщиков с е34 генотипом по сравнению с 2,27 (95% ДИ 1,13-4,56) для некурящих с е33 генотипом [66]. Подобные результаты были получены, когда е4-носители и не-е4-носители сравнили в той же модели взаимодействия [73]. Никакого существенного взаимодействия между АРОЕ и повышенным уровнем кровяного давления не было найдено [67]. Таким образом, у пациентов молодого возраста аллели АРОЕ 4 и курение имеют синергическое взаимодействие, увеличивая склонность к развитию ИИ.

Экспрессия генов изменяется на протяжении жизни, специфические генные комбинации могут определять разный фенотип в разные периоды жизни. У пациентов молодого возраста генетические факторы более выражены (поскольку семейный анамнез встречается достоверно чаще), тогда как внешние факторы менее выражены и их воздействие продолжается более короткое время.

Полученные данные подчеркивают возможность выделить молодых пациентов для более эффективного проведения первичной профилактики ИИ, направленной на коррекцию модифицируемых факторов риска. Следует рекомендовать более активное антикурение и более агрессивное лечение АГ у больных с генетической предрасположенностью. Это позволит значительно снизить частоту развития ИИ у этой категории больных.

Причины ишемических инсультов у молодых пациентов

Кардиальные причины

Одной из основных причин развития инсульта у пациентов молодого возраста является патология сердца. Согласно классификации J.P. Hanna и A.J. Furlan [36], основными источниками тромбообразования при кардиоэмболическом инсульте являются патологии камер и клапанов сердца, парадоксальная кардиальная эмболия.

В последние годы все больший интерес исследователей вызывает проблема парадоксальной эмболии как причина ИИ. В целом, парадоксальная эмболия рассматривается как один из источников кардиогенной эмболии наряду с патологией клапанов и камер сердца [26]. Она может быть обусловлена наличием открытого овального окна (ООО), дефектом межжелудочковой или межпредсердной перегородки [9, 22]. Частота развития кардиоэмболического инсульта составляет около 20-30% среди ишемических нарушений мозгового кровообращения, а у больных молодого возраста может достигать 40% [10, 27, 30], что подчеркивает значимость идентификации конкретной причины

развития мозговой катастрофы с целью вторичной профилактики. Особое внимание привлекает к себе ООС как основной путь реализации парадоксальной эмболии [30, 37]. По данным различных исследователей, ООС выявляют у 27-35% населения во всех возрастных группах [27, 39, 40]. При этом у лиц в возрасте до 55 лет с криптогенным инсультом ООС обнаруживают в 46-47% случаев [56, 39]. Более высокая распространенность ООС отмечена в семьях пациентов молодого возраста с криптогенным инсультом [57].

Одно из первых документированных указаний на возможность развития парадоксальной эмболии можно отнести к 1877 г., когда J. Cohenheim при вскрытии молодой женщины, умершей от инсульта, обнаружил ООС и сделал предположение о проникновении через него тромбов из венозной системы в церебральные артерии.

Несмотря на накопленные данные, в настоящее время отсутствует единая точка зрения на ООС как самостоятельную причину инсульта, прежде всего из-за казуистичности развития подобного церебрального поражения [58, 67]. Например, одним из условий парадоксальной эмболии является повышение давления в правом предсердии, вследствие чего возникает шунтирующий кровоток справа налево. Кроме того, не всегда у данной категории больных выявляются венозные тромбозы, считающиеся основным субстратом парадоксальной эмболии [65, 73]. По данным одного из исследований [27] по изучению наличия ООС и риска развития ИИ в мультиэтнической популяции, установлено, что изолированное ООС не приводило к увеличению частоты развития ИИ независимо от пола и возраста. В популяционном исследовании I. Meissner et al. [58] не было выявлено значимой связи между ООС и инсультом. В ряде других исследований также не наблюдалось связи между наличием ООС и криптогенным инсультом [37, 67].

Источником кардиоцеребральной эмболии может быть и аневризма межпредсердной перегородки (АМП). Это подтверждается исследованиями J.L. Mas et al. [57], установившими, что у больных с изолированным ООС общий риск развития инсульта низкий, однако при сочетании ООС с АМП, Евстахиевым клапаном, сетью Киари или с инсультом в анамнезе риск развития повторного инсульта является высоким.

Установлено, что наличие как ООС, так и АМП были в значительной степени ассоциированы с криптогенным инсультом. При этом риск цереброваскулярных событий у пациентов с сочетанием АМП и ООС был в 33 раза выше, чем у больных с инсультом без данных кардиальных аномалий [58].

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать вывод, что вероятность того, что ООС является причиной ИИ, возрастает, если оно большое, связано с АМП, а также если определяется высокая степень шунтирования. Венозные тромбозы обнаруживают нечасто, что не позволяет говорить о парадоксальной эмболии как о ведущем механизме развития инсульта, ассоциированного с ООС. Таким образом, больным с криптогенным ИИ необходимо проводить ТЭхоКГ для определения ООС и АМП.

Очень важную роль в изучении проблемы парадоксальной эмболии играет прижизненная диагностика ООС. В настоящее время наибольшее значение в клинической практике имеет трансторакальная и чреспищеводная ЭхоКГ с контрастированием или без, а также транскраниальная доплерография с внутривенным контрастированием и эмболдетекцией [37].

Известно, что риск развития повторного инсульта у больных с ООС, получающих антитромботическую терапию, составляет от 4% в год и выше [49]. В то же время риск развития инсульта у пациентов, подвергшихся операции по закрытию ООС, составляет менее 4% [9]. У больных с ООС может выполняться эндоваскулярное закрытие, что снижает риск развития повторного инсульта по сравнению с консервативной терапией [10, 22]. Что касается консервативной терапии, в исследовании B. Cujes et al. показано, что в группе пациентов, получавших аспирин или не получавших никакой терапии, риск развития инсульта был в три раза выше, чем у пациентов, принимавших варфарин. В пользу применения антиагрегантов и антикоагулянтов высказывались D.C. Tong и K.J. Becker [9]. По их мнению, не все пациенты с ООС, перенесшие инсульт, должны подвергаться хирургическому лечению. Это связано с тем, что окончательно не доказана связь криптогенного инсульта и ООС. Помимо этого, даже если есть подозрение на парадоксальную эмболию как на причину инсульта, на данный момент нет исследований, сравнивающих эффективность консервативной терапии и хирургического вмешательства. К закрытию ООС следует прибегать при наличии ассоциированных гиперкоагуляционных состояний и при состоявшемся повторном криптогенном инсульте, несмотря на применение антикоагулянтов или антиагрегантов [39, 50, 57].

Согласно требованиям Американской ассоциации торакальных хирургов, больным, перенесшим криптогенный инсульт, ассоциированный с изолированным ООС, рекомендована терапия антиагрегантами. При сочетании ООС с АМП и/или гиперкоагуляционными состояниями необходимо рекомендовать терапию антикоагулянтами, а при непереносимости или наличии противопоказаний к ним — антиагрегантами. При выявлении, помимо всего вышеперечисленного, тромбозов глубоких вен рекомендуется длительная терапия антиагрегантами после проведения курса лечения варфарином. Более того, авторы отдают предпочтение длительной терапии варфарином у пациентов с венозными тромбоэмболиями, гиперкоагуляционными состояниями, а также у лиц с высоким риском развития повторного инсульта (АМП, шунт больших размеров, множественные инфаркты мозга, предшествующие инсульту ситуации, аналогичные пробе Вальсальвы). Что же касается хирургического лечения, то в США чрескожному закрытию ООС подвергаются только пациенты с повторным инсультом, ассоциированным с ООС и возникшим на фоне применения адекватной антитромботической терапии.

Однако существующих данных недостаточно для создания рекомендаций относительно закрытия ООС у пациентов с первым инсультом. Для окончательного решения вопроса о принципах лечения таких пациентов необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

Диссекция цервикальных артерий

Спонтанная диссекция цервикальных артерий (ДЦА) выявляется, по данным зарубежных исследователей, в 10-20% случаев инсульта у больных молодого возраста, а методики консервативного и хирургического лечения позволяют добиваться хороших функциональных исходов инсультов, что особенно важно для работоспособного контингента [1, 3-5, 52, 68]. В крупных популяционных исследованиях показано, что диссекция сонных артерий диагностируется в 1,7-2,6 случаев, а позвоночных – в 1-1,5 на 100 тыс. населения в год [52]. Риск повторного расслаивания сонных артерий, подтвержденного при ангиографии, составляет около 2% в первый месяц, а в течение года возникает еще у 1% пациентов [68]. Артериальная диссекция является результатом продольного надрыва сосудистой стенки с образованием интрамуральной гематомы в зоне интимы-медиа. Диссекция чаще наблюдается в экстракраниальных сосудах – 88% (каротидная – 58%, вертебральная – 30%) [1, 3-5, 52, 68]. В интракраниальных сосудах она встречается у 12% пациентов, причем у этих больных в 19% случаев наблюдалась множественная артериальная диссекция. Возраст больных с диссекцией внутренней сонной и позвоночной артерий колеблется от 16 до 82 лет, составляя в среднем 46,7 года по данным одних авторов и 50,5 – по другим данным [3, 58]. Однако имеются описания ДЦА с исходом в тяжелые инфаркты мозга у детей.

Клинические проявления цервикальной и церебральной артериальной диссекции весьма переменны. Основными нозологическими формами ДЦА считаются транзиторные ишемические атаки (ТИА), инфаркты мозга, субарахноидальные кровоизлияния. ТИА диагностируются у 15-20,6% больных с ДЦА при практически равной частоте в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах [1]. Инфаркт мозга описан у 62,3-84% пациентов, реже наблюдаются ишемическая нейропатия зрительного нерва (4%), транзиторная монокулярная слепота (3%), инфаркты сетчатки (1%) [68].

Важнейшим механизмом развития инфаркта мозга при диссекции экстракраниальных артерий является артериальная эмболия из зоны повреждения сосуда, лишь у незначительного числа больных диагностируется гемодинамический вариант инфаркта мозга. Особенность интрацеребральной диссекции – присоединение геморрагического компонента и более частое (до 23%) развитие субарахноидальных кровоизлияний вследствие разрыва расслаивающихся аневризм [3]. Типичные проявления артериальной диссекции – боли в области передней или задней поверхности шеи, лица, головы на стороне поражения, которые наблюдаются у 64-74% больных; неполный синдром Горнера – у 28-41%; пульсирующий шум в ушах, парезы черепных нервов и другие локальные неврологические симптомы отмечены в 8-30,6% случаев. Среди черепных нервов наиболее часто поражаются IX-XII пары, однако описаны парезы глазодвигательных и лицевого нервов.

В целом, церебральные ишемические симптомы выявляются в 83,6% случаев. Полный или частичный синдром Горнера длительное время может быть единственным проявлением начинающейся ДЦА [1]. Болевой

синдром может дебютировать одновременно с неврологической симптоматикой, однако известны случаи появления головной боли за несколько дней и даже недель до возникновения очаговых симптомов. Наличие при артериальной диссекции очагов внутрисосудистого тромбообразования в зоне разрыва интимы и участков дилатации с формированием псевдоаневризмы с патологически измененной стенкой обуславливает возможность развития у больного клиники инфаркта мозга и внутримозгового кровоизлияния в любой последовательности.

К редким неврологическим проявлениям ДЦА относятся поражение периферической нервной системы на шейном уровне (радикулопатия), тригеминальная невралгия, мигреноподобные приступы.

Наиболее распространенным методом диагностики ДЦА является стандартная церебральная ангиография. В последние годы широкое распространение получили магнитно-резонансная и компьютерная томографическая ангиография. Прямой признак ДЦА – обнаружение интрамуральной гематомы в стенке сосуда при стенозе/окклюзии расслоившейся артерии. Ангиографические изменения сосуда при диссекции представлены неравномерностью его просвета (38% случаев), стенозом по типу «крысиного хвоста» (28%), полной окклюзией сосуда (28%), образованием псевдоаневризмы или расслаивающейся аневризмы (5%). Типичен ложный («двойной») просвет сосуда в области стеноза. Ультразвуковое исследование фиксирует неспецифические нарушения стенки сосуда и кровотока, требующие дальнейшей верификации. В 12,8% случаев ультразвуковая сонография дает ложноотрицательные результаты при диссекции, установленной при ангиографии либо магнитно-резонансной ангиографии [52]. Ультразвуковые методы идеальны для текущего контроля развития заболевания. Частота спонтанного излечения при артериальной диссекции достаточно высока: степень реканализации может достигать 85-92% в течение трех месяцев.

В отчете мультицентрового исследования отмечено, что у 28,5% больных с диссекцией внутренней сонной и позвоночной артерий наблюдалось полное выздоровление, еще у 26,5% имелся хороший функциональный исход [68]. При инфарктах мозга исход заболевания больше зависит от локализации очага инфаркта и наличия хорошего коллатерального кровообращения, нежели от характера поражения артерии, хотя некоторые авторы подчеркивают роль окклюзии цервикальной артерии при ее диссекции как независимого фактора, связанного с плохим функциональным исходом.

Этиология ДЦА не изучена. Травматизация внутренней сонной артерии возможна при ее растяжении на поперечных отростках С2-С3 во время максимального разгибания и отведения головы в сторону либо при сдавлении сосуда указанными костными структурами и углом нижней челюсти при сгибании шеи. Более четкая связь спонтанной артериальной диссекции проследивается с мануальной терапией на шейном уровне, особенно при возникновении двусторонней диссекции позвоночных артерий [1]. Временной интервал между манипуляцией или воздействием указанных «провоцирующих»

факторов и началом заболевания может составлять от нескольких минут до нескольких дней. Этиологию спонтанной диссекции нередко связывают с предшествующей бессимптомной системной патологией сосудистой стенки. Выдвинута гипотеза, основанная на том, что нарушается функция эндотелия и соотношение интимы-медиа. Это сопровождается нарушениями вазодилатации. Предрасполагающими факторами могут быть фибромускулярная дисплазия, наследственное поражение соединительной ткани (синдромы Элерса-Данлоса и Марфана), артерииты, ангиолипоматоз, костная патология в шейном отделе позвоночника (синдром Клиппеля-Фейля). Доказано, что у больных со спонтанной диссекцией артерий в 3 раза чаще, чем в контрольной группе, выявлялись острые инфекции в течение 1 месяца до сосудистого заболевания. Эта связь более тесная у пациентов с множественной диссекцией, у которых отношение рисков составляет 6,4. Таким образом, перенесенная незадолго до сосудистого заболевания инфекция является фактором риска и может быть пусковым механизмом ДЦА. Проводятся генетические исследования у больных с ДЦА по выявлению мутации генов, ответственных за патологию соединительной ткани [68].

Большое количество исследований посвящено хирургическим технологиям экстренной реконструктивной ангиопластики, эндовасальным методам лечения расслаивающихся аневризм посредством стентирования, обсуждаются показания для окклюзии поврежденных сосудов, условия проведения эндоваскулярного тромбозиса. С учетом наиболее распространенной в настоящее время «сосудистой» теории развития ДЦА в литературе имеются рекомендации по исключению факторов, способствующих дилатации сосудов (алкоголь, чрезмерное снижение уровня артериального давления).

Болезни крови и аутоиммунные механизмы

Одной из частых причин ИИ у пациентов молодого возраста являются гематологические нарушения. К ним относятся заболевания, для которых характерна гиперкоагуляция [2, 35, 75]:

- первичные: недостаточность антитромбина III, нарушение синтеза фибриногена, резистентность к активированному протеину С, нарушение фибринолитической системы, гипергомоцистеинемия, наличие в крови волчаночных антикоагулянтов, наличие в крови антикардиолипиновых антител, недостаточность протеина С и S;
- вторичные: беременность и послеродовой период, прием пероральных контрацептивов, синдром гиперстимуляции яичников, нефропатический синдром и другие заболевания.

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет аутоиммунное невоспалительное заболевание, при котором отмечается выработка антифосфолипидных антител (антикардиолипиновые антитела и волчаночные антикоагулянты), сопровождающаяся коагуляционными нарушениями (иммунологически опосредованная коагулопатия) и рядом клинических проявлений, основные из которых — артериальные и венозные тромбозы, спонтанные аборт и внутриутробная гибель плода, обусловленные тромбозом артерий плаценты [7,13]. Антифосфолипидные антитела

представляют гетерогенную группу антител, определяемых иммуноферментным и радиоиммунным методами. Еще одним методом определения антифосфолипидных антител является коагуляционный. Он основан на способности антифосфолипидных антител вмешиваться в фосфолипидзависимые коагуляционные реакции, что *in vitro* вызывает увеличение времени свертывания крови, которое не корректируется смешиванием с равным количеством плазмы донора. Выявляемые таким образом антитела получили название «волчаночный антикоагулянт», так как впервые были обнаружены при системной красной волчанке. Развитие тромбозов обусловлено способностью антифосфолипидных антител взаимодействовать с компонентами коагуляционного каскада, фосфолипидами мембран эндотелия сосудов и тромбоцитов, что определяет склонность к гиперкоагуляции за счет снижения выработки простаглицина, снижения активации естественного антикоагулянта, протеина С, угнетения фибринолитической системы, ингибирования антитромбина III, изменения функции тромбоцитов [19].

Дополнительные клинические и лабораторные проявления, имеющиеся у части больных, но не входящие в международные диагностические критерии АФС, включают цитопению, ливедо, почечный синдром, поражение клапанов сердца, хронические язвы ног (Л.А. Калашникова, 2008).

Различают первичный АФС, который не сочетается с какими-либо известными аутоиммунными заболеваниями, и вторичный, чаще всего развивающийся при системной красной волчанке. При вторичном АФС именно коагулопатии, а не васкулит являются основной причиной ИИ.

Нарушения мозгового кровообращения при АФС, как правило, связаны с расстройством артериального кровообращения, обычно имеют ишемический характер, хотя описаны единичные случаи геморрагического инсульта, обусловленные предположительно «ломкостью» сосудов и дисфункцией тромбоцитов [24, 46]. Повторные ТИА и ИИ могут сочетаться с нарушением кровообращения в артериях глаза, головными болями, эпилептическим синдромом, хореей, энцефалопатией. У больных молодого возраста с криптогенным ИИ антифосфолипидные антитела определялись по данным разных авторов от 2,4 до 46% случаев [54]. Инсульты при АФС имеют ряд характерных особенностей:

- более частое развитие у женщин;
- поражение интрацеребральных, а не магистральных артерий головы;
- хороший регресс симптоматики;
- склонность к рецидивам при отсутствии вторичной профилактики (35-70%). Повторные инсульты сопровождаются развитием более крупных инфарктов мозга [71].

Следует подчеркнуть, что диагностика АФС как причины ИИ у пациентов молодого возраста невозможна без обнаружения высоких или умеренно повышенных титров антител к кардиолипину изотипа G и/или волчаночного антикоагулянта умеренной или высокой активности [8, 14]. Профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения при АФС включает постоянный прием непрямых антикоагулянтов и антиагрегантов [14].

Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с инсультами

Высокий уровень гомоцистеина ассоциирован с повышенным риском развития инсульта [11]. Степень риска напрямую связана с уровнем гомоцистеина в крови [23]. Наибольшая взаимосвязь выявлена для инсультов в бассейнах крупных артерий. Введение в рацион зерновых продуктов, обогащенных фолиевой кислотой, привело к снижению уровня смертности от инсульта [17, 32]. Метаанализ выявил, что дополнительное употребление в пищу фолиевой кислоты может снижать риск развития инсульта [44]. Более выраженное снижение риска наблюдалось при более длительном периоде назначения фолиевой кислоты и при более выраженном снижении уровня гомоцистеина.

По данным ряда исследователей [11, 23, 63], изучавших уровень гомоцистеина, витамина В₁₂ и фолата у пациентов молодого возраста, впервые перенесших ИИ, установлено, что уровень гомоцистеина в плазме натощак был достоверно выше (13,7 ммоль/л) у перенесших инсульт, чем в контрольной группе (10,8 ммоль/л, $p < 0,001$), а уровень витамина В₁₂, наоборот, ниже. Для фолатов достоверных отличий выявлено не было. Установлено, что при инсультах в бассейнах крупных артерий выявлялся более высокий уровень гомоцистеина [17]. Повышенные уровни гомоцистеина ассоциировались с увеличением относительного риска развития ИИ (он составил 4,3) и инсульта в бассейнах крупных артерий (25,3). Использование регрессионной модели анализа данных позволило установить, что возрастание уровня гомоцистеина на каждый 1 ммоль/л приводило к увеличению риска развития инсульта на 5,17. Таким образом, авторы сделали вывод, что гипергомоцистеинемия – независимый фактор риска развития ИИ у пациентов молодого возраста с наличием сильной прямой взаимосвязи между уровнем гомоцистеина и риском развития инсульта. Взаимосвязь с инсультами в бассейнах крупных артерий, вероятно, свидетельствует об увеличении риска из-за проатерогенного эффекта [32].

Однако механизмы, приводящие к тромбозу при гипергомоцистеинемии, не до конца изучены. Главные задачи исследования Во Kristensen et al. – изучение уровня гомоцистеина натощак и после приема метионина, выявление частоты мутации С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы и оценка взаимодействия между плазменными уровнями гомоцистеина и фибринолитическими факторами [44, 47]. В результате исследования установлено, что у пациентов, перенесших инсульт, по сравнению с контрольной группой после метиониновой нагрузки отмечалось достоверно более значимое повышение уровня гомоцистеина. После поправки на другие факторы риска установлено, что постнагрузочное увеличение гомоцистеина было связано с увеличением риска развития инсульта в 4,8 раза [41]. Не выявлено разницы между пациентами исследуемой и контрольной групп по наличию мутации аллеля. Аномальный ответ к метиониновой нагрузке был связан с более высокими концентрациями тканевого активатора плазминогена и ингибитора-1 активатора плазминогена, а также с более низкой активностью тканевого активатора плазминогена. Таким образом, повышение уровня гомоцистеина после метиониновой нагрузки

связано с повышенным риском развития инсульта, однако уровень гомоцистеина натощак у больных исследуемой и контрольной групп не отличался. Повышение риска, вероятно, связано со взаимодействием с фибринолитической системой [63, 76].

Васкулиты и инсульт

Причиной ИИ в молодом возрасте могут быть васкулиты, возникающие при инфекционных заболеваниях (менингите [бактериальном, грибковом, туберкулезном, сифилитическом, паразитарном], аспергиллезе, мукомикозе, герпетических поражениях, риккетсиозных заболеваниях, шистосомозах, болезни Лайма), а также при системных заболеваниях (системной красной волчанке, неспецифическом язвенном колите, ревматоидном артрите, синдроме Шегрена, узелковом периартериите, склеродермии, болезни Такаюсу, болезни Бехчета, гранулематозе Вегенера, саркоидозе).

Идентификация причины ИИ в этом случае связана с диагностикой основного заболевания. При проведении церебральной ангиографии возможно обнаружение локальных или распространенных сужений интрацеребральных артерий, чередующихся с участками расширения. При поражении артерий небольшого диаметра изменения могут не обнаруживаться. Причиной ИИ при васкулитах служит окклюзирующий процесс, обусловленный воспалительными изменениями в стенке артерии с сопутствующим тромбозом [15].

Течение ИИ при васкулитах имеет отличительные особенности: частое рецидивирование, необъяснимое повышение температуры тела, высокая скорость оседания эритроцитов, многоочаговая неврологическая симптоматика, наличие эпилептиформных приступов, нарушение когнитивных функций, поражения кожи и других органов.

Редкие наследственные синдромы, приводящие к инсульту

Одна из причин ИИ у пациентов молодого возраста – наследственные заболевания, являющиеся малоизвестной и плохо диагностируемой патологией.

Синдром MELAS – митохондриальная энцефаломиопатия, лактоацидоз, инсультоподобные эпизоды. Заболевание относится к митохондриальным болезням, отличительной чертой которых является нарушение энергопродукции. Причиной этих изменений являются разнообразные мутации ДНК, наиболее часто в нуклеотиде 3243 транспортной ДНК (A3243G мутация). Основные критерии диагноза: инсультоподобные эпизоды в возрасте до 40 лет, энцефалопатия, характеризующаяся наличием эпилептиформных приступов, деменцией или обоими состояниями, митохондриальная миопатия с лактоацидозом, «рваными красными волокнами» либо обоими симптомами. Дополнительно для подтверждения диагноза должны присутствовать минимум два фактора из ниже следующих: нормальное развитие ранее, повторные головные боли или повторная рвота. Характерной чертой ИИ при MELAS являются локализация в теменно-височно-затылочной области, чаще слева, склонность к рецидивированию, регресс очагов с течением времени. В патогенезе инсультоподобных эпизодов основное

значение имеет нарушение окислительного фосфорилирования в мозге, вследствие чего развиваются вазогенный отек, гиперперфузия и нейрональное повреждение. Кроме того, значение придается ишемии мозга, обусловленной митохондриальной ангиопатией, вторичной по отношению к дисфункции митохондрий, в артериях мозга небольшого калибра [18, 34].

Лечение при MELAS направлено на улучшение энергетического метаболизма клетки и включает назначение коэнзима Q, препаратов янтарной кислоты, рибофлавина, L-карнитина, антиоксидантов, а также коррекцию лактатацидоза [1]. Необходимо избегать приема препаратов, угнетающих функцию митохондрий (барбитураты, вальпроаты, кортикостероиды, статины).

Синдром CADASIL – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Критерии диагноза: повторные субкортикальные ИИ, появляющиеся в среднем возрасте (50-60 лет) с прогрессированием псевдобульбарного паралича и деменции (полностью отсутствуют традиционные цереброваскулярные факторы риска). В клинической картине могут отмечаться психоорганические расстройства и мигреноподобные атаки. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) определяется наличие малых глубоких инфарктов и лейкоэнцефалопатии. Обязателен семейный анамнез в нескольких поколениях.

Лизосомальные болезни накопления представляют группу из более 45 установленных генетических нарушений, каждое из которых приводит к специфическому дефекту лизосомальной функции. Эти дефекты приводят к прогрессивному накоплению внутри клетки субстрата, который в норме распадается. Разрыв простого метаболического пути может привести к большому количеству патологических состояний в зависимости от того, на каком этапе метаболизма образовался дефект. Лизосомальные болезни накопления обычно классифицируют в соответствии с типом накапливаемого вещества (например, мукополисахаридозы, гликопротеинозы, сфинголипидозы), хотя при многих из этих состояний отмечается сходная клиническая картина. Общие особенности большинства лизосомальных болезней накопления включают: костные аномалии, органомегалию, нарушения центральной нервной системы, грубые особенности волос и лица. Большинство лизосомальных болезней накопления наследуются по аутосомно-рецессивному типу, кроме болезни Фабри, болезни Данона и синдрома Хантера (мукополисахаридоз II типа), которые сцеплены с X-хромосомой. В целом, встречаемость данной группы заболеваний составляет 1 случай на 4-8 тыс. новорожденных, однако каждое заболевание имеет свою частоту, которая значительно варьирует в различных популяциях. Течение заболеваний прогрессирующее, с высокой инвалидизацией и смертностью. Лечение описанных нарушений в основном симптоматическое. Эффективность трансплантации костного мозга исследуется, пересадка стволовых клеток должна быть эффективна для продукции дефицитных ферментов в различных тканях организма, однако результаты противоречивы. Другие виды терапии включают максимально возможное уменьшение поступления субстрата и генную инженерию.

В настоящее время наиболее успешным является лечение путем введения недостающего фермента. К сожалению, заместительная терапия доступна только при болезни Гоше, болезни Фабри, мукополисахаридозах I, II, IV типов и болезни Помпе [25].

Некоторые из лизосомальных болезней накопления манифестируют проявлениями со стороны центральной нервной системы, а именно – развитием ИИ и ТИА. Это наиболее характерно для болезни Фабри, при которой ИИ и ТИА отмечаются в 27% случаев. По данным исследований Mehta и Ginsberg (2005), наиболее ранние ТИА были зафиксированы у пациента в возрасте 12 лет [17]. Средний возраст развития цереброваскулярной патологии при болезни Фабри составляет 33,8 года у мужчин и 40,3 – у женщин. Частота летальных исходов у этих пациентов достигает 55%. Группой исследователей был проведен скрининг 721 пациента в возрасте 18-55 лет, страдающего криптогенным инсультом, на наличие болезни Фабри (оценивалась активность α -галактозидазы, а также наличие мутации гена α -GAL) [29]. Болезнь Фабри была диагностирована у 4,9% мужчин и 2,4% женщин. Наиболее часто инфаркты локализовались в вертебробазилярном бассейне и коррелировали с сосудистыми изменениями (долихоэктатическая патология выявлена у 42,9%). Таким образом, болезнь Фабри должна обязательно исключаться во всех случаях необъяснимого инсульта у пациентов молодого возраста, особенно при комбинации инфаркта в вертебробазилярном бассейне и протеинурии [31].

Инсульт при данной патологии, вероятно, вызван прогрессивным накоплением глоботриаозилцерамида (globotriaosylceramide, Gb₃) в мозговых сосудах, изменениями локального паттерна мозгового кровотока, нарушением сосудистой функции и развитием эндотелиальной васкулопатии.

При исследовании головного мозга обнаруживается сосудистое поражение – сосуды становятся расширенными и извитыми. Больше всего поражаются сосуды задней циркуляции, в зоне их кровоснабжения отмечается гиперперфузия. При МРТ обнаруживаются очаги инфарктов и геморрагий, неспецифическое поражение белого и серого вещества, сосудистые поражения (особенно специфична долихоэктазия), характерные включения в заднем таламусе (рис. 3).

Мигрень является нечастой причиной ИИ у больных молодого возраста. Чаше встречается у женщин. ИИ развивается на фоне затянувшегося приступа, как правило, в бассейне задней мозговой артерии. По данным исследований M.C. Kruit et al. (2006), у страдающих мигренью значительно повышен риск развития инфарктов мозжечка и супратенториальных поражений белого вещества. У таких пациентов достоверно обнаруживаются очаги повышенной плотности в стволе мозга и мозжечке в сравнении с контрольной группой (в исследование включались больные, страдающие мигренью с аурой и без) [28].

В последние годы среди больных молодого возраста увеличилось количество пациентов с зависимостью от различных веществ. Наибольший прирост зафиксирован для зависимости от амфетаминов и кокаина. Характерной

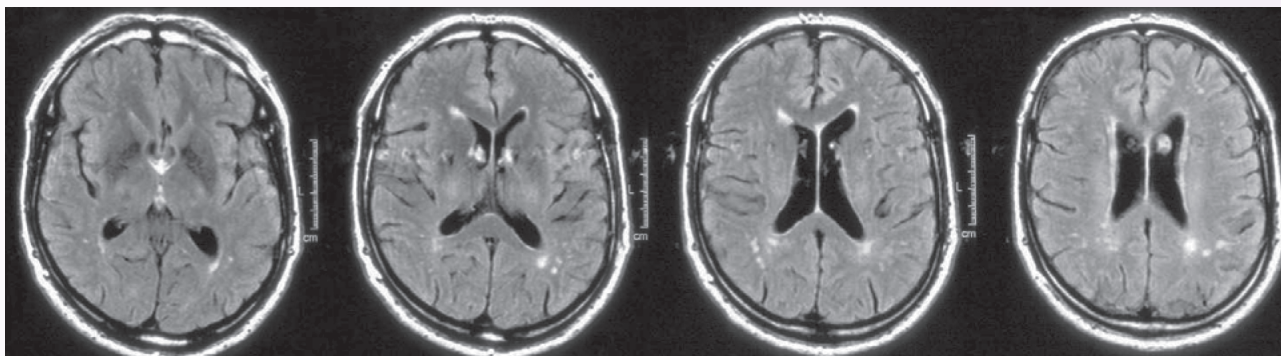


Рис. 3. Множественное поражение белого вещества при болезни Фабри

особенностью является прирост злоупотребления амфетамином в сельской местности, кокаином — в крупных городах. Также отмечается увеличение частоты зависимости от алкоголя, каннабиоидов, опиоидов, галлюциногенов. По данным ряда авторов, частота развития мозгового инсульта у пациентов молодого возраста, злоупотребляющих наркотиками, достоверно выше, особенно при употреблении амфетамина [16, 21]. Установлено, что как при геморрагическом, так и при ИИ в 14,4% случаев причиной заболевания является злоупотребление наркотиками. Так, прием амфетамина ассоциируется с высокой частотой развития геморрагического инсульта и с более высоким риском смерти от этой патологии. Прием кокаина повышает риск возникновения как ишемического, так и геморрагического инсультов с одинаковой вероятностью. В исследовании инсульта у пациентов молодого возраста, злоупотребляющих амфетамином или кокаином, проведенном N. Arthur et al. (2007), установлено, что сила корреляции приема амфетамина с риском развития геморрагического инсульта была в два раза выше, чем при приеме кокаина и курении, но ниже, чем при сосудистых аномалиях, опухолях головного мозга и АГ [49, 52]. У пациентов с геморрагическим инсультом независимыми предикторами смерти в стационаре явились коагулопатии, АГ и злоупотребление амфетамином. Важнейшими предикторами ИИ, по данным этих исследователей, явились кардиальная патология (фибрилляция предсердий, новообразования сердца, дефект клапанов, протезированные клапаны, дефект межпредсердной перегородки) и злоупотребление кокаином [60, 75, 78].

Таким образом, инсульт у пациентов молодого возраста является мультифакторной проблемой, требующей мультидисциплинарного подхода к ранней диагностике, своевременного (в рамках терапевтического окна) назначения терапии и комплексной медицинской и социальной реабилитации. Несмотря на существенное многообразие этиологических причин ИИ, патогенетические звенья заболевания у пациентов молодого и пожилого возрастов остаются схожими. В настоящее время продолжается изучение влияния нейропротективных программ на улучшение исходов заболевания. Результаты недавних исследований RCTs эффективности ловушек свободных радикалов и сульфата магнезии оказались негативными. Продолжается фаза III рандомизированного контролируемого плацебо исследования антиоксидантной терапии с использованием мочевой кислоты, назначаемой после системного тромболитика рекомбинантным тканевым

активатором плазминогена. Фаза II данного трайла показала безопасность терапии. Метаанализ результатов исследований выявил умеренную эффективность цитиколина; клинические исследования эффективности этого препарата продолжаются.

Литература

1. Барабанова Э.В., Пономарева Е.Н., Булаев И.В.. Роль диссекции сонных и позвоночных артерий в развитии цереброваскулярных нарушений (обзор литературы и клиническое наблюдение) // Медицинские новости. — 2008. — 1. — С. 19-22.
2. Зиновьева О. Е. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте на фоне комбинированного тромбофилического состояния // Неврологический журнал. — 2007. — № 5. — С. 30-35.
3. Калашникова Л.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. // Инсульт. — 2006. — Вып. 17. — С. 4-14.
4. Покровский А.В., Шубин А.А., Кунцевич Г.И. и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2005. — Т. 11, № 4. — С. 130-140.
5. Смирнова И.Н., Четкин А.О., Кистенев Б.А., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н. Инсульт в молодом возрасте, обусловленный диссекцией позвоночных артерий с окклюзией основной артерии // Атмосфера. Нервные болезни. — 2006. — № 3.
6. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Сулина З.А. Профилактика повторного инсульта. Практические рекомендации. — М., 2007. — 48 с.
7. Antiphospholipid Antibodies and Subsequent Thrombo-occlusive Events in Patients With Ischemic Stroke // JAMA. — 2004. — Vol. 291 (5). — P. 576-584.
8. Westover A.N., McBride S., Haley R.W. et al. Stroke in Young Adults Who Abuse Amphetamines or Cocaine. A Population-Based Study of Hospitalized Patients // Arch Gen Psychiatry. — 2007. — Vol. 64 (4). — P. 495-502.
9. Becker K., Skalabrin E., Hallam D., Gill E. Ischemic Stroke During Sexual Intercourse: A Report of 4 Cases in Persons With Patent Foramen Ovale // Arch Neurol. — 2004. — Vol. 61 (7). — P. 1114-1116.
10. Berthet K., Lavergne T., Cohen A. et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 398-403.
11. Boysen G., Brander T., Christensen H. et al. Homocysteine and Risk of Recurrent Stroke // Stroke. — 2003. — Vol. 34 (5). — P. 1258-1261.
12. Jacobs B.S., Boden-Albala B., Sacco R.L. et al. Stroke in the Young in the Northern Manhattan Stroke Study // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — P. 2789.
13. Brey R.L., Chapman J., Levine S.R. et al. Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002.
14. Brey R.L., Abbott R.D., Curb J.D. et al. $\beta(2)$ -glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu Heart Program // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — P. 1701-1706.
15. Bushnell C.D., Goldstein L.B. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 3067-3078.

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

В.В. Афанасьев¹, С.А. Румянцева², С.А. Климанцев¹,
И.Ю. Лукьянова¹, Е.В. Силина²

Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе

В Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). По данным регистра за 2001-2007 гг., заболеваемость инсультом в РФ составляет $3,48 \pm 0,21$ на 1 тыс. населения. Общая смертность от инсультов за этот же период составила $1,17 \pm 0,06$ на 1 тыс. в год и не имеет отчетливой тенденции к снижению. Отмечается рост заболеваемости инсультом у лиц трудоспособного возраста, и он является лидирующей причиной инвалидизации населения. Экономические затраты на лечение и реабилитацию больного с ОНМК составляют более 127 тыс. руб. и в условиях текущего глобального экономического кризиса прогрессивно растут. Учитывая медицинские, социальные и экономические аспекты распространения цереброваскулярной патологии в РФ, эксперты Всемирной организации здравоохранения объявили инсульт глобальной эпидемией, угрожающей национальной безопасности, требующей немедленного поиска путей решения проблемы [3, 7-9, 11].

Своевременность и эффективность оказания скорой медицинской помощи при всех остро развивающихся формах патологии оказывают решающее действие на исход заболевания и (или) его осложнения. Поэтому как концепция «золотого часа» в хирургии повреждений, так и «терапевтическое окно» в экстренной неврологии имеют принципиальное значение для догоспитального этапа [5, 10, 11]. Сложность этого звена в системе оказания скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе обусловлена тяжестью состояния больных, лимитом времени на оказание помощи, возможностью применения диагностических средств и методов, ограниченностью имеющихся на оснащении эффективных фармакологических препаратов. Вместе с тем, в этот период времени необратимые изменения в организме могут наступать раньше, чем будет оказан необходимый высокотехнологичный стационарный объем медицинской помощи [7-9, 12].

Более того, прерывистость в преемственности медико-тактических мероприятий, недостаточная эффективность существующих препаратов и отсутствие в укладке врача скорой помощи лекарственных

средств, способных увеличить по времени период необратимости за время транспортировки больного в стационар, требуют поиска новых технологических подходов для решения этих задач [3, 5]. Часть проблем в мегаполисе не может быть разрешена в ближайшее время из-за транспортного коллапса, отсутствия на оснащении бригад диагностических средств для определения типа инсульта и проведения дифференцированной терапии. Следовательно, остается единственно возможное решение, направленное на решение этой проблемы, – функциональное расширение границ «терапевтического окна» средствами фармакологической защиты переживающего нейрона (клеточного кластера) [1, 2, 9, 11, 15, 16, 19].

Ишемический инсульт, удельный вес которого составляет более 80%, является самой массовой формой ОНМК. В настоящее время частота развития инсульта в мегаполисе (Москва, Санкт-Петербург) составляет 4,5-5,1 на 1 тыс. населения. Остается крайне низким (не более 1,5%) число пациентов, госпитализированных в специализированные сосудистые отделения стационаров в течение первого часа дебюта инсульта, а в рамках «терапевтического окна» – 8-10%. Более 75% больных доставляются в стационар позже 6 часов с момента начала заболевания, то есть когда уже развились необратимые изменения в нейронах. Установлено, что 47% инсультов протекают тяжело и их нужно рассматривать как критические состояния [7, 8, 12].

Система оказания скорой медицинской помощи в Москве и Санкт-Петербурге представлена линейными и специализированными бригадами скорой медицинской помощи, консультативным круглосуточным неврологическим постом и специализированными нейрососудистыми и неврологическими отделениями стационаров. Линейные бригады скорой медицинской помощи обеспечивают недифференцированное по типу инсульта оказание экстренной помощи (оценка и стабилизация гемодинамики и дыхания, определение уровня сознания и неврологического дефицита, проведение базисной и симптоматической терапии) и транспортировку в стационар. Спектр оказания экстренной медицинской помощи больным с инсультом нейрореанимационными

¹ Медицинская академия последипломного образования, г. Санкт-Петербург.

² Факультет усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, г. Москва.

бригадами значительно шире, эффективность значительно выше, однако профильность использования этих бригад низкая. В настоящее время в результате изменения технологии оказания специализированной помощи больным с ОНМК в Санкт-Петербурге реорганизованы приемные отделения стационаров. Это привело к некоторому уменьшению времени начала оказания специализированной помощи при инсульте и улучшению фактора преемственности с догоспитальным этапом. Однако вопросы эффективного оказания скорой медицинской помощи больным с ОНМК на догоспитальном этапе по-прежнему не решены. Необходимо отметить, что в РФ служба скорой медицинской помощи на 60% представлена фельдшерскими бригадами скорой помощи. Именно поэтому ранняя рациональная нейроцитопротекция при инсульте – стратегическое направление в комплексе медико-тактических действий всех типов бригад скорой помощи.

К сожалению, нейроцитопротекция часто понимается как насыщение организма нейростимуляторами, нейромодуляторами и вазоактивными веществами, нецелесообразное, непоследовательное применение которых может в значительной мере ухудшить состояние больного. В связи с этим некоторые исследователи и практические врачи задают вопрос: а возможна и целесообразна ли нейроцитопротекция на догоспитальном этапе? С позиций развития достижений современной медицины критических состояний, патофизиологии, фармакологии ответ очевиден – цитопротекция на догоспитальном этапе не только возможна, но и абсолютно необходима, поскольку она обеспечивает надежную защиту клеточного кластера [3, 5, 6, 11, 13, 15-17].

В условиях гипоксии в ответ на прекращение или значимое ухудшение церебрального кровотока возникает каскад патохимических реакций, приводящий к:

1. Метаболическому дисбалансу (развитие блока гликолиза, снижение скорости окислительного фосфорилирования, сдвиг соотношения НАД⁺/НАДН вправо с изменением поляризации клеточных мембран, внутриклеточный ацидоз с несостоятельностью альтернативных путей получения АТФ).
2. Оксидативному дисбалансу (образование перекисного окисления липидов и активных форм кислорода, приводящее к нарушению композиции клеточных мембран).
3. Медиаторному дисбалансу (нарушение медиаторного обмена с нарушением кальциевого гомеостаза клетки).
4. Цитокиновому дисбалансу (продукция провоспалительных цитокинов).
5. Аутокоидному дисбалансу (запуск транскрипции белков-каспаз).

Кроме того, при гипоксии изменяются концентрации субстратов в основных метаболических путях клеток и снижается энергопродукция, что приводит к нарушению процессов фосфорилирования и химического синтеза в клетке в целом [6, 14, 16, 20, 21]. Общим механизмом энергодефицитных состояний является недостаточность акцепторов электронов в дыхательной цепи, из-за чего НАДН и QH₂ (убихинон или коэнзим Q)

не могут окисляться повторно. Это ключевая биохимическая поломка, которая приводит не только к замедлению синтеза АТФ в митохондриях, но и к расстройству всего обмена веществ в них, в том числе к невозможности окисления жиров в матриксе. Именно этим объясняется отсутствие эффекта от необдуманной непоследовательной фармакологической «псевдоцитопротекции».

Наиболее рельефно проявления гипоксии протекают в зоне ишемической полутени (пенумбры), и они могут быть полностью обратимы.

Мы вправе рассчитывать на эффект от цитопротекции, если будем использовать либо синергичное действие метаболотропного, мембранотропного и рецепторотропного препарата, получая прогнозируемый ответ, либо воздействуя комбинированным лекарственным средством [3, 15, 19].

Необходимо отметить, что существенное решающее значение имеет последовательность введения лекарственных средств и рассчитанное по кинетике время введения. Именно эти мероприятия могут обеспечить максимальное цитопротективное действие, уменьшить или даже полностью восстановить степень неврологического дефицита. Кроме того, важно помнить, что последовательность патохимических событий в нейронах при ишемии и гипоксии имеет стадийность, так называемые секунды-минуты, протекающие в рамках «терапевтического окна», а значит и реальную возможность возврата к нормальному уровню функционирования клеточного кластера.

Поэтому идеальная цитопротекция – это ближайшие 10-15 минут после дебюта инсульта, следовательно, она должна начинаться уже на догоспитальном этапе. Применяя цитопротекцию на догоспитальном этапе, мы вправе рассчитывать на снижение интенсивности патохимических реакций гипоксии и их последствий [11, 14, 17].

Поскольку необходимость в нейроцитопротекции не вызывает сомнений, следует обсудить средства для ее проведения. Идеальный препарат для цитопротекции должен отвечать следующим требованиям:

1. Предупреждать внутриклеточный ацидоз и активировать гликолиз.
2. Препятствовать развитию оксидативного стресса, медиаторного, цитокинового и транскрипционного дисбалансов.
3. Иметь разрешение МЗ РФ и парентеральные формы для введения, быть совместимым с инфузионными средами.

Все это означает, что такой препарат должен иметь несколько точек приложения и являться комбинированным средством. Фармакологический анализ позволил нам остановиться на двух препаратах, оптимальных для догоспитального этапа, с целью проведения цитопротекции – цитофлавине и глиатилине, поскольку именно они позволяют эффективно влиять на процессы окислительного фосфорилирования, стимуляцию и растормаживание гликолиза с одной стороны, и усиливать медиаторное действие – с другой [13, 16, 19, 20].

Цель и задачи исследования

Изучение влияния применения ранней нейротропной терапии с использованием комбинации цитофлавина и глиатилина, начиная с догоспитального этапа, на клинико-лабораторные показатели у больных в острейшем периоде ишемического инсульта и разработка тактики применения цитопротекторной терапии.

Дизайн исследования

Работа выполнена в Санкт-Петербурге на базе ССМП СПб ГМУ имени академика И.П. Павлова и ССМП Москвы и многопрофильных стационаров. Проведено обследование 82 пациентов с первичным полушарным ишемическим инсультом, верифицированным методами КТ/МРТ, поступавших в отделения экстренной помощи и специализированные неврологические отделения многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга и Москвы в сроки $60,3 \pm 10,6$ минуты от дебюта заболевания. Первая группа (24 пациента) на догоспитальном этапе в рамках стандартной терапии инсульта, проводимой в соответствии с рекомендациями по оказанию скорой медицинской помощи, получали цитофлавин в дозе 0,14 мл/кг массы тела в/в капельно однократно с последующим продолжением терапии цитофлавином в составе базисного лечения в стационаре в дозе 10 мл 2 раза в сутки в/в капельно в течение 10 дней. Во второй группе (26 пациентов) на догоспитальном этапе был применен цитофлавин и глиатилин. Последний вводился в дозе 0,15 мг/кг в/в через 30 минут после начала инфузии цитофлавина с последующим продолжением его назначения в стационаре. Инфузионной средой являлась 5% глюкоза (500 мл) с добавлением 25% магнезии сульфата (10 мл) и 10 мл панангина. 32 пациента (39%) получили стандартную терапию и составили группу сравнения. Больные всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии, уровню очагового неврологического дефицита, степени депрессии сознания, размерам и локализации ишемических очагов. Для определения эффективности терапии проводили оценку динамики неврологической симптоматики по шкалам ком Глазго и NIH-NINDS, гемодинамики методом интегральной реографии, вариабельности сердечного ритма (ВСР), пульсоксиметрию, глюкометрию, лазерную корреляционную спектроскопию крови и мочи, оценивали показатели кислотно-основного состояния на 1, 2, 5, 11, 21-е сутки.

Результаты

В первой группе к концу первых суток заболевания ударный объем вырос на 14%, минутный объем кровотока – на 5% по сравнению с группой сравнения,

при этом pO_2 вен был на 20% выше, а спектр гидрофильных молекул превышал на 12% аналогичный показатель группы больных, получавших стандартную терапию. Достоверных изменений гемодинамики между первой и второй группами больных не отмечено ($p < 0,05$).

Изменения ВСР указывали на стабилизацию холинергического звена вегетативного статуса ($p > 0,05$) у пациентов второй группы, получавших цитофлавин и глиатилин. Уже ко 2-м суткам ишемического инсульта в первой и второй группах больных уровень сознания нормализовался у 66,7% пациентов с фоново имеющимся оглушением и сопором, к 5-м суткам – у 100%, в то время как у пациентов группы сравнения активации сознания ко 2-м суткам отмечено не было, а к 5-му дню 15 баллов зарегистрировано лишь у 43,8% больных ($p < 0,05$). В первой группе пациентов ко 2-му дню ишемического инсульта отмечен регресс по шкале NIH-NINDS в среднем на $1,9 \pm 0,2$; к 5-м суткам – на $4,1 \pm 0,6$; к 11-м – на $5,3 \pm 0,7$; к 21-м – на $7,4 \pm 0,9$ балла, что достоверно отличалось от группы сравнения ($p < 0,05$). В то же время у больных второй группы был выявлен более выраженный регресс когнитивных функций и неврологического дефицита.

Выводы

1. Применение цитопротективной терапии в составе цитофлавина и глиатилина оказывает положительное действие на степень восстановления сознания, неврологического дефицита и социальной адаптации.
2. Не установлено влияния на параметры гемодинамики при применении цитофлавина и глиатилина у больных с ишемическим инсультом на догоспитальном этапе.
3. Выявлено улучшение показателей кислородного обмена на 20% с 30 минут от начала проведения цитопротективной терапии на догоспитальном этапе.
4. Отмечается стабилизация вегетативного баланса за счет увеличения холинергического звена при последовательном применении цитофлавина и глиатилина за счет снижения спектра очень низких частот в 1,8 раза.
5. Включение в терапию ишемического инсульта глиатилина и цитофлавина позволяет уменьшить выраженность оксидативного дисбаланса в 1,2 раза.
6. Комбинация цитофлавина и глиатилина оказывает положительное коэргичное действие, что позволяет расширить границы «терапевтического окна» и дает возможность ее применения на догоспитальном этапе.

*Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в сборнике
«Неотложные состояния в неврологии»,
Москва, 2009, с. 144-147.*

Профилактика инсульта в старческом возрасте: в чем состоят особенности?

Благодаря увеличению продолжительности жизни постоянно растет доля людей пожилого и старческого возраста. Этот рост заметен во всем мире, но особенно выражен в развитых странах [51]. Изменение возрастной структуры населения в значительной мере обусловлено повышением уровня жизни, улучшением условий окружающей среды и здравоохранения, что привело к снижению смертности от инфекционных и сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований [39]. Многие люди пожилого возраста имеют высокое качество жизни и считают, что перенести тяжелый инсульт хуже, чем умереть [38]. Вместе с тем хорошо известно, что в пожилом возрасте резко увеличивается заболеваемость инсультом [19]. Об этом красноречиво свидетельствует тот факт, что частота новых случаев инсульта после 55 лет удваивается с каждым последующим десятилетием [36]. Кроме того, успехи в оказании медицинской помощи при инсульте способствовали росту количества людей, выживших после него, в частности среди лиц старческого возраста. Наблюдавшееся ранее снижение заболеваемости инсультом благодаря лучшей профилактике в настоящее время нивелируется увеличением доли людей старшего возраста, которые имеют более высокий риск инсульта. Согласно оценкам, инсульт станет главной причиной смерти в развитых странах в течение ближайших 30 лет [7, 28].

Несмотря на то что в нашем арсенале есть несколько видов лечения, способных снизить риск инсульта, создается впечатление, что по сравнению с людьми более молодого возраста у лиц старческого возраста применяется меньше профилактических вмешательств с доказанной эффективностью [39]. Эта группа пациентов получает не только значительно меньший объем интенсивной терапии в остром периоде инсульта, но и меньший объем вторичной профилактики [25, 45, 54]. Такие различия в подходах могут быть связаны с опасениями по поводу более высокой частоты осложнений и побочных действий, сомнениями насчет соотношения затраты/эффективность и недостатком доказательных данных для этой популяции [31, 37, 45, 47, 49]. Анализ доступной литературы и собственный клинический опыт свидетельствуют о том, что эффективность профилактики инсультов в старческом возрасте может быть не ниже, а подчас даже выше, чем в среднем возрасте. В связи с этим оптимизация профилактики инсульта

у людей пожилого и старческого возраста уже в ближайшие годы станет приоритетом как в научных исследованиях и политике в сфере здравоохранения, так и для организаторов медицинской помощи и лечебных учреждений.

В данном обзоре мы обобщили результаты клинических испытаний и других исследований, которые имеют прямое отношение к профилактике инсульта у лиц старческого возраста. В различных классификациях указываются разные границы возрастных периодов. В международной литературе выделяют пожилых (≥ 65 лет) и очень пожилых (≥ 80 лет), в то время как в отечественной геронтологической классификации принято подразделение на пожилых (65-74 года), старых (75-89 лет) и долгожителей (≥ 90 лет). В этом обзоре под старческим возрастом мы будем понимать ≥ 80 лет. Когда не было нужных научных фактов, мы опирались на исследования у взрослых более молодого возраста.

Оказание помощи и исходы инсультов у лиц старческого возраста

У пациентов в возрасте ≥ 80 лет клинические исходы инсультов, как правило, значительно хуже, чем у более молодых пациентов, даже после внесения поправок на сопутствующие заболевания. Так, согласно результатам исследования в Канаде, у пациентов старше 80 лет, которые были госпитализированы по поводу острого инсульта, по сравнению с более молодыми больными (< 80 лет) была выше летальность (с учетом поправок на риск), они дольше находились в стационаре и имели меньше шансов быть выписанными домой [40]. В связи с этим, если мы хотим уменьшить подобные возрастные различия в подходах к лечению и исходах инсультов, необходимо более четко определить несколько аспектов оказания помощи при сосудистых заболеваниях у лиц старческого возраста.

Мы убеждены, что возраст как таковой не должен служить основанием для отказа от проведения полноценного лечения инсульта, поскольку многие старые люди исходно имеют высокое качество жизни и могут прожить еще не один год. Недостаточное внимание к лицам старческого возраста подтолкнуло к созданию руководства по лечению ишемической болезни сердца в старческом возрасте, в котором подчеркивается, что возраст как таковой не должен быть причиной отказа

от использования соответствующего медикаментозного лечения [55]. Однако пока мало данных исследований о назначении лечения в остром периоде и профилактики сосудистых осложнений у лиц старческого возраста после цереброваскулярного события в повседневной практике [32, 43, 52]. Отдельной проблемой является то, что в клинических руководствах редко упоминается, какие особенности имеет применение рекомендаций в данной возрастной группе [1, 16, 36].

Анализ данных Калифорнийского реестра пациентов с острым инсультом (California Acute Stroke Patient Registry) с целью изучения схем назначения лекарственных средств лицам старческого возраста (> 80 лет; n = 260) в период госпитализации по поводу острого ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки не выявил каких-либо различий в назначении при выписке оптимального лечения для вторичной медикаментозной профилактики по сравнению с более молодой возрастной группой (< 80 лет; n = 534) [30]. Это исследование было небольшим и ограничено информативным ввиду отсутствия сведений о подтипах инсульта, которые могли повлиять на выбор лечения. Необходимо проведение более крупных исследований, чтобы лучше понять, имеются ли какие-либо различия в лечении инсульта, связанные с возрастом [30].

Профилактика инсульта

К сожалению, старческий возраст служил критерием исключения в большинстве клинических испытаний способов профилактики инсульта [39]. Потенциально недостаточное лечение может вносить самостоятельный вклад в худшие исходы инсульта, которые наблюдаются у лиц старческого возраста по сравнению с больными более молодого возраста [45, 54].

Антигипертензивная терапия

Лечение артериальной гипертензии (АГ) в пожилом возрасте может вести к снижению частоты сосудистых событий и повышению качества жизни. Дополнительным преимуществом также может быть замедление когнитивного снижения. Хотя возраст и АГ относятся к числу самых значимых факторов риска инсульта, в старческом возрасте ниже вероятность контроля уровня артериального давления (АД) [53]. В большинстве крупных клинических испытаний, в которых были установлены преимущества снижения АД, лица старческого возраста исключались. Результаты самого крупного на сегодняшний день метаанализа, в котором сравнивалось влияние антигипертензивного лечения в качестве **первичной профилактики** на все основные сердечно-сосудистые события (включая инсульт) в двух возрастных группах (< 65 лет по сравнению с ≥ 65 лет) у 190 606 участников 31 клинического испытания, свидетельствовали об отсутствии значимых различий в снижении риска или эффектах классов лекарственных средств [50]. Однако интерпретировать результаты профилактического лечения у лиц старческого возраста следует с осторожностью, поскольку в метаанализ были включены данные лишь небольшого количества пациентов старше 80 лет.

Единого четко установленного целевого уровня АД для лиц старческого возраста нет. Однако в этой популяции, по-видимому, могут применяться рекомендации 7-го доклада Объединенной национальной комиссии по профилактике, выявлению, оценке и лечению повышенного артериального давления (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – JNC-7) – < 140/90 мм рт. ст. и < 130/80 мм рт. ст. у пациентов с диабетом или хронической почечной недостаточностью. Вообще, систолическое АД (САД) и пульсовое давление являются более значимыми факторами риска сосудистых событий, чем диастолическое (ДАД), как в общей популяции, так и у пациентов пожилого возраста.

Лечение АГ у лиц старческого возраста вызывает опасения по поводу безопасности, включая усиление проявлений ортостатической гипотензии или увеличение скорости развития когнитивных нарушений. Однако недавно опубликованные результаты клинического испытания при АГ в старческом возрасте (Hypertension in the Very Elderly Trial – HYVET) продемонстрировали, что антигипертензивная терапия имеет преимущества у людей в возрасте 80 лет и старше и что такое лечение можно проводить с минимальным риском [2]. Результаты HYVET свидетельствуют, что антигипертензивная терапия у людей в возрасте 80 лет и старше позволяет снизить заболеваемость инсультом на 30% (p = 0,06) и общую смертность на 21% (p = 0,02). В ходе исследования 3 845 участников (средний возраст – 83,6 года) со стабильно повышенным САД (≥ 160 мм рт. ст., средний уровень АД – 173,0/90,8 мм рт. ст.) путем рандомизации были распределены в группы лечения тиазидоподобным диуретиком или плацебо в течение около 2 лет, и лишь у 7% испытуемых в анамнезе был инсульт. В случае необходимости добавляли ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или соответствующее плацебо, чтобы добиться целевого уровня АД 150/80 мм рт. ст. Группа активного лечения достигла целевого уровня АД, которое было на 15,0/6,1 мм рт. ст. ниже, чем в группе плацебо, и преимущества антигипертензивной терапии стали очевидны уже на протяжении первого года наблюдения [2]. Примечательно, что целевой уровень АД в HYVET (150/80 мм рт. ст.) был выше, чем в клинических испытаниях, которые проводились у людей более молодого возраста, и не соответствовал рекомендованному JNC-7 целевому уровню 140/80 мм рт. ст. Будет ли более низкий целевой уровень САД в 140, 130 или даже 120 мм рт. ст. ассоциироваться с дальнейшим снижением риска, как это наблюдается у пациентов более молодого возраста, пока неясно, как неясно и то, будет ли более интенсивное лечение сопровождаться худшей переносимостью и меньшей приверженностью.

В исследовании когнитивных функций и прогноза (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly – SCOPE) 4 964 пожилых пациентов (70-89 лет, средний возраст – 76,4 года) путем рандомизации были распределены в группы лечения блокатором ангиотензиновых рецепторов кандесартаном или плацебо в дополнение к стандартной

антигипертензивной терапии [26]. Около 14% когорты ранее перенесли инсульт. В целом, имело место небольшое статистически незначимое снижение АД, хотя наблюдалось значимое снижение риска нефатального инсульта на 27,8% (95% ДИ 1,3-47,2). На результаты SCOPE могла оказать влияние высокая частота назначения антигипертензивных средств в группе плацебо, что делало менее заметными преимущества, отмеченные в группе активного лечения. В SCOPE исключались пациенты с прогрессирующим вариантом АГ, вторичной гипертензией, инсультом или инфарктом миокарда в предшествующие 6 месяцев и ортостатической гипотензией, в то время как в HYVET исключались пациенты с геморрагическим инсультом в течение предшествующих 6 месяцев. Из обоих исследований исключались пациенты с клиническим диагнозом деменции и низким уровнем функционирования в отношении повседневной жизнедеятельности.

Что касается **вторичной профилактики**, общий эффект лечения АГ выражается в снижении риска повторного инсульта примерно на 30% [8, 41]. Клиническое испытание PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), где участники были на 20 лет моложе, чем в HYVET, послужило основой для рекомендаций JNC-7 по лечению АГ с целью вторичной профилактики инсульта. В ходе исследования у 6 105 испытуемых, которые при рандомизации были распределены в группу активного лечения иАПФ периндоприлом (при необходимости в комбинации с тиазидоподобным диуретиком индапамидом), зафиксировано снижение относительного риска инсульта на 28%. По сравнению с плацебо комбинированное лечение ассоциировалось со снижением относительного риска всех инсультов (на 43%), смертельных или инвалидизирующих инсультов (на 46%) и внутримозговых кровоизлияний (на 76%) [31]. Хотя лечение АГ основано, главным образом, на целевом уровне АД, данные PROGRESS продемонстрировали, что снижение АД также является важной самостоятельной задачей (снижение АД имело преимущества и у лиц с нормальным давлением).

При лечении АГ важно добиться надежного контроля АД. Не столь важно, с помощью каких антигипертензивных средств первой линии это будет достигнуто, рекомендуется использовать комбинацию антигипертензивных средств в низких дозах, что повышает эффективность и улучшает переносимость лечения [24]. Основываясь на результатах клинического испытания PROGRESS, JNC-7 рекомендует использовать у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями комбинацию тиазидоподобного диуретика и иАПФ [3]. Последние данные указывают на то, что внимания заслуживают и другие комбинации, такие как иАПФ плюс блокатор кальциевых каналов [22].

Терапия статинами

Дислипидемия может быть фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта у людей пожилого возраста [10]. Имеется мало исследований лиц старческого возраста, и в большинстве из них в центре внимания были мужчины. В ходе Сердечной программы

Гонолулу (Honolulu Heart Program – ННР) проспективно оценивалась группа мужчин в возрасте 71-93 лет в течение более 5 лет [12]. Согласно ННР, низкие концентрации липопротеидов *высокой плотности* (ЛПВП) в сыворотке ассоциировались с развитием ишемических инсультов [12], в то время как низкие концентрации липопротеидов *низкой плотности* (ЛПНП) таких показателей не дали. В целом, низкие концентрации холестерина (ХС) ЛПВП, по-видимому, являются лучшим предиктором атеросклеротических сосудистых событий в пожилом возрасте [39]. Это может быть обусловлено снижением общего уровня липопротеидов с возрастом, что сказывается на способности ЛПНП отражать уровень риска, который можно оценить с помощью атерогенных липопротеидов. Например, низкие уровни липопротеидов могут быть признаком ослабленного организма и указывать на терминальную стадию хронических заболеваний, таким образом, не отражая истинный риск инсульта [33].

Согласно NCEP ATP III (National Cholesterol Education Panel Adult Treatment Panel), целевым уровнем ЛПНП у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний является < 100 мг/дл (< 2,6 ммоль/л). Однако у пациентов с очень высоким риском целевой уровень ХС ЛПНП должен составлять < 70 мг/дл (< 1,82 ммоль/л) [18]. Ингибиторы гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазы, также известные как статины, являются группой лекарственных средств с доказанным противоатеросклеротическим действием, которое считается опосредованным за счет снижения сывороточных концентраций ХС ЛПНП и, возможно, за счет плейотропных механизмов [5, 13, 35, 46]. В пожилом возрасте статины являются предпочтительными лекарственными средствами [4, 9]. Результаты крупных клинических испытаний лечения статинами продемонстрировали уменьшение количества сосудистых событий, включая инсульты [18]. К сожалению, пожилым людям редко назначаются статины, хотя у них самый высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта [23].

В крупном исследовании PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) по **первичной профилактике** сосудистых событий приняли участие 5 804 пациента, в центре внимания были люди пожилого возраста (70-82 года). Результаты показали преимущества правастатина перед плацебо в отношении риска комбинированной конечной точки (коронарная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, смертельный или несмертельный инсульт; 14% по сравнению с 16%, $p = 0,014$), но если сопоставить частоту инсульта, значимых различий между группами не было [42]. HPS (Heart Protection Study) было одним из самых крупных профилактических исследований с использованием статина с участием 263 человек в возрасте 75-80 лет на момент включения. Лечение симвастатином в дозе 40 мг/сут ассоциировалось с более низкой частотой сердечно-сосудистых событий, чем прием плацебо (23,1% по сравнению с 32,3%, $p = 0,0002$). Однако, в отличие от PROSPER, были выявлены преимущества в отношении первичной профилактики инсульта (снижение относительного риска на 28%, $p < 0,001$) [20].

Эффективность статинов как средства **вторичной профилактики** инсульта в пожилом возрасте изучалась в SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) путем агрессивного снижения уровня холестерина [9] (4 731 человек), к группе пожилых отнесли участников в возрасте ≥ 65 лет. Частота главной конечной точки (инсульта) уменьшилась в обеих группах, однако степень снижения у пациентов пожилого возраста была меньшей (26% против 10%). Значимого взаимодействия между возрастом и лечением не было, хотя уменьшение количества коронарных событий у пожилых пациентов было статистически значимым (отношение опасностей 0,61; $p = 0,0006$).

Американская инсультная ассоциация (American Stroke Association) рекомендует начинать лечение статинами в период госпитализации при ишемических инсультах, вызванных атеросклерозом или при наличии его признаков [48]. Это руководство может быть применено к лицам старческого возраста, а лечебная доза должна зависеть от показателя сосудистого риска. Для большинства пациентов целевой уровень ХС ЛПНП должен составлять < 100 мг/дл ($< 2,6$ ммоль/л) [18].

Лечение антитромбоцитарными средствами

Аспирин с целью **первичной профилактики** обладает хорошим соотношением «затраты/эффективность» у мужчин, если 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний по Фремингемской шкале (Framingham cardiovascular disease risk score) превышает 10%, и у женщин, если показатель составляет 15% [17]. Результаты исследования здоровья женщин (Women's Health Study) продемонстрировали, что аспирин в низких дозах значительно снижает риск ишемического инсульта у здоровых женщин в возрасте 65 лет и старше (относительный риск 0,76; 95% ДИ 0,63-0,93; $p = 0,009$) [34]. Хотя у пожилых людей с высоким риском инсульта антитромбоцитарная терапия может иметь преимущества, соотношение риска и пользы не столь очевидно в группах с низким риском инсульта, где небольшое увеличение риска кровоизлияний может иметь значительно большее значение [29]. Лицам старческого возраста следует назначить лечение антитромбоцитарными средствами, если у них имеется симптомный атеросклероз или высокий риск кардиоваскулярных событий [15].

Метаанализ Содружества исследователей антитромбоцитарной терапии (Antiplatelet Trialists' Collaboration – АТС) [6] показал, что частота сосудистых событий была на 22% ниже, а частота нефатальных ишемических инсультов – на 25% у пациентов, которые перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку и получали антитромбоцитарную терапию. Согласно данным АТС, антитромбоцитарная терапия одинаково эффективна у пациентов моложе и старше 65 лет. Анализ данных Европейского исследования профилактики инсульта (European stroke prevention study) продемонстрировал, что самое значительное снижение частоты конечной точки (инсульт, инфаркт миокарда, смерть) имело место в самой старшей возрастной группе (> 65 лет) – группе

с самой высокой частотой сосудистых событий [44]. Переносимость низких доз аспирина, повидимому, лучше, поэтому они могут быть предпочтительнее в пожилом возрасте.

Низкие дозы аспирина, клопидогрель и комбинация аспирина и дипиридамола с замедленным высвобождением являются приемлемыми альтернативами для первоначальной **вторичной профилактики** инсульта, как указывается в национальных руководствах на основе данных клинических испытаний [36]. И клопидогрель, и комбинация аспирина плюс дипиридамола с замедленным высвобождением обладают преимуществами перед монотерапией аспирином, однако значимые различия между клопидогрелем и комбинацией аспирина плюс дипиридамола с замедленным высвобождением при вторичной профилактике инсульта, по-видимому, отсутствуют [37]. Необходимы дальнейшие исследования, в которых будет изучено соотношение риска и пользы при использовании этих лекарственных средств у лиц старческого возраста.

Антикоагулянтная терапия

Результаты нескольких исследований в младших возрастных группах подтвердили преимущества лечения антикоагулянтами с использованием варфарина перед аспирином в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском инсульта [2]. Частота новых случаев фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом, однако, к сожалению, многие лица старческого возраста не получают лечения антикоагулянтами из-за боязни осложнений и недостаточной доказательной базы [21]. Результаты Бирмингемского исследования лечения фибрилляции предсердий у пожилых (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged – ВАFТА) [27] свидетельствуют, что лечение антикоагулянтами у людей в возрасте старше 75 лет, страдающих фибрилляцией предсердий, безопасно и эффективно. Участниками исследования стали 973 пациента, которых отобрали на уровне первичной медицинской помощи, если на их электрокардиограмме имелись признаки фибрилляции предсердий. Антикоагуляция варфарином (целевой уровень международного нормированного отношения [МНО] 2-3) ассоциировалась со снижением частоты ишемических и геморрагических событий более чем на 50% (годовой риск 1,8% против 3,8%, $p = 0,003$) при сходной частоте внечерепных кровоизлияний (1,4% против 1,6%) по сравнению с лечением аспирином. Результаты ВАFТА подтвердили выводы предшествующих исследований варфарина по сравнению с аспирином, которые последовательно указывали на то, что лечение варфарином позволяет снизить риск инсульта более чем на 50% у пациентов с фибрилляцией предсердий и что поддержание МНО на уровне 2-3 не связано с более высокой частотой кровотечений.

У пожилых людей с фибрилляцией предсердий на практике часто отказываются от проведения антикоагулянтной терапии и вместо нее назначают не столь эффективное лечение антиагрегантами. Это связано

с представлениями о том, что применение антикоагулянтов при повышенном риске падений подвергает лиц старческого возраста значительно большей, чем в других популяциях, опасности кровоизлияний. Такие представления не совсем обоснованы, поскольку, например, частота внутримозговых кровоизлияний наблюдается примерно одинакова [14]. Причиной отказа от антикоагулянтов в этой группе может стать отсутствие возможности поддерживать МНО в пределах 2-3, что может быть обусловлено недостаточной приверженностью к лечению или недоступностью лабораторного контроля, а также риском лекарственных взаимодействий. У лиц старческого возраста с повышенным риском падений скорее необходимо попытаться выявить возможные факторы риска падений, такие как нейропатии, немощность и когнитивные проблемы, чем отказываться от эффективной профилактики инсульта, основываясь на возрасте как таковом. В ситуации, когда безопасная антикоагулянтная терапия невозможна, возможными альтернативами являются аспирин в дозе 325 мг или комбинация аспирина плюс клопидогрель [36]. Результаты недавнего клинического испытания ACTIVE, участниками которого были пациенты с фибрилляцией предсердий (средний возраст – 71 год), свидетельствуют, что по сравнению с монотерапией аспирином добавление к аспирину клопидогреля позволяет снизить риск тяжелых сосудистых событий, в частности инсульта (2,4% против 3,3%, $p < 0,001$), но в то же время приводит к увеличению риска тяжелых кровотечений (2,0% против 1,3%, $p < 0,001$) [11].

Заключение

В старческом возрасте складывается парадоксальная ситуация – самый высокий риск инсульта и значительно меньше, чем у людей более молодого возраста, шансов получить полноценное профилактическое лечение. Практические врачи не видят смысла или опасаются проводить комплексную коррекцию всех факторов риска у лиц старческого возраста. Учитывая быстро растущее количество людей пожилого возраста, система здравоохранения вынуждена будет уже в ближайшем будущем пересмотреть свое отношение к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в старшей возрастной группе, признав данное направление приоритетным. В будущие клинические испытания при инсульте необходимо включать лиц старческого возраста, чтобы облегчить экстраполяцию их результатов на общую популяцию и убедить скептически настроенных клиницистов, что все пациенты, независимо от их возраста, должны получать пользу от назначения профилактического лечения с доказанной эффективностью в полном объеме. К счастью, многие ведущие организации осознают сегодняшние тенденции и важность нерешенных проблем в области инсульта. Например, в спонсируемое Национальными институтами здоровья США (National Institutes of Health) исследование назначаемого в полевых условиях лечения магnezией при инсульте (Field-Administration of Stroke Therapy-Magnesium – FAST-MAG, <http://www.fastmag.info>), включают пациентов в возрасте до 95 лет.

Литература

1. Adams H.P. Jr, del Zoppo G., Albers M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 1655-711.
2. Adams R.J., Albers G., Albers M.J. et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P.1647-52.
3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981-97.
4. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 355. – P. 549-59.
5. Amarenco P., Labreuche J., Lavallee P., Touboul P.J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 2902-09.
6. Antithrombotic Trialists'Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
7. Brown R.D., Whisnant J.P., Sicks J.D., O'Fallon W.M., Wiebers D.O. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989 // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – P. 373-80.
8. Chalmers J., Todd A., Chapman N. et al. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention // *J Hypertens*. – 2003. – Vol. 21. – P. 651-63.
9. Chaturvedi S., Zivin J., Breazna A. et al. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72. – P. 688-94.
10. Clarke R., Emberson J.R., Parish S. et al. Cholesterol fractions and apolipoproteins as risk factors for heart disease mortality in older men // *Arch Intern Med*. – 2007. – Vol. 167. – P. 1373-78.
11. Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G. et al. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360. – P. 2066-78.
12. Curb J.D., Abbott R.D., Rodriguez B.L. et al. High density lipoprotein cholesterol and the risk of stroke in elderly men: the Honolulu Heart Program // *Am J Epidemiol*. – 2004. – Vol. 160. – P. 150-57.
13. Delanty N., Vaughan C.J. Vascular effects of statins in stroke // *Stroke* 1997. – Vol. 28. – P. 2315-20.
14. Garwood C.L., Corbett T.L. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls // *Ann Pharmacother*. – 2008. – Vol. 42. – P. 523-32.
15. Goldstein L.B., Adams R., Albers M.J. et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: co-sponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 1583-633.
16. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 280-99.

17. Greving J.P., Buskens E., Koffijberg H., Algra A. Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and varying cardiovascular risk // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 2875-83.
18. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N.B. et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 227-39.
19. Hazzard W.R., Ettinger W.H. Jr. Aging and atherosclerosis: changing considerations in cardiovascular disease prevention as the barrier to immortality is approached in old age // *Am J Geriatr Cardiol*. – 1995. – Vol. 4. – P. 16-36.
20. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
21. Hylek E.M. Contra: 'Warfarin should be the drug of choice for thromboprophylaxis in elderly patients with atrial fibrillation'. Caveats regarding use of oral anticoagulant therapy among elderly patients with atrial fibrillation // *Thromb Haemost*. – 2008. – Vol. 100. – P. 16-17.
22. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359. – P. 2417-28.
23. Ko D.T., Mamdani M., Alter D.A. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P. 1864-70.
24. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials // *BMJ*. – 2003. – Vol. 326. – P. 1427.
25. Lawlor D.A., Whincup P., Emberson J.R., Rees K., Walker M., Ebrahim S. The challenge of secondary prevention for coronary heart disease in older patients: findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study // *Fam Pract*. – 2004. – 21. – P. 582-86.
26. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J Hypertens*. // 2003. – Vol. 21. – P. 875-86.
27. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K. et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 493-503.
28. Marini C., Baldassarre M., Russo T. et al. Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: evidence from a population-based study // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 77-81.
29. Nelson M.R., Liew D., Bertram M., Vos T. Epidemiological modelling of routine use of low dose aspirin for the primary prevention of coronary heart disease and stroke in those aged > 70 // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330. – P. 1306.
30. Ovbiagele B., Hills N.K., Saver J.L., Johnston S.C. Secondary-prevention drug prescription in the very elderly after ischemic stroke or TIA // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. – P. 313-18.
31. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033-41.
32. Quilliam B.J., Lapane K.L. Clinical correlates and drug treatment of residents with stroke in long-term care // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 1385-93.
33. Ridda I., Lindley R., MacIntyre R.C. The challenges of clinical trials in the exclusion zone: the case of the frail elderly // *Australas J Ageing*. – 2008. – Vol. 27. – P. 61-66.
34. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 352. – P. 1293-304.
35. Rosenson R.S. Biological basis for statin therapy in stroke prevention // *Curr Opin Neurol*. – 2000. – Vol. 13. – P. 57-62.
36. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 577-617.
37. Sacco R.L., Diener H-C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359. – P. 1238-51.
38. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L. et al. Utilities for major stroke: results from a survey of preferences among persons at increased risk for stroke // *Am Heart J*. – 1998. – Vol. 136. – P. 703-13.
39. Sanossian N., Ovbiagele B. Prevention and management of stroke in very elderly patients // *Lancet Neurol*. – 2009. – Vol. 8. – P. 1031-41.
40. Saposnik G., Cote R., Phillips S. et al. Stroke outcome in those over 80: a multicenter cohort study across Canada // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 2310-17.
41. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA*. – 1991. – Vol. 265. – P. 3255-64.
42. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 1623-30.
43. Simpson C.R., Wilson C., Hannaford P.C., Williams D. Evidence for age and sex differences in the secondary prevention of stroke in Scottish primary care // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1771-75.
44. Sivenius J., Riekkinen P.J. Sr, Laakso M. Antiplatelet treatment in elderly people with transient ischaemic attacks or ischaemic strokes // *BMJ*. – 1995. – Vol. 310. – P. 25-26.
45. Strandberg T.E., Pitkala K., Kulp S., Tilvis R.S. Use of cardiovascular drugs by home-dwelling coronary patients aged 75 years and older. A population-based cross-sectional survey in Helsinki, Finland // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2001. – Vol. 57. – P. 513-16.
46. Switzer J.A., Hess D.C. Statins in stroke: prevention, protection and recovery // *Expert Rev Neurother*. – 2006. – Vol. 6. – P. 195-202.
47. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // *N Engl J Med*. – 1995. – Vol. 333. – P. 1581-87.
48. The Stroke Council. Statins after ischemic stroke and transient ischemic attack: an advisory statement from the Stroke Council, American Heart Association and American Stroke Association // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 1023.
49. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 355. – P. 549-59.
50. Turnbull F., Neal B., Ninomiya T. et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336. – P. 1121-23.
51. US Census Bureau. Global population at a glance: 2002 and beyond. <http://www.census.gov/prod/2004pubs/wp02-1.pdf>.
52. Volpato S., Maraldi C., Ble A. et al. Prescription of antithrombotic therapy in older patients hospitalized for transient ischemic attack and ischemic stroke: the GIFA study // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 913-17.
53. Weycker D., Edelsberg J., Vincze G., Levy D.G., Kartashov A., Oster G. Blood pressure control in patients initiating antihypertensive therapy // *Ann Pharmacother*. – 2008. – Vol. 42. – P. 169-76.
54. Williams D., Bennett K., Feely J. Evidence for an age and gender bias in the secondary prevention of ischaemic heart disease in primary care // *Br J Clin Pharmacol*. – 2003. – Vol. 55. – P. 604-08.
55. Williams M.A., Fleg J.L., Ades P.A. et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or =75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1735-43.

Индивидуализированная профилактика инсульта

Ключевая роль тромбоцитов в тромбообразовании и многогранность их функциональной активности обуславливают активное вмешательство в процессы тромбоцитарного гемостаза в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Представленные на сегодняшний день антиагрегантные препараты сильно различаются по своим основным механизмам действия, но все являются антагонистами агрегации и активации тромбоцитов в различных точках приложения. Так, ацетилсалициловая кислота (аспирин) блокирует циклооксигеназу (ЦОГ), предотвращая образование тромбоксана А₂, дипиридамол увеличивает концентрацию циклических нуклеотидов, тиенопиридины (клопидогрель и тиклопидин) селективно ингибируют аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированную агрегацию тромбоцитов путем блокирования аденозиновых рецепторов тромбоцитов и т. д.

Согласно доказательной базе многоцентровых клинических исследований, антиагрегантная терапия является эффективной для предотвращения инсульта, инфаркта миокарда и смертности от сосудистых причин у лиц с симптомным атеросклерозом. Метаанализ 287 исследований, включавший более 200 тыс. пациентов с высоким риском тромбоцитарных сосудистых событий, показал, что назначение антитромбоцитарной терапии сократило число случаев несмертельного инсульта на одну четверть, а сосудистой смертности – на одну шестую. При этом абсолютное снижение риска развития тяжелого сосудистого события у пациентов, получавших лечение антиагрегантами в течение 2 лет, составило 36 случаев на каждую 1 тыс. больных с предшествующим инсультом или транзиторной ишемической атакой и, соответственно, 9 случаев из 1 тыс. пациентов с острым инсультом в течение первых 3 недель [3]. Эти данные, а также результаты предыдущих международных многоцентровых исследований по антитромбоцитарным препаратам позволили признать данный путь профилактики и терапии ЦВЗ наиболее перспективным.

По существу в последние десятилетия сформировалось новое направление фармакологической коррекции сосудистых заболеваний мозга, основанное на регуляции многогранных свойств тромбоцитов. При этом основной целью данного вмешательства является прекращение тромбообразования на стадии формирования тромбоцитарных агрегатов. Однако несмотря

на наличие широкого арсенала средств антитромбоцитарного действия, использование антиагрегантов в клинической практике зачастую сталкивается с рядом проблем. Нерешенными и спорными остаются вопросы определения истинно лечебного либо профилактического действия тех или иных антиагрегантов, неоднозначны результаты об эффективности их различных доз, практически отсутствуют данные по исследованию индивидуальной чувствительности и частоте встречаемости резистентности к антиагрегантным препаратам.

Проблема неэффективности антиагрегантной терапии в последние годы вызывает повышенное внимание врачей и исследователей. Так, у 10–20% пациентов с атеротромботическими событиями в анамнезе, находящихся на лечении аспирином, отмечаются повторные сосудистые катастрофы [3]. Данные клинические события принято расценивать как устойчивость или резистентность к проводимой терапии.

Различают два понятия резистентности к препарату – клиническая, когда продолжают повторные тромбоэмболические сосудистые эпизоды на фоне антиагрегантной терапии [25], и лабораторная – в случае сохраняющейся гиперагрегабельности тромбоцитов, регистрируемой *in vitro* [7, 10–12]. В то же время следует подчеркнуть, что поскольку атеротромбоз является мультифакторным и довольно сложным процессом, то развитие повторной сосудистой катастрофы у пациента, находящегося на терапии антиагрегантом, то есть клинической резистентности, не следует сводить лишь к невосприимчивости к действию тромбоцитарного антиагреганта, а воспринимать это как неудачу терапии в целом и предпринимать дальнейшие комплексные диагностические и терапевтические меры [23, 28].

Определение лабораторной резистентности, называемой также невосприимчивостью к действию антиагреганта или вариабельностью его действия [4, 7, 17, 26], имеет ряд ограничений. Так, различные лаборатории используют различные диагностические тест-системы для определения агрегации тромбоцитов (каждая из которых в свою очередь имеет ряд технических ограничений и особенностей). Также возможно использование различных доз индукторов агрегации для оценки агрегационной способности тромбоцитов. В мире на сегодняшний момент не установлены и рамки снижения агрегационной активности тромбоцитов под воздействием

антиагреганта, позволяющие считать действие данного препарата эффективным. В среднем эти показатели колеблются от 40% до 60% снижения от исходных параметров [15].

Распространенность лабораторной резистентности к аспирину регистрируется у 5-60% пациентов, находящихся на лечении аспирином [4-6, 17, 23, 26, 28-30]. Необходимо отметить, что процент выявляемости подобной устойчивости к препарату в значительной степени зависит от лабораторного диагностикума, применяемого для определения агрегации тромбоцитов, а также от исследуемой популяции. В Научном центре неврологии РАМН разработана достаточно эффективная модель тест-системы с исследованием агрегационных характеристик тромбоцитов для определения индивидуальной чувствительности больного к воздействию препаратов в условиях *in vitro*. С помощью этой системы было установлено, что эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов (на 50% и более от исходного уровня) при помощи аспирина отмечается лишь в половине случаев, в 10% наблюдений аспирин недостаточно угнетает агрегацию тромбоцитов, в 20% случаев он не оказывает действия на их функцию, а у 20% пациентов возможен парадоксальный проагрегантный эффект.

По аналогии с аспиринорезистентностью термином «резистентность к клопидогрелю» обозначают недостаточное ингибирование агрегации тромбоцитов в лабораторных тест-системах на фоне введения данного антиагреганта [6, 22, 26]. Однако следует иметь в виду, что в нормальных условиях тромбоциты обладают достаточно вариabельным ответом на АДФ как на индуктор агрегации. Поэтому выявленное в лабораторных условиях недостаточное ингибирование агрегационной активности тромбоцитов на фоне введения клопидогреля может отражать как истинную невосприимчивость к действию данного препарата, так и являться следствием нормальной вариabельности тромбоцитарного ответа на АДФ [25]. Распространенность лабораторной резистентности к клопидогрелю варьирует от 5 до 44% по данным различных исследователей [13, 14, 22, 27].

Изменение тромбоцитарного ответа на антиагреганты в виде недостаточной его интенсивности или инвертированной, парадоксальной проагрегантной реакции может быть следствием пока не вполне ясных по своей природе изменений рецепторного аппарата клеточных мембран (таблица). Так, в настоящее время наиболее вероятными причинами аспиринорезистентности признаны:

- усиление образования метаболитов арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути, приводящие к ингибированию синтеза в эндотелиальных клетках простаглицина, несмотря на снижение продукции тромбосана A2 [9];

- низкая приверженность пациентов к лечению аспирином (у 2% пациентов) [25] или неадекватность дозировки; полиморфизм гена ЦОГ, приводящий к синтезу аспириновосприимчивой или аспиринорезистентной изоформ фермента, не чувствительных к действию аспирина [20, 16];

- полиморфизм гена гликопротеина (GP) IIb/IIIa, обуславливающий синтез гликопротеинов, имеющих повышенное сродство к фибриногену [2, 24, 32, 31];

- сопутствующая дисфункция эндотелия, сопровождающаяся повышением активности фактора фон Виллебранда и снижением уровня простаглицина;

- гиперхолестеринемия, увеличивающая ригидность мембран тромбоцитов и ухудшение чувствительности гликопротеиновых рецепторов.

Наиболее вероятными причинами резистентности к клопидогрелю являются:

- внешние факторы – неадекватность дозировки препарата, низкая приверженность пациентов к терапии, низкая абсорбция препарата, взаимодействие с другими средствами, вариabельность кишечной абсорбции или метаболизма в печени;

- состояния пациента, которые увеличивают реактивность тромбоцитов, – острый коронарный синдром, острый инсульт, метаболический синдром – в частности вис пациента (ожирение) является независимым фактором обратной зависимости ответа тромбоцитов ($p = 0,01$);

- внутренние факторы, включающие вариabельность и полиморфизм рецепторов к АДФ, не восприимчивых к действию активного метаболита клопидогреля [8, 18, 19], полиморфизм гена GP IIb/IIIa, цитохрома P450 и др.

Существуют противоречивые мнения также и о взаимодействии клопидогреля со статинами (в частности, с аторвастатином), поскольку последние конкурируют за цитохром P450, участвующий в превращении клопидогреля в активный метаболит [21], и тем самым могут уменьшать эффективность терапии данным антиагрегантом.

Таким образом, наблюдаемая иногда неэффективность антиагрегантной терапии может быть объяснена различными причинами. Результаты ряда клинических

Таблица. Основные возможные механизмы резистентности к аспирину и клопидогрелю (по A.D. Michelson et al. 2006, A. De Miguel et al., 2008, с изменениями)

Причины	Механизмы развития резистентности к антиагрегантам
Низкая биодоступность	Недостаточная приверженность (комплаентность) к терапии Неадекватная дозировка Низкая абсорбция препарата в кишечнике
Взаимодействие с другими препаратами	Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты конкуренция за место ацетилирования серина в ферменте ЦОГ 1-го типа) Клопидогрель и статины (конкуренция за цитохром P450, метаболизирующий клопидогрель до активного метаболита)
Изменения функции тромбоцитов	Усиление образования метаболитов арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути Изменение чувствительности тромбоцитарных рецепторных систем к АДФ
Полиморфизм генов рецепторов тромбоцитов	Полиморфизм генов P2Y12 (клопидогрель), P2Y1, GP IIb/IIIa, рецепторов к тромбосану A2
Полиморфизм генов ферментов	Полиморфизм генов ЦОГ 1-го и 2-го типов, тромбосан синтетаза, цитохрома P450
Другие причины	Дисфункция эндотелия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, инсулинорезистентность, повышение индекса массы тела, курение, возраст

исследований свидетельствуют о том, что лабораторная невосприимчивость к антиагрегантам (аспирину, клопидогрелю) ассоциируется с повторными сосудистыми тромбоэмболическими событиями [7, 10-12, 22]. В связи с этим обоснован поиск путей и подходов, восстанавливающих чувствительность кровяных пластинок к антиагрегантам. Так, возможно улучшение мембранных характеристик тромбоцитов с помощью веществ мембранотропного действия, в частности эйкозола (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты). У больных с ЦВЗ, ранее «ареактивных» в отношении антитромбоцитарной терапии, отмечено восстановление адекватной тромбоцитарной реактивности к основным антиагрегантам после 4-месячного курса лечения этим препаратом [1]. Учитывая вклад дисфункции эндотелия в патогенез тромбоцитарной резистентности к антиагрегантам, рационален также и поиск препаратов, уменьшающих выраженность эндотелиальной дисфункции — ангио- и эндотелиопротекторов с целью коррекции невосприимчивости к терапии антиагрегантами и профилактики развития повторных тромбоэмболических сосудистых событий.

Вместе с тем, следует отметить, что во всех исследованиях по корреляции лабораторной резистентности к антиагрегантам и частоте повторных сосудистых катастроф количество зарегистрированных случаев повторных тромбоэмболических событий на фоне антиагрегантной терапии было низким. Также существует значительная вариабельность частоты резистентности к антиагрегантам в зависимости от используемой авторами тест-системы, а также разница в реакции тромбоцитов на индукторы тромбообразования вне зависимости от того, назначался антиагрегант или нет. Оптимальный уровень ингибирования агрегационной активности тромбоцитов также может варьировать в зависимости от клинической ситуации (коронарный атеросклероз, атеросклероз магистральных артерий головы и т. д.). На сегодняшний день новые технологии в оценке действия антиагрегантов на тромбоциты (приборы Platelet Function Analyzer 100 [PFA 100], VerifyNow) определяют

агрегацию тромбоцитов, в том числе непосредственно «в месте лечения» (point-of-care) — (VerifyNow Aspirin и VerifyNow P2Y12) и, таким образом, позволяют оценивать эффективность антиагрегантной терапии, однако они не нашли пока своего широкого применения. И, наконец, в мире не разработана и не утверждена оптимальная тест-система для определения индивидуальной чувствительности пациента к терапии антиагрегантами.

В связи с этим на сегодняшний день Международным обществом по изучению тромбоза и гемостаза (The International Society on Thrombosis and Haemostasis) заявлено, что определение индивидуальной чувствительности к антиагрегантам и смена антиагреганта в связи с его лабораторной резистентностью должны быть ограничены только рамками научных исследований и пока не могут быть рекомендованы в клиническую практику [23]. Тем не менее, следует понимать, что подобный постулат обусловлен, прежде всего, недостаточно обоснованным и определенным понятием резистентности к антиагрегантам (как клинической, так и лабораторной), а также отсутствием стандартизации в методиках определения агрегационной активности тромбоцитов в различных лабораториях. Безусловно, необходимы проведение дальнейших проспективных мультицентровых исследований для определения клинической значимости резистентности к антиагрегантам, активный научный поиск механизмов реализации индивидуальной чувствительности и резистентности к антиагрегантным препаратам, и, наконец, разработка эффективных средств для ее коррекции. Совокупность мировых и собственных данных позволяет считать целесообразным мониторинг агрегационной активности тромбоцитов при подборе антиагреганта и его дозы в той или иной клинической ситуации для индивидуализации профилактики повторных ишемических ЦВЗ.

*Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.
Впервые была опубликована в сборнике
«Неотложные состояния в неврологии»,
Москва, 2009, с. 148-151.*

А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина,
Научный центр неврологии РАМН, г. Москва

Антитромботическая терапия при кардиоэмболическом инсульте

Ишемический инсульт (ИИ) представляет собой клинический синдром острого сосудистого поражения мозга и может являться исходом различных по своему характеру патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, крови [1]. Широкое внедрение кардиологических методов диагностики в клиническую ангионеврологическую практику значительно обогатило знания о состоянии сердца у больных с ИИ и способствовало углублению понимания роли сердца в генезе инсульта [2]. На сегодняшний день всестороннее изучение сердечно-сосудистой системы должно быть неотъемлемым элементом стандартного алгоритма диагностики и лечения пациента, так как этим закладываются основы профилактики повторного ИИ [2]. Вместе с тем, существующее этиологическое многообразие сердечных нарушений, ассоциированных с тромбоэмболическими осложнениями, диктует необходимость в упорядочении тактических аспектов антитромботической терапии в рамках вторичной профилактики кардиоэмболических инсультов (КЭИ) [3].

Кардиоэмболический инсульт

Современные представления о роли и месте кардиальных заболеваний в патогенезе церебральной эмболии формировались постепенно. Так, в середине XX столетия полагали, что доля кардиогенной эмболии не превышает 3-8% среди всех ИИ [4, 5]. В то время диагностика КЭИ базировалась на следующих трех критериях:

- 1) наличии установленного кардиального повреждения с высоким эмбологенным потенциалом (острый инфаркт миокарда и ревматический митральный стеноз с мерцательной аритмией [МА]);
- 2) внезапном появлении максимальных по выраженности неврологических симптомов;
- 3) анамнестических указаниях на системную эмболию [6].

Сегодня наряду с характерными клиническими признаками одним из основных критериев КЭИ считается наличие потенциального кардиального источника эмболии и отсутствие признаков стенозирующего поражения артерий головы [1, 7, 8]. Такой подход предопределил увеличение доли кардиогенной эмболии среди причин ишемического поражения мозга до 20% и

более, так как эмбологенная патология сердца после введения в ангионеврологическую практику чреспищеводной эхокардиографии (ЧЭхоКГ) стала обнаруживаться у 40-50% больных с ИИ [9, 10]. Действительно, регистры инсульта последних десятилетий продемонстрировали, что 22-39% нарушений мозгового кровообращения являются по своей природе кардиоэмболическими [11-13].

Среди многообразия причин кардиогенной эмболии ведущее значение имеет неревматическая фибрилляция предсердий (ФП) [14-17]. Причем, по нашим данным, лидирующие позиции занимает пароксизмальная ФП, которая была зарегистрирована как изолированное кардиальное нарушение у 22,1% больных с КЭИ, тогда как постоянная форма в качестве единственной причины инсульта была выявлена лишь у 9,6% пациентов [18]. Это может быть обусловлено, с одной стороны, сходной частотой тромбообразования, а с другой — различными обстоятельствами, инициирующими собственно эмболизацию. При пароксизмальной МА условия, предрасполагающие к эмболическому событию, создаются, как правило, после восстановления синусового ритма, когда возобновившееся сокращение ушка левого предсердия (ЛП) способствует отрыву находящегося в нем тромботического материала и его поступлению в кровоток. При постоянной форме МА, характеризующейся постоянной акинезией ушка ЛП, отсутствует механическое воздействие на тромб, поэтому риск эмболических событий может быть ощутимо меньше [19].

Постинфарктные изменения левого желудочка являются второй по частоте причиной кардиогенной эмболии. В нашем исследовании они как единственная причина инсульта были выявлены у 16,3% больных. Хорошо известно, что гипокинетичный сегмент способен вызвать внутривентрикулярные циркуляторные нарушения и привести к образованию между трабекулами мелких тромбов с последующей их эмболией [20]. Так, при аутопсических исследованиях тромбы выявлялись при инфаркте миокарда у каждого четвертого больного, не получавшего антикоагулянты [21]. Вместе с тем, особо необходимо подчеркнуть, что постинфарктная аневризма и внутривентрикулярный тромбоз вопреки распространенному существующему предположению оказались

в нашем исследовании далеко не самой частой находкой. По-видимому, следует согласиться с другим обоснованным мнением, что тромбы в хронических левожелудочковых аневризмах редко эмболизируют, так как изолированы от гидравлических сил, действующих внутри просвета, и имеют широкое прикреплени к эндокарду [6].

Далее по частоте встречаемости среди причин КЭИ следуют ревматические пороки митрального и аортального клапанов (в нашем исследовании — 12,5% больных), что согласуется с результатами других авторов [22]. Причиной эмболических осложнений при данной патологии являются как собственно клапанные изменения, так и нередко сопутствующая ревматическому пороку постоянная ФП. Необходимо отметить, что причиной кардиогенной эмболии может служить не только стеноз, но и недостаточность клапанов, тогда как ранее считалось, что к эмболическим осложнениям приводит преимущественно митральный стеноз [23].

При других видах кардиальной патологии частота развития КЭИ специально не рассматривалась, и на долю этих нарушений суммарно отводилось около 10% [9]. На наш взгляд, это не совсем корректно, поскольку разница в риске развития эмболических осложнений среди отдельных прочих кардиальных нарушений велика и в общей сложности эти заболевания превышают указанный процент. Так, число больных, у которых КЭИ развился вследствие пролапса митрального клапана, составило 8,7% и было ненамного меньше количества больных с изолированной постоянной МА. При этом высокий эмбологенный потенциал пролапса митрального клапана, в первую очередь, определяет имеющаяся миксоматозная дегенерация створок, а не степень пролабирования или регургитации.

Несколько реже причиной КЭИ являются протезированные клапаны сердца (в нашем исследовании — у 6,7% больных), притом что еще недавно тромбоэмболия считалась одним из самых частых серьезных осложнений протезированных клапанов сердца [24]. Появление новых современных модификаций искусственных клапанов в значительной мере было обусловлено именно попытками уменьшения эмболических осложнений, прежде всего церебральных. На сегодняшний день риск инсульта у больных с механическими клапанными протезами в аортальной позиции и получающих антикоагулянты невелик и составляет менее 1% в год. При протезированном митральном клапане этот риск несколько выше — 2% в год [6]. В нашем исследовании аортальные протезы послужили причиной инсульта у 2,9% пациентов, а митральные — у 3,8% больных. При этом у всех оперированных больных были имплантированы механические искусственные клапаны. Полагают, что биопротезированные клапаны по сравнению с механическими имеют более низкий эмболический потенциал. Возможно, с этим обстоятельством можно связать отсутствие в наблюдаемой группе больных с КЭИ пациентов с биопротезами.

Инфекционный эндокардит послужил причиной КЭИ у 5,8% больных, аневризма межпредсердной

перегородки — у 4,8%. Среди других нечастых причин кардиогенной эмболии следует назвать кальциноз митрального кольца и асептический эндокардит — по 2,9% больных. Еще реже церебральные эмболические осложнения были вызваны наличием кальцифицирующего аортального стеноза, миксомы ЛП, дилатационной кардиомиопатии и открытого овального окна (ООО): перечисленную кардиальную патологию имели по 1,9% больных с КЭИ.

Повышенный интерес, проявляемый к ООО как фактору риска эмболических событий, заставляет нас более подробно остановиться на этой патологии. ООО на протяжении многих десятилетий привлекает к себе внимание в качестве одной из самых необычных причин кардиоцеребральной эмболии [25-28]. В многочисленных публикациях отмечалось значительное преобладание числа больных, перенесших цереброваскулярные события и имеющих ООО, по сравнению с распространенностью данной аномалии в общей популяции [29, 30].

Недавние исследования продемонстрировали, что увеличение риска церебральных эмболических событий находится в прямой зависимости от размера ООО, оцененного с помощью ЧЭхоКГ [31-33]. Кроме того, у пациентов с ООО существует повышенный риск повторных цереброваскулярных ишемических нарушений (инсульт, транзиторные ишемические атаки), колеблющийся в пределах 1,7-4,7% новых эпизодов в год [34, 35]. Все это послужило поводом к технической разработке оперативной коррекции порока как открытым доступом [36], так и с помощью транскатетерной окклюзии овального окна. О транскатетерном закрытии ООО у 36 пациентов, перенесших парадоксальную эмболию, впервые сообщили в 1992 г. N.D. Bridges et al. [37]. В течение 8-месячного послеоперационного наблюдения повторных церебральных эмболических событий не зарегистрировано. Сходные результаты были представлены D.J. Ende et al. [38]: они наблюдали в течение 32 месяцев после операции 10 аналогичных пациентов и не отметили у них повторных церебральных эпизодов. V. Thijs et al. [39] и K. Billinger et al. [40] сообщили о многолетнем (4 и 6 лет) проспективном послеоперационном наблюдении соответственно 113 и 597 пациентов. Эти больные ранее перенесли различные, в том числе и повторные, эмболические эпизоды (инсульт, транзиторные ишемические атаки и периферические эмболии) на фоне ООО и не имели конкурирующих причин эмболии. В этих исследованиях было продемонстрировано значительное снижение риска повторных ишемических событий.

Однако наряду с достигнутыми успехами стали возникать определенные сомнения в существовании тесной патогенетической связи межпредсердного шунта и эмболических осложнений [41, 42]. Проспективное Лозаннское исследование инсульта у пациентов с парадоксальной эмболией [43] продемонстрировало низкую (1,9% в год) инцидентность повторного инсульта и отсутствие корреляции повторных событий с выбранной тактикой лечения (хирургическое закрытие межпредсердного дефекта или антикоагулянтная и антиагрегантная терапия). Действительно, при наличии очень малого дефекта и относительно крупного эмболического фрагмента вероятность реализации

мозгового события крайне ничтожна [34]. И хотя установлено, что пузырьки воздуха могут перемещаться из правой в левую половину сердца достаточно часто, с тромбом это происходит очень редко, по крайней мере, это трудно доказать при жизни и использовать для постановки диагноза [44]. По мнению Ч.П. Ворлоу и соавт. [45], несмотря на то что открытое овальное отверстие часто встречается у здоровых людей, парадоксальная эмболия из правой половины сердца в ЛП и затем в мозг становится причиной ишемии мозга довольно редко. В связи с этим наиболее приемлемым можно считать рекомендации по вторичной профилактике инсульта Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта [46]. В них указывается, что парадоксальная эмболия не является преобладающим механизмом инсульта у больных с ООС и закрытие последнего должно осуществляться при повторном криптогенном инсульте, развившемся на фоне оптимальной консервативной терапии.

Самой редкой причиной КЭИ в нашем наблюдении оказался острый инфаркт миокарда (ОИМ) — 1% больных, что согласуется с результатами более ранних исследований [47]. Так, ИИ имел место всего лишь у 0,04-1,9% пациентов с данной коронарной патологией [23, 47]. При этом необходимо учесть, что анализировались все случаи ИИ, а не только кардиоэмболического. Столь значительное снижение частоты возникновения тромбоэмболических осложнений при ОИМ стало возможным благодаря широкому применению антикоагулянтной терапии у данной категории больных [6].

Таким образом, наиболее частыми причинами КЭИ являются:

- неревматическая пароксизмальная МА;
- постинфарктный кардиосклероз;
- ревматические пороки сердца;
- неревматическая постоянная МА;
- пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок.

К менее частым причинам можно отнести:

- инфекционный эндокардит;
- протезированные клапаны сердца;
- аневризму межпредсердной перегородки;
- кальциноз митрального кольца;
- асептический эндокардит.

В качестве наиболее редких причин КЭИ выступают:

- кальцифицирующий аортальный стеноз;
- миксома ЛП;
- дилатационная кардиомиопатия;
- ООС;
- ОИМ.

Представленный перечень нарушений — потенциальных причин кардиогенных эмболических инсультов — весьма обширен. Поэтому основу эффективной вторичной профилактики КЭИ составляют взвешенный индивидуальный подход к пациенту, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и знание современных мировых и европейских рекомендаций по профилактике повторного инсульта.

Антикоагулянтная терапия

В настоящее время наибольшая доказательная база в отношении медикаментозных методов профилактики КЭИ сложилась по терапии оральными (непрямыми) антикоагулянтами [46]. Лечение непрямыми антикоагулянтами рекомендуется больным, перенесшим КЭИ вследствие ФП (постоянной, пароксизмальной), на фоне ОИМ, при наличии тромбоза левого желудочка, пациентам с митральным пороком сердца независимо от наличия ФП, при неишемической дилатационной кардиомиопатии, при наличии протезированных клапанов. Препаратом выбора является варфарин, высокая терапевтическая активность которого продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях [46]. Важнейшим условием эффективности профилактики эмболических осложнений является достижение необходимого уровня гипокоагуляции, которому соответствует целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0. Профилактика повторного инсульта у пациентов с протезированными клапанами сердца также базируется на убедительных доказательствах эффективности антикоагулянтов, полученных в ряде проспективных рандомизированных исследований. Рекомендации, разработанные Европейским обществом кардиологов, диктуют назначение антикоагулянтной терапии и достижение должного уровня МНО в зависимости от типа протезированного клапана [48]. Пациентам с механическими клапанами и ИИ/системной эмболией рекомендуется достижение МНО на уровне 3,0 (2,5-3,5). Пациентам с ИИ и биопротезированными (тканевыми) клапанами сердца и без указаний на какие-либо другие источники эмболии показано назначение варфарина с достижением МНО 2,0-3,0.

Антитромбоцитарная терапия

В случае иных причин КЭИ либо при наличии противопоказаний к применению антикоагулянтов антитромботическая терапия основывается на использовании тромбоцитарных антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, дипиридамол медленного высвобождения). Комбинированное лечение варфарином в сочетании с антиагрегантами назначается при ОИМ, а также больным при развитии повторного КЭИ на фоне предшествующей эффективной гипокоагуляции с достижением целевого уровня МНО.

Для пациентов с ИИ и ООС антитромбоцитарная терапия является оправданной для профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения. Применение варфарина целесообразно только у пациентов группы высокого риска, имеющих также другие показания для назначения оральных антикоагулянтов, например гиперкоагуляция или свидетельство о наличии венозного тромбоза. В настоящее время имеется недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать оперативное закрытие ООС у пациентов с первым инсультом. Это вмешательство может обсуждаться у пациентов с повторным криптогенным инсультом, развившимся на фоне проводимой оптимальной медикаментозной терапии.

Вместе с тем, несмотря на, казалось бы, исчерпывающие рекомендации, в повседневной клинической практике непрямыми антикоагулянтами зачастую не назначаются

в силу различных причин субъективного и объективного характера. В этих случаях вместо не прямых антикоагулянтов для профилактики КЭИ у больных с МА обычно используют аспирин, который вдвое менее эффективно предупреждает инсульт. В поисках более подходящего решения проблемы было проведено исследование ACTIVE (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) W (Warfarin), призванное изучить эффективность и безопасность комбинации клопидогреля и аспирина у больных с МА в сравнении с варфарином [49].

В исследование были включены 6 706 больных с МА. У всех имелся, по меньшей мере, один из следующих факторов риска: возраст 75 лет и старше, наличие артериальной гипертонии, инсульт, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца. После рандомизации больные получали клопидогрель (75 мг/сут) и аспирин (75-100 мг/сут) или варфарин под контролем МНО (2-3). Первичными исходами считали любое серьезное сосудистое событие (инсульт, внемозговая системная эмболия, инфаркт миокарда или смерть от сердечно-сосудистых причин). Предполагалось, что наблюдение за пациентами будет продолжаться 42 месяца, однако исследование было приостановлено досрочно после 1,3 года наблюдения, когда стало очевидным явное преимущество варфарина перед комбинированной антиагрегантной терапией.

За время наблюдения частота первичных исходов составила 3,9% в год в группе варфарина и 5,6% – в группе комбинированного антитромбоцитарного лечения ($p < 0,0003$). Среди отдельных компонентов первичных комбинированных исходов варфарин достоверно снизил риск инсульта (1,4% против 2,4% в год; $p = 0,001$) и внемозговой системной эмболии (0,1% против 0,4% в год; $p = 0,005$), но не оказывал существенного влияния на риск развития инфаркта миокарда или смертность от сердечно-сосудистых причин. Не было различий между группами и по показателям общей смертности. Также не было различий и в частоте геморрагических осложнений. Все это позволило сделать вывод, что варфарин более эффективен, чем комбинация клопидогреля и аспирина, и остается препаратом первого ряда для профилактики инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с МА.

Тем не менее, у ряда пациентов к назначению варфарина имеются объективные противопоказания. К ним относятся: невозможность регулярного амбулаторного контроля, индивидуальная непереносимость, повышенный риск частых падений, неконтролируемая эпилепсия, желудочно-кишечные кровотечения. И в подобных случаях врач вынужден назначать антитромбоцитарную терапию, преимущественно аспирин. Предположение, что добавление клопидогреля к аспирину позволит в большей степени уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с МА, положено в основу другой ветви исследования ACTIVE – ACTIVE A (Aspirin).

В исследование ACTIVE A были включены 7 554 больных с МА, повышенным риском инсульта (в том числе повторного) и противопоказаниями к назначению не прямых антикоагулянтов [50]. Имеющиеся факторы риска были аналогичными испытанию ACTIVE W.

После рандомизации все больные получали аспирин (75-100 мг/сут), к которому в одной группе добавлялся клопидогрель (75 мг/сут), а в группе сравнения – плацебо. Первичными исходами считали любое серьезное сосудистое событие (инсульт, внемозговая системная эмболия, инфаркт миокарда или смерть от сердечно-сосудистых причин). Наблюдение за больными продолжалось в среднем 3,6 года. Частота первичных исходов в группе комбинированной терапии составила 6,8% в год (832 пациента), в группе монотерапии – 7,6% в год (924 больных). Относительный риск составил 0,89 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,81-0,98; $p = 0,001$). Из первичных исходов в группе комбинированной терапии наиболее значительным было снижение риска инсульта (2,4% в год против 3,3% в год). Относительный риск составил 0,72 (95% ДИ 0,62-0,83; $p < 0,001$). Различия между группами больных в частоте инфаркта миокарда были недостоверными, хотя частота коронарных осложнений в группе комбинированной терапии была меньше. Комбинация клопидогреля и аспирина сопровождалась статистически достоверным повышением риска развития крупных и малых кровотечений. Существенно увеличивался риск развития желудочно-кишечных кровотечений (относительный риск 1,96; 95% ДИ 1,46-2,63, $p < 0,001$) и внутричерепных кровоизлияний (относительный риск 1,87; 95% ДИ 1,19-2,94, $p = 0,006$).

В итоге, по данным исследования ACTIVE A, на каждую 1 тыс. пациентов, пролеченных в течение 3 лет, предотвращено дополнительно 34 сосудистых события, из них 28 инсультов (из них 17 фатальных или инвалидизирующих) и 6 инфарктов миокарда. Зарегистрировано дополнительно 20 случаев серьезных (не мозговых) кровотечений, 3 из которых – фатальны. Однако абсолютный риск геморрагических осложнений, несмотря на значительные различия, не выглядел столь драматично. Так, число пациентов с крупными кровотечениями в группе монотерапии составило 1,3%, а в группе комбинированной терапии – 2,0% [50]. Более того, сравнительная оценка риска геморрагических осложнений, отмеченных при лечении варфарином и комбинацией аспирина и клопидогреля в исследовании ACTIVE W [49], обнаруживает полную идентичность.

Таким образом, подходы к профилактике КЭИ с помощью антитромботической терапии столь же многообразны, как и сами его причины. Диагностика инсульта как кардиоэмболического не должна ограничивать выбор антитромботического средства только антикоагулянтами. Определение индивидуальной тактики антитромботического лечения базируется на верификации конкретной кардиальной причины инсульта, наличии противопоказаний и ограничений к использованию антикоагулянтов с точки зрения возможного риска геморрагических осложнений. Антитромбоцитарная терапия, в том числе комбинированная (клопидогрель и аспирин), может рассматриваться в качестве разумной альтернативы применению оральных антикоагулянтов.

*Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в сборнике
«Неотложные состояния в неврологии»,
Москва, 2009, с. 152-157.*

Е.А. Ярынкина, Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

Антигипертензивная терапия у лиц с перенесенным ишемическим инсультом или транзиторными ишемическими атаками

Инсульт относится к самым частым и тяжелым осложнениям артериальной гипертензии (АГ). По данным Всемирной организации здоровья, около 15 млн людей в год заболевают инсультом (Atlas of Heart Disease and Stroke, WHO, 2004). В 2008 г. заболеваемость инсультами в Украине составила 282,9, а в сочетании с АГ – 153,0 случаев на 100 тыс. человек [1]. Инсульт занимает второе место среди сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к смерти во многих странах мира, в том числе и в Украине [1]. У больных с эссенциальной гипертензией инсульт – более частая причина сердечно-сосудистой смерти, чем инфаркт миокарда (ИМ) [3, 4, 7]. Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что риск смерти от инсульта увеличивается с повышением как систолического артериального давления (САД), так и диастолического (ДАД). Например, в исследовании MRFIT (Исследование по изучению множественных факторов риска, 1990) выявлено, что САД в пределах 140-159 мм рт. ст. (что соответствует I степени, или мягкой АГ) увеличивает риск смерти вследствие инсульта приблизительно в 4 раза по сравнению с САД < 120 мм рт. ст. У пациентов с тяжелой АГ (САД 180-209 мм рт. ст.) риск смерти увеличивается в 10,7 раза, при САД > 210 мм рт. ст. – в 24 раза по сравнению с нормотензивными лицами. Уровень ДАД – тоже важный и независимый фактор риска, однако уровень САД – более значимый предиктор инсульта, чем ДАД (рис. 1, 2). По данным этого исследования, пульсовое давление (разница между уровнем САД и ДАД) также является независимым и существенным фактором риска смерти от инсульта.

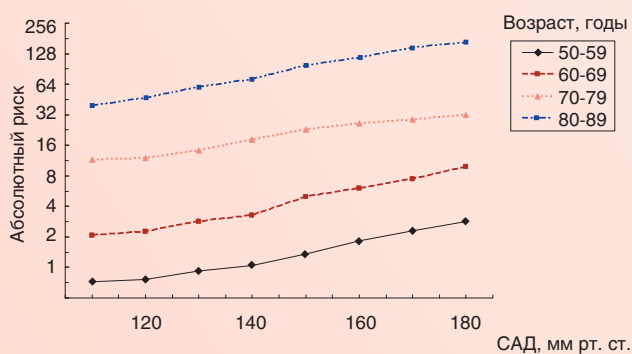


Рис. 1. Влияние уровня САД и возраста на риск смерти от инсульта (по G.H., Rutan, 1998)

АГ способствует развитию инсульта вследствие усугубления атеросклеротических процессов в восходящей аорте, артериях шеи и магистральных артериях мозга; атеросклероза и липогиалиноза в мозговых артериях малого диаметра, а также заболеваний сердца, которые сами по себе могут осложняться инсультом. На долю ишемического инсульта (ИИ) приходится 75-80% случаев в структуре всех инсультов. Среди различных типов ИИ лакунарный инсульт и кардиоэмболический инфаркт мозга имеют соответственно наилучший и наихудший прогнозы. Риск повторного инсульта выше в первый месяц после острого инсульта (3-8%), а в течение 5 лет суммарный риск составляет около 25% [4].

Неврологический дефицит при ИИ развивается в результате окклюзии мозговой артерии (тромбоз, эмболия), что приводит к нарушению доставки кислорода и глюкозы к тканям мозга и дальнейшим метаболическим нарушениям в зоне поражения. Часто ИИ предшествует транзиторная ишемическая атака (ТИА). По определению ВОЗ (1988, 2006), неврологический дефицит, сохраняющийся менее 24 часов и завершающийся выздоровлением, классифицируется как ТИА. С появлением возможности выявлять очаги поражения мозга при помощи МРТ и КТ было предложено новое

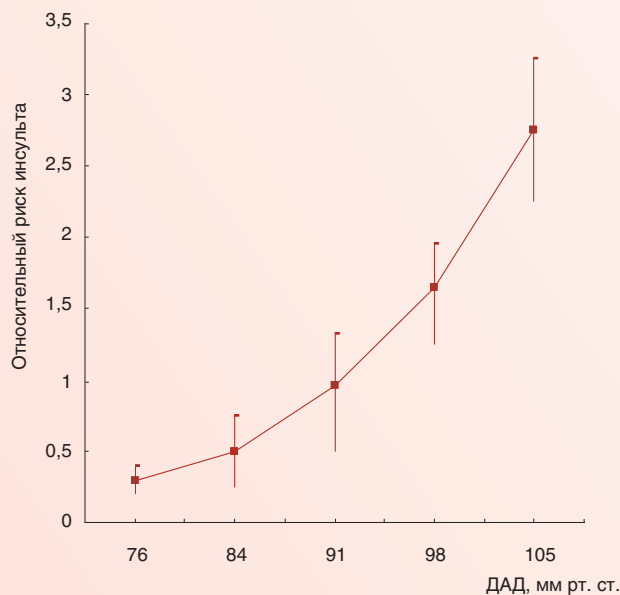


Рис. 2. Зависимость относительного риска инсульта от уровня ДАД (по MacMahon и соавт., 1990)

определение, которое в 2006 г. рассматривалось в руководстве по вторичной профилактике инсультов Американской ассоциацией сердца (American Heart Association, АНА) и Американской ассоциацией инсультов (American Stroke Association, ASA) как более обоснованное (R.L. Sacco et al., 2006). В настоящее время транзиторной ишемической атакой принято называть локальное нарушение функции мозга или ретинальную ишемию, которая приводит к кратковременному эпизоду неврологической дисфункции с клинической симптоматикой, длящейся менее 1 часа, и при отсутствии доказательств инфаркта мозга (G.W. Albers, 2002). В 2009 г. эксперты АНА/ASA (J.D. Easton, J.L. Saver, G.W. Albers et al., 2009) предложили более жесткое определение ТИА, в котором они вообще отказались от указания на критерий времени, а обращают внимание только на особенности поражения тканей – преходящая ишемизация без развития инфаркта (J.D. Easton, J.L. Saver, G.W. Albers et al., 2009).

Важность ТИА связана с тем, что риск инсульта в течение 90 дней после ее составляет 10,5%, при этом большая часть инсультов случается на первой неделе после приступа (P.M. Rothwell, 2005, E.L. Thacker, 2010). Относительный риск инсульта в течение 5 лет после ТИА составляет 1,87 (от 1,22 до 2,85) (E.L. Thacker, 2010).

Вторичная профилактика инсульта.

Обзор исследований

Несмотря на все виды современной терапии инсульта и появление новых лечебных подходов, лучшим способом уменьшения экономических затрат и улучшения здоровья нации остается профилактика. Поэтому пациентам с высоким риском развития инсульта, в частности больным с АГ, требуется активная терапевтическая помощь, контроль уровня АД и других факторов риска. В клинических исследованиях показано, что относительный риск развития первичного инсульта уменьшается, если АД контролируется с помощью антигипертензивных препаратов [2, 5, 6]. Еще в 1990 г. R. Collins и R. Peto в метаанализе 14 исследований, охвативших 37 тыс. человек, показали, что снижение ДАД на 5-6 мм рт. ст. в течение 5 лет способствует уменьшению относительного риска развития инсульта на 42%. Современные исследования, такие как SHEP (1991), Syst-Eur и Syst-China (1996), дали аналогичные результаты: снижение САД на 10-12 мм рт. ст. на протяжении 3-5 лет приводит к уменьшению риска развития инсульта на 37%. По данным Y. Makino (2000), среди пациентов, получающих антигипертензивную терапию, почти половина случаев инсультов связана с плохим контролем уровня АД, особенно у лиц старше 70 лет. У пациентов с перенесенным инсультом или ТИА повышенное АД является основным фактором риска повторного церебрососудистого осложнения. Данные о роли лечения повышенного АД во вторичной профилактике инсультов немногочисленны и не всегда однозначны. Так, в исследованиях Dutch TIA Trial (2004) и TEST Trial (2006), в которых больным с ТИА в анамнезе назначался атенолол, показано, что β-адреноблокаторы не предотвращают развития повторных сосудистых осложнений (ТИА и инсульта).

Прямые доказательства эффективности снижения АД при АГ для предотвращения повторного инсульта получены в исследованиях PATS (1995) и PROGRESS (2001).

В исследовании PATS (1995), в котором изучали антигипертензивное лечение при перенесенном инсульте, приняли участие 5 665 пациентов с ТИА или малым инсультом в анамнезе. Изучали влияние индапамида в суточной дозе 2,5 мг у нормотензивных и гипертензивных пациентов на степень снижения АД и риск развития повторного инсульта в течение 3 лет. Согласно полученным данным, снижение АД на 5/2 мм рт. ст. приводило к уменьшению количества случаев инсультов на 29%, то есть терапия индапамидом предотвращала развитие 29 инсультов на 1 тыс. человек в течение 3 лет.

Цель исследования PROGRESS (2001) заключалась в определении эффективности влияния терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприлом на риск развития повторного инсульта у гипертензивных и нормотензивных пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе. В исследование было включено 6 105 человек из 172 центров Европы, Америки, Азии и Австралии. Половина из них получала базовую терапию периндоприлом (4 мг/сут) с добавлением, при необходимости, диуретика индапамида (2,5 мг/сут). Другая половина принимала плацебо. В общей сложности 58% пациентов получали комбинированную терапию периндоприлом и индапамидом. Через 4 года лечения АД снизилось в среднем на 9/4 мм рт. ст., на фоне комбинированной терапии – на 12/5 мм рт. ст. Риск развития мозгового инсульта снизился в целом на 28%, ежегодный риск инсульта уменьшился с 3,8% до 2,7%. Было отмечено снижение риска развития как фатального, так и нефатального инсульта. В одинаковой степени уменьшался риск развития ишемического и геморрагического инсультов в группе активного лечения на основе периндоприла по сравнению с плацебо. Монотерапия периндоприлом уменьшала риск инсульта лишь на 14%. Более существенное снижение АД при комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом приводило к более выраженному уменьшению риска инсульта (на 43%). По мнению E. Messerly (2008), основная роль в предупреждении инсульта принадлежит диуретической составляющей комбинированной терапии. Преимущества терапии не зависели от уровня АД, типа перенесенного инсульта (геморрагический или ишемический), длительности течения цереброваскулярного заболевания, а также страны, в которой проходило исследование. На фоне антигипертензивной терапии на 26% уменьшался риск всех сосудистых осложнений (нефатальный ИМ, инсульт, сосудистая смерть), а также общей смертности (на 4%). Данные этого исследования показали, что терапия периндоприлом и индапамидом в течение 5 лет предотвращает одно фатальное или тяжелое нефатальное сосудистое осложнение у 11 пациентов с перенесенным инсультом или ТИА в анамнезе.

Другой иАПФ – рамиприл, по данным исследования HOPE, уменьшал риск повторного инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 24% у пациентов высокого риска с перенесенным инсультом или ТИА в анамнезе в сравнении с плацебо (S. Yusuf, 2000) [10].

Метаанализ, включивший 7 различных исследований (среди них PATS, HOPE и PROGRESS) и около 15,5 тыс. пациентов, перенесших инсульт, ТИА или имеющих ишемическую болезнь сердца в течение 3 недель – 14 месяцев до рандомизации, показал, что антигипертензивная терапия существенно предотвращает риск всех видов повторных инсультов, нефатальных инсультов, ИМ и

всех сосудистых осложнений, а также приводит к уменьшению (недостовверному) фатальных инсультов и случаев сосудистой смерти у лиц с АГ (P. Rashid, 2003). Степень снижения риска инсульта и всех сосудистых осложнений зависела от степени снижения АД. В данном метаанализе показано, что наиболее эффективны для вторичной профилактики диуретики, а также комбинация диуретиков с иАПФ, в отличие от β -блокаторов или монотерапии иАПФ.

В последние годы большое внимание уделяется церебропротекторной эффективности блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II). Препараты этой группы хорошо зарекомендовали себя в профилактике первичного инсульта (LIFE, 2002, SCOPE, 2003). В то же время влияние БРА II на риск повторного инсульта не столь очевидно.

В исследование MOSES (2005), включавшем 1 500 гипертоников с перенесенным инсультом или ТИА, терапию на основе эпросартана сравнивали с лечением на основе нитрендипина. По данным этого исследования, при терапии сартаном суммарная конечная точка (включала суммарную частоту смерти, повторные ТИА и инсульты, ИМ и случаи сердечной недостаточности) оказалась на 21% меньше, чем при лечении антагонистом кальция. Значительно реже в группе эпросартана наблюдались повторные фатальные и нефатальные инсульты и ТИА (на 25% меньше по сравнению с группой нитрендипина, $p = 0,03$). При этом различия во влиянии на когнитивную функцию отсутствовали [8]. Исследование MOSES впервые продемонстрировало существенное преимущество БРА II эпросартана по сравнению с дигидропиридиновым антагонистом кальция нитрендипином в отношении предупреждения повторных цереброваскулярных событий [8].

По данным исследования ACCESS (2003), в котором приняли участие 342 пациента с АГ и острым инсультом, достоверное снижение смертности при лечении кандесартаном по сравнению с группой плацебо было отмечено только через 12 месяцев терапии, тогда как через 3 месяца лечения разницы не наблюдалось [9].

В 2008 г. на Европейской конференции инсульта были представлены неоднозначные результаты исследования PROFESS. Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование (20 332 пациента с перенесенным инсультом) было посвящено профилактике повторного инсульта с использованием двух терапевтических подходов: антиагрегантной терапии (сравнивали комбинацию аспирина и длительной высвобождающегося дипиридамола с клопидогрелем) и антигипертензивной (телмисартан в дозе 80 мг в сравнении с плацебо, препараты добавлялись к обычной гипотензивной терапии). По данным PROFESS, несмотря на то что телмисартан по сравнению с группой плацебо через 6 месяцев лечения достоверно уменьшал риск развития повторного инсульта и основных сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, повторный инсульт, ИМ и вновь возникшая или усугубившаяся сердечная недостаточность), через 2,5 года терапии этой разницы не наблюдалось. Телмисартан оказался не столь эффективным препаратом для профилактики повторного инсульта, как ожидалось. Согласно результатам этого исследования, уменьшению риска инсульта в большей степени способствовало снижение АД. Комментируя полученные данные, профессор Michael Sloan (University of South Florida, Tampa) отметил, что, по-видимому, любой препарат, снижающий АД, уменьшает риск инсульта.

Исследований, посвященных вторичной профилактике инсультов с помощью терапии антагонистами кальция, нет. Однако эти средства доказали свою эффективность в первичной профилактике церебральных осложнений. Так, по данным метаанализа L.H. Opie et al. (2002), включившего 6 клинических исследований с использованием антагонистов кальция, терапия антагонистами кальция приводит к снижению риска развития инсультов на 16%. Системный анализ влияния антигипертензивных препаратов различных классов на риск осложнений был проведен в 2003 г. и включил 29 рандомизированных исследований (162 341 пациент). По данным этого анализа, антагонисты кальция уменьшают риск инсульта на 38% выраженнее по сравнению с плацебо, на 7% – по сравнению с терапией диуретиком или β -блокатором, на 12% – по сравнению с иАПФ [3]. Эффективность антагонистов кальция связана не только с достижением целевого уровня АД, но и со способностью этих препаратов влиять на процессы атеросклеротического поражения сосудов.

Антиатеросклеротическое и церебропротекторное действие антигипертензивных препаратов

В исследованиях PREVENT (Проспективное рандомизированное исследование сосудистых эффектов норваска, 2000) и ELSA (Европейское исследование влияния лацидипина на атеросклероз, 2002) были получены доказательства выраженного антисклеротического действия антагонистов кальция третьего поколения – амлодипина и лацидипина. По данным исследования PREVENT, амлодипин в дозе 5-10 мг/сут на протяжении 3 лет применения вызывал регресс толщины интимы-медиа в сонных артериях на 0,0126 мм, в то время как в группе приема плацебо наблюдалось увеличение этого показателя на 0,033 мм ($p = 0,007$). Согласно результатам ELSA, терапия лацидипином на протяжении 4 лет существенно замедляла прогрессирование атеросклеротического процесса в каротидных артериях по сравнению с ателололом. Относительный риск развития инсульта уменьшался в обеих терапевтических группах, хотя в группе приема лацидипина эта тенденция была более выражена.

Схожим антиатеросклеротическим влиянием обладают и некоторые иАПФ. Они также уменьшают перикисное окисление холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и его проникновение в сосудистую стенку. Так, в рамках исследования HOPE (субисследование SECURE, 2001) изучалось влияние иАПФ рамиприла на прогрессирование атеросклеротического процесса. В исследование были включены 732 пациента высокого риска с сосудистой патологией или сахарным диабетом в анамнезе и одним из факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, но без проявлений сердечной недостаточности. Пациенты принимали рамиприл в дозе 2,5 или 10 мг/день и витамин Е (в виде RRR- α -токоферола ацетата) или плацебо в течение 4,5 года. Прогрессирование атеросклеротического процесса оценивали по соотношению толщины интимы-медиа каротидных артерий при ультразвуковом исследовании сосудов в В-режиме. Терапия рамиприлом замедляла прогрессирование атеросклеротического процесса, и такое действие препарата было дозозависимым. Так, увеличение соотношения интимы-медиа составило 0,0137 мм/год на фоне лечения 10 мг рамиприла, 0,0180 мм/год при лечении

2,5 мг рамиприла и 0,0217 мм/год в группе плацебо ($p = 0,033$). Скорость прогрессирования атеросклеротических изменений на фоне терапии витамином Е не отличалась от группы плацебо, то есть витамин Е оказался нейтральным препаратом.

В последние годы показано, что определенную церебропротекторную роль может играть стимуляция AT_2 -рецепторов при повышении уровня ангиотензина II в крови. В 1986 г. на основе данных первых исследований по предотвращению инсультов M.J. Brown и J. Brown предположили, что повышение уровня ангиотензина II в крови при терапии диуретиками может способствовать церебропротекции. Это связано с тем, что ангиотензин II, стимулируя AT_2 -рецепторы, вызывает вазоконстрикцию периферических, относительно крупных сосудов мозга, тем самым защищая дистальные сосуды от образования аневризм Шарко-Бушара и их разрыва. Данная гипотеза объясняет лишь профилактическое действие ангиотензина II по отношению к геморрагическим инсультам. A. Fournier et al. в 2004 г. предположили, что стимуляция AT_2 -рецепторов способствует образованию коллатералей и повышает устойчивость нейронов к аноксии при ишемии мозга. Эта гипотеза была подтверждена в ряде экспериментов на животных. Введение небольших доз ирбесартана мышам до экспериментально вызванной ишемии мозга приводила к существенной церебропротекции. В то же время прием блокатора AT_2 -рецепторов этими же животными предотвращал профилактическое действие сартана (W. Dai, 1999, J. Li, 2005). К препаратам, повышающим ангиотензин II в крови, относятся БРА II, диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция и короткодействующие недигидропиридиновые антагонисты кальция, к понижающим — симпатолитики, β -блокаторы, иАПФ, длительно действующие недигидропиридиновые антагонисты кальция. В августе 2007 г. был опубликован метаанализ, в котором данные различных исследований анализировались, исходя из этой гипотезы. В анализ было включено 26 проспективных рандомизированных исследований, более 206 тыс. пациентов, у которых развилось суммарно 7 505 инсультов. По данным этого метаанализа, не только уровень АД, достигнутый в различных исследованиях, оказывал существенное влияние на риск инсульта. При сравнении препаратов, снижающих уровень ангиотензина II в крови, с лекарствами, повышающими его уровень, оказалось, что относительный риск инсульта в первой группе достоверно увеличивается на 17% ($p = 0,03$), хотя САД выше лишь на 1,3 мм рт. ст. Был сделан вывод, что антигипертензивные препараты, увеличивающие образование ангиотензина II в крови (тиазидовые диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция короткого и длительного действия, БРА II), независимо от степени снижения АД более существенно предотвращают риск инсульта, чем средства, уменьшающие содержание ангиотензина II (β -блокаторы, иАПФ и недигидропиридиновые антагонисты кальция длительного действия) [3]. Стимуляция образования ангиотензина II более выражена на фоне приема БРА II, чем при использовании дигидропиридиновых антагонистов кальция. Этим фактом, например, авторы исследования MOSES (2005) объясняют большие церебропротекторные способности эпросартана по сравнению с нитрендипином.

Таким образом, антигипертензивная терапия у лиц с перенесенным инсультом способствует существенному

снижению риска повторного инсульта. По данным различных исследований, собственно снижение АД до нормальных цифр в первую очередь способствует профилактике повторных инсультов. Степень снижения АД остается дискуссионным вопросом. Однако оптимальным считается его снижение на 10/5 мм рт. ст., а целевое АД, согласно Европейскому обществу гипертензии (пересмотр, 2009 г.), должно составлять $< 140/90$ мм рт. ст., согласно Американской ассоциации сердца (2006) и Европейского общества инсульта (2008, 2009) — $< 120/80$ мм рт. ст. Выбор антигипертензивного препарата должен быть индивидуальным, в соответствии с клиническими характеристиками пациента. Церебропротекторная эффективность для вторичной профилактики инсульта и ТИА доказана в основном для иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II, часто в комбинации с диуретиком. Однако многоцентровых исследований по этому вопросу немного и, по-видимому, в дальнейшем необходимо изучать способность антигипертензивных препаратов различных групп предотвращать повторный инсульт. Нельзя забывать и о других мерах профилактики — липидснижающей, антитромбоцитарной терапии, нормализации уровня сахара в крови, лечении сопутствующих заболеваний. Изменение образа жизни, а именно диета, богатая фруктами и овощами, а также умеренные физические нагрузки способствуют поддержанию нормального АД и предотвращению инсульта.

Литература

1. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу (Аналітично-статистичний посібник) / За ред. Коваленко В.М., Корнацького В.М. — К., 2009. — 146 с.
2. Blood Pressure lowering Treatment Trialists' Collaboration / Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials // *Lancet*. — 2003. — 362. — P. 1527-1535.
3. Boutitie F., Oprisiu R., Achard J.M. et al. Does the change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II // *J Hypertension*. — 2007. — 25. — P. 1543-1553.
4. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. Blood Pressure and Stroke Prevention // *Clin manual Science Press*. — 1996. — 56 p.
5. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group // *JAMA*. — 1996. — 276. — P. 1886-1892.
6. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. — 2000. — 355. — P. 253-259.
7. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of European Society of Cardiology (ESC). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension // *J Hypertens*. — 2007. — 25. — P. 1105-1187.
8. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke*. — 2005. — 36. — P. 1218-1226.
9. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. For the Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors // *Stroke*. — 2003. — 34. — P. 1699-1703.
10. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *N Engl J Med*. — 2000. — 342. — P. 145-153.

ЛІПРИЛ

**Інгібітор АПФ
третього покоління**

(Лізиноприл)



- Антигіпертензивна дія
- Висока ефективність, у тому числі у пацієнтів з метаболічними факторами ризику
- Кардіо- та нефропротекція
- Одноразовий прийом добової дози

Показання до застосування:
артеріальна гіпертензія всіх ступенів тяжкості, застійна серцева недостатність



ЗАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"

www.bhfz.com.ua

03134, Україна, м. Київ, вул. Миру, 17, тел.: (044) 205-41-23 (консультації)

Гіпотензивні та метаболічні ефекти препарату Ліприл виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом 2-го типу

Щорічно збільшується кількість доказів того, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) є препаратами вибору при поєднанні артеріальної гіпертензії (АГ) із цукровим діабетом (ЦД). Показано, що у таких хворих іАПФ покращують функцію ендотелію, а також знижують ризик серцево-судинних ускладнень [11]. Однією із важливих вимог, які висуваються до сучасних антигіпертензивних препаратів, є їхня протективна дія щодо ураження основних органів-мішеней при АГ (серця та нирок) [15].

Метаболічна нейтральність, органопротекторні властивості й доведене покращення чутливості тканин до інсуліну дозволили Американській діабетичній асоціації рекомендувати хворим на ЦД, віком від 55 років, за наявності будь-якого іншого фактору ризику серцево-судинних захворювань призначати іАПФ (при відсутності протипоказань) з метою зниження ризику розвитку кардіоваскулярної патології незалежно від виразності АГ (навіть при нормальному артеріальному тиску [АТ]) [4].

Для лізиноприлу отримані докази його ефективності у хворих на ЦД 2-го типу: препарат не тільки сповільнює прогресування ураження органів-мішеней (серця й нирок), але й сприяє підвищенню чутливості тканин до інсуліну (дослідження EUCLID та ELVERA) [11]. Лізиноприл є препаратом вибору при ЦД, в умовах якого порушення функції печінки (діабетичний гепатоз) може зумовити зниження метаболізму іАПФ, їхнє перетворення в активні форми та спричинити зменшення ефективності антигіпертензивного лікування [3].

Різноманітність ліків на вітчизняному фармацевтичному ринку визначається не стільки великою кількістю класів антигіпертензивних засобів і власне препаратів, але й значною кількістю генериків. При цьому далеко не всі генерики за ефективністю і безпечністю відповідають оригінальним препаратам.

В ідеалі генерик повинен мати доведену терапевтичну взаємозамінність з оригінальним препаратом. Обов'язковим при реєстрації генерика є проведення дослідження на біоеквівалентність, яке фактично дозволяє отримати дані про фармакокінетичну еквівалентність генерика оригінальному препарату.

Слід підкреслити, що всі великі дослідження, які оцінюють вплив препаратів та прогноз життя або захворювання, здебільшого використовують тільки оригінальні лікарські засоби. Лізиноприл був створений і вироблявся під назвою Принивіл® компанією MSD. Надалі ліцензію на виробництво цього препарату продали компанії Zeneca, яка виробляла цей засіб під назвою Зестрил® (саме під цією назвою він використовувався в дослідженнях GISSI-3, ATLAS, ALLHAT) [14, 15].

На фармацевтичному ринку України широкого використання здобув вітчизняний генеричний препарат лізиноприлу – Ліприл, таблетки 10 мг, виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод». Метою даної роботи є дослідження гіпотензивних та метаболічних ефектів препарату Ліприл, таблетки 10 мг, виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» у хворих на АГ із супутнім ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи дослідження

В дослідженні взяли участь 38 пацієнтів (14 жінок і 24 чоловіка) віком від 28 до 70 років (середній вік – $58,03 \pm 1,59$ років) з АГ I-II ступеня і ЦД 2-го типу, які упродовж 8 тижнів приймали антигіпертензивний препарат Ліприл, таблетки 10 мг, виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»). Середня тривалість АГ складала $10,51 \pm 0,94$ років. Критеріями включення в дослідження були: вперше виявлений ЦД 2-го типу або наявність в анамнезі цього захворювання легкого і середнього ступенів тяжкості і компенсації вуглеводного обміну. В дослідження не включали осіб з ішемічною хворобою серця, вадами серця, застійною серцевою недостатністю, симптоматичною АГ, аритміями, гострим порушенням мозкового кровообігу, бронхіальною астмою або нападами бронхоспазму в анамнезі, онкологічними, гематологічними захворюваннями, печінковою або нирковою недостатністю.

Під час проведення дослідження пацієнтам пропонувалось не змінювати звичайний сольовий склад їжі та кількість рідини, що споживалася за добу. Початкова добова доза Ліприлу складала 10 мг. У разі необхідності в окремих випадках при недостатньому зниженні

¹ ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», м. Харків.

² ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ.

АТ (> 140/90 мм рт. ст. при офісному вимірюванні) через тиждень терапії добову дозу препарату збільшували до 20 мг. Початку активного лікування передував дводенний контрольний період, під час якого відміняли попередню антигіпертензивну терапію. В період дослідження заборонялося призначення інших антигіпертензивних засобів, верапамілу, дилтіазему, аміодарону, засобів для наркозу, трициклічних антидепресантів, барбітуратів, похідних фенотіазину, нестероїдних протизапальних засобів.

Вуглеводний обмін під час дослідження компенсувався дотриманням дієти і/або прийомом цукрознижуючих препаратів. У 17 (44,7%) випадках для компенсації ЦД 2-го типу було достатнім дотримання дієти, у 21 (55,3%) – хворі дотримувалися дієти і приймали антигіперглікемічні засоби [12 (31,6 %) – гліклазид, 9 (23,7 %) – гліметпірид].

Клініко-інструментальне і лабораторне обстеження пацієнтів здійснено при включенні в дослідження і через 8 тижнів лікування.

Клінічний АТ визначали як середнє значення трьох вимірювань АТ ручним сфігмоманометром за методом М.С. Короткова, що виконувалися у положенні пацієнтів сидячи після 5 хв відпочинку за відсутності прийому Ліприлу і через 2-3 години після його застосування. Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Середня тривалість моніторування складала $24 \pm 0,5$ години. Монітор активувався за стандартним протоколом через кожні 15 хв у денний час і через кожні 30 хв – у нічний. Отримані дані аналізувалися з використанням програмного забезпечення даного приладу. Розраховували наступні показники: середній систолічний і діастолічний АТ за добу ($SAT_{\text{серед.}}$ і $DAT_{\text{серед.}}$); середній САТ і ДАТ вдень і вночі [$SAT_{\text{серед.}}$ (день), $DAT_{\text{серед.}}$ (день), $SAT_{\text{серед.}}$ (ніч), $DAT_{\text{серед.}}$ (ніч)]; варіабельність САТ і ДАТ за добу, в денний і нічний періоди (стандартне відхилення – СВ, мм рт. ст.); навантаження тиском (на підставі індексу часу – ІЧ, % та індексу площі – ІП, мм рт. ст.); добовий індекс – ДІ (відсоток зниження АТ в нічний період); частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд./хв). Рівень середньодобового АТ – ≥ 130 мм рт. ст. для САТ та ≥ 80 мм рт. ст. для ДАТ розглядали як підвищений.

Показники центральної гемодинаміки оцінювали у вихідних умовах і через 8 тижнів терапії за допомогою ехокамери Aloka SSD-280 LS. Оцінку структурних змін лівого шлуночка (ЛШ) проводили в В- і М-режимах з визначенням кінцево-систоличного і кінцево-діастолічного розмірів (КСР і КДР) ЛШ, розміру лівого передсердя (ЛП) в діастолу, товщини міокарда задньої стінки (ТЗС) і міжшлуночкової перетинки (ТМШП) в діастолу та фракції викиду (ФВ) ЛШ.

Для оцінки метаболічних ефектів Ліприлу в усіх включених в дослідження пацієнтів визначали в сироватці крові натще вміст глюкози глюкозоксидазним методом, рівень сечової кислоти фосфорно-вольфрамовим методом, вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) – фотокolorиметричним методом. Ферментативним методом на автоаналізаторі визначали вміст у сироватці крові загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину (ХС) у складі ліпопротеїдів високої

щільності (ЛПВЩ). Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) в ммоль/л обчислювали за формулою W.T. Friedwald [8]:

$$ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,22),$$

де ТГ/2,22 – вміст холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ).

Також додатково обчислювався коефіцієнт атерогенності (КА) за відомою формулою [8]:

$$КА = (ЗХС - ХС\ ЛПВЩ)/ХС\ ЛПВЩ.$$

Упродовж 8 тижнів лікування Ліприлом пацієнти утримувалися від вживання гіполіпідемічних засобів.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм SPSS 13.0 for Windows на основі створеної нами електронної бази даних. Перед статистичною обробкою проводили оцінку відповідності отриманих даних нормальному закону розподілу випадкових величин. У переважній більшості випадків отримані результати не відповідали закону нормального, або Гауссівського розподілу, тому в роботі використовували непараметричні критерії. Для груп вираховували середні значення показників та їх стандартні помилки ($M \pm m$, де М – середня величина, m – її стандартна помилка). Для порівняння середніх величин використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена (ρ). Вірогідність змін показників до та після лікування оцінювали за непараметричним критерієм Уїлкоксона для зв'язаних вибірок. Вірогідними вважали результати, для яких рівень значимості (p) не перевищував 0,05 [2].

Результати дослідження та їх обговорення

За даними клінічного вимірювання АТ, терапія Ліприлом характеризувалася позитивним антигіпертензивним ефектом (табл. 1). Через 8 тижнів терапії спостерігалось вірогідне зниження середніх САТ і ДАТ відповідно на 20,8% ($p = 0,002$) та 13,1% ($p = 0,006$). При цьому частина пацієнтів, у яких вдалося досягти АТ < 130/80 мм рт. ст., складала при добовій дозі 10 мг 43,4%, а при добовій дозі 20 мг – 56,6%.

Як свідчать результати ДМАТ, препарат виявляє виражений антигіпертензивний ефект, особливість якого полягає у впливі на рівень як САТ, так і ДАТ упродовж доби (табл. 1). Відмічено більш суттєве зниження САТ і ДАТ у нічний період на 24,2% ($p = 0,003$) та 17,3% ($p = 0,005$), ніж у денний (на 19%; $p = 0,003$ та 11,6%; $p = 0,034$ відповідно). Отримано вірогідне зниження варіабельності САТ у нічний період доби на 52,6% ($p = 0,016$) та підвищення ДІ САТ на 160,9% ($p = 0,028$), що може свідчити про покращення прогнозу і зниження ризику серцево-судинних ускладнень. Виражене вірогідне зниження навантажувальних індексів гіпертонії (ІП) на 78,5% ($p = 0,001$) та ІЧ на 42,8% ($p = 0,001$) має велике значення, оскільки вони розглядаються як основні предиктори різних ускладнень АГ, включаючи розвиток гіпертрофії міокарда [13].

Аналіз динаміки ЧСС свідчить про тенденцію до зменшення останньої в середньому на 35,6% ($p = 0,069$) переважно за рахунок зниження показника вночі (на 11,3%; $p = 0,071$) (табл. 1). Отримані дані вказують на зменшення

Таблиця 1. Показники ДМАТ у хворих на АГ і ЦД 2-го типу на фоні лікування Ліприлом

Показник	До лікування (M ± m)	Після лікування (M ± m)	Динаміка, Δ (% від вихідного)	Вірогідність відмінностей (p)	
САТ _{серед.} (мм рт. ст.)	148,37 ± 3,64	117,56 ± 2,73	- 20,76	0,002*	
ДАТ _{серед.} (мм рт. ст.)	82,79 ± 1,53	71,94 ± 1,78	- 13,10	0,006*	
САТ _{серед.} (день), мм рт. ст.	152,53 ± 3,54	123,56 ± 2,85	- 18,99	0,003*	
ДАТ _{серед.} (день), мм рт. ст.	87,42 ± 1,56	77,25 ± 1,97	- 11,63	0,034*	
САТ _{серед.} (ніч), мм рт. ст.	140,63 ± 4,17	106,53 ± 2,98	- 24,25	0,003*	
ДАТ _{серед.} (ніч), мм рт. ст.	75,26 ± 1,79	62,20 ± 1,55	- 17,35	0,005*	
СВ, мм рт. ст.	САТ _{серед.}	24,65 ± 7,18	16,13 ± 0,94	- 34,56	0,238
	ДАТ _{серед.}	16,95 ± 3,47	16,93 ± 4,05	- 0,11	0,655
	САТ _{серед.} (день)	24,15 ± 7,56	15,12 ± 1,03	- 37,39	0,182
	ДАТ _{серед.} (день)	16,85 ± 3,99	16,60 ± 4,51	- 1,48	0,465
	САТ _{серед.} (ніч)	22,95 ± 6,86	10,87 ± 0,73	- 52,64	0,016*
ДІ, %	ДАТ _{серед.} (ніч)	17,20 ± 4,23	12,00 ± 3,88	- 30,23	0,981
	АТ _{серед.}	11,35 ± 1,31	21,53 ± 5,95	+ 89,69	0,162
ІЧ, %	САТ _{серед.}	8,05 ± 1,34	21,00 ± 5,84	+ 160,86	0,028*
	ДАТ _{серед.}	14,15 ± 1,38	23,56 ± 5,45	+ 66,50	0,173
	АТ _{серед.}	67,80 ± 4,41	25,00 ± 4,54	- 42,80	0,001*
ІП, мм рт. ст.	САТ _{серед.}	75,10 ± 4,61	22,75 ± 4,17	- 52,35	0,002*
	ДАТ _{серед.}	53,90 ± 4,92	24,69 ± 4,36	- 29,21	0,006*
	АТ _{серед.}	257,25 ± 36,06	55,40 ± 13,54	- 78,46	0,001*
ЧСС _{серед.} (уд./хв)	САТ _{серед.}	479,30 ± 80,02	67,88 ± 15,68	- 85,84	0,001*
	ДАТ _{серед.}	162,00 ± 22,62	54,13 ± 13,02	- 66,59	0,019*
	АТ _{серед.}	104,4 ± 33,9	67,19 ± 2,36	- 35,64	0,069
ЧСС _{серед.} (день), уд./хв	70,90 ± 4,10	70,94 ± 2,28	- 0,056	0,144	
ЧСС _{серед.} (ніч), уд./хв	67,50 ± 4,32	59,87 ± 1,81	- 11,30	0,071	

Примітка: * – відмінності вірогідні (p < 0,05).

активності симпатичної нервової системи під впливом Ліприлу. І це не випадково, оскільки зниження АТ на фоні терапії іАПФ супроводжується послабленням симпатичної активності [1].

Відомо, що іАПФ, зокрема лізиноприл, здатні спричинити зменшення гіпертрофії ЛШ та розмірів і об'ємів порожнин серця, що зумовлено гемодинамічним розвантаженням [12]. В даному дослідженні спостерігалася тенденція до зменшення діастолічної ТМШП і ТЗСЛШ відповідно на 2,5% та 1,7% (p > 0,05) (табл. 2). На фоні лікування препаратом Ліприл за результатами двомірної ехокардіографії відмічено тенденцію до підвищення

скорочувальної здатності міокарда ЛШ, що проявилось у збільшенні ФВ на 5,6% (p > 0,05) та зменшенні КСР ЛШ на 6,3% (p > 0,05). Простежувалася тенденція до зменшення об'єму ЛП на 6,5% (p > 0,05) та КДР ЛШ на 4,7% (p > 0,05), що можна пояснити зниженням тиску наповнення у ЛШ й покращенням внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Відомо, що іАПФ виявляють декілька важливих метаболічних ефектів: посилюють розпад ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і зменшують синтез тригліцеридів (ТГ), збільшують синтез ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [6].

Лікування Ліприлом хворих на АГ і ЦД 2-го типу сприяло тенденції до зниження вмісту в сироватці крові ТГ і ХС ЛПДНЩ на 11,6 та 11,5% (p > 0,05) відповідно, підвищення ХС ЛПВЩ на 6,4% (p > 0,05) (табл. 3). Препарат не виявляв впливу на рівні ЗХС і ХС у складі ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), але за рахунок тенденції до підвищення ХС ЛПВЩ спостерігалось незначне зниження КА на 5,6% (p > 0,05). Все це свідчить про загальну тенденцію до зниження атерогенного потенціалу сироватки крові на фоні лікування Ліприлом.

Таблиця 2. Вплив лікування Ліприлом на структурно-функціональний стан міокарда у хворих на АГ і ЦД 2-го типу

Показник	До лікування (M ± m)	Після лікування (M ± m)	Динаміка, Δ (% від вихідного)	Вірогідність відмінностей (p)
КСР ЛШ, см	3,32 ± 0,10	3,11 ± 0,12	- 6,32	> 0,05
КДР ЛШ, см	5,10 ± 0,16	4,86 ± 0,19	- 4,70	> 0,05
ЛП, см	3,21 ± 0,14	3,0 ± 0,11	- 6,54	> 0,05
ФВ ЛШ, %	59,33 ± 1,14	62,65 ± 2,19	+ 5,6	> 0,05
ТМШП _{діаст.} (см)	1,20 ± 0,05	1,17 ± 0,04	- 2,5	> 0,05
ТЗСЛШ _{діаст.} (см)	1,18 ± 0,03	1,16 ± 0,02	- 1,7	> 0,05

Таблиця 3. Динаміка біохімічних показників крові у хворих на АГ і ЦД 2-го типу під впливом терапії Ліприлом

Біохімічні показники	До лікування (M ± m)	Після лікування (M ± m)	Динаміка, Δ (% від вихідного)	Вірогідність відмінностей (p)
ЗХС, ммоль/л	5,39 ± 0,18	5,29 ± 0,44	- 1,85	0,401
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,10 ± 0,04	1,17 ± 0,08	+ 6,36	0,345
КА, од.	3,93 ± 0,27	3,71 ± 0,53	- 5,60	0,116
ТГ, ммоль/л	2,15 ± 0,17	1,90 ± 0,38	- 11,63	0,779
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,96 ± 0,08	0,85 ± 0,17	- 11,46	0,866
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,37 ± 0,21	3,27 ± 0,41	- 2,97	0,225
Глюкоза натще, ммоль/л	7,39 ± 0,28	6,60 ± 0,93	- 10,69	0,675
Глікозильований гемоглобін (HbA _{1C}), %	6,97 ± 0,21	6,22 ± 0,39	- 10,56	0,688
Сечова кислота, мкмоль/л	357,13 ± 13,31	346,27 ± 15,52	- 3,0	0,197

В проведеному дослідженні при призначенні Ліприлу ступінь зниження середнього САТ знаходився у зворотній залежності від сироваткового вмісту ТГ і ХС ЛПДНЩ ($p = -0,636$; $p < 0,01$ для обох показників). Дані кореляційного аналізу свідчать, що наявність гіперглікемії натще погіршує ефективність зниження середнього САТ вночі ($p = -0,697$; $p < 0,001$). Встановлені кореляційні зв'язки ще раз доводять патогенетичну залежність АГ у хворих на ЦД 2-го типу від сироваткового вмісту вільних жирних кислот, які є субстратом для синтезу печінкою ТГ і ЛПДНЩ, а також субстрат для продукції глюкози в печінці завдяки глюконеогенезу. Останній сприяє розвитку гіперглікемії натще [10]. Оскільки зниження АГ під впливом іАПФ супроводжується послабленням симпатичної активності, то можна припустити, що Ліприл, імовірно, сприяє зниженню концентрації вільних жирних кислот, про що свідчить тенденція до зменшення вмісту в сироватці крові ТГ і ХС ЛПДНЩ. Не виключається також позитивний вплив препарату на активність глюконеогенезу у печінці.

Відомо, що іАПФ, зокрема лізиноприл, мають здатність знижувати рівень глікемії та підвищувати чутливість тканин до інсуліну [7]. Так, в дослідженні ALLHAT у пацієнтів з АГ, яким призначався лізиноприл, спостерігалася найнижча частота гіперхолестеринемії, гіпокаліємії та ЦД [14]. В іншому дослідженні EUCLID пацієнти, яких лікували лізиноприлом, мали вірогідно більш низькі рівні глюкози та HbA_{1C} [11].

Сприятливий вплив іАПФ на вуглеводний обмін пов'язують з декількома механізмами, такими як покращення сигнальних шляхів дії інсуліну, збільшення тканинного кровотоку за рахунок активації вивільнення оксиду азоту, зменшення оксидативного стресу, антиадренергічний ефект. Більшість позитивних метаболічних ефектів пов'язана зі збільшенням продукції брадикініну, що сприяє покращенню дії транспортеру GLUT4 [5].

Разом з тим необхідно відмітити, що характер метаболічних ефектів при застосуванні іАПФ залежить від тривалості лікування. Так, у осіб із ЦД 2-го типу іАПФ в гострій пробі чи при короткому курсі лікування помітно підвищують утилізацію глюкози в тканинах при навантаженні глюкозою та покращують чутливість до інсуліну печінки, м'язів і жирової тканини, а при тривалій терапії не виявляють суттєвого впливу на чутливість тканин до інсуліну і його рівень в крові при глюкозотолерантному тесті [7].

В даному дослідженні при застосуванні препарату Ліприл спостерігалася тенденція до зниження вмісту глюкози і HbA_{1C} відповідно на 10,7% і 10,6% ($p > 0,05$), що, імовірно, також пов'язано з тривалістю лікування (8 тижнів). Отримані дані свідчать про тенденцію до зменшення виразності інсулінорезистентності і відображають коригуючий вплив лізиноприлу відносно основної ланки патогенезу метаболічного синдрому. Навіть така тенденція має певне значення, оскільки сприяє зниженню ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з метаболічним синдромом і ЦД 2-го типу. Препарат не виявляв суттєвого впливу на динаміку рівня сечової кислоти у пацієнтів.

Як свідчить клінічний досвід застосування лізиноприлу, він належить до відносно безпечних препаратів. Згідно з даними клінічних досліджень, найчастішими

побічними ефектами при застосуванні лізиноприлу є кашель (4%), запаморочення (2,3%), головний біль (2,1%), слабкість (1,7%) та нудота (1,0%) [9].

Застосування Ліприлу у хворих на АГ із супутнім ЦД 2-го типу не супроводжувалося розвитком серйозних побічних ефектів, які вимагали відміни препарату. Переносимість препарату Ліприл, таблетки 10 мг, в цілому оцінена як добра.

Отже, при виборі засобів антигіпертензивної терапії у хворих на ЦД 2-го типу необхідно враховувати їх антигіпертензивну ефективність та сприятливі метаболічні ефекти. Тому важливе місце в лікуванні таких хворих повинно належати іАПФ, зокрема лізиноприлу, який виявляє виражену антигіпертензивну дію та сприятливо впливає на вуглеводний і ліпідний обмін.

Проведене дослідження підтвердило, що лікарський засіб Ліприл, таблетки 10 мг, виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» є ефективним та безпечним препаратом вибору при лікуванні пацієнтів з АГ із супутнім ЦД 2-го типу.

Висновки

Препарат Ліприл, таблетки 10 мг, виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» є ефективним антигіпертензивним засобом у пацієнтів з АГ I-II ступеня, що поєднується із ЦД 2-го типу. При добовій дозі 10 мг цільових рівнів АТ досягають 43,4% пацієнтів, при дозі 20 мг/добу – 56,6%.

За даними ДМАТ, препарат Ліприл упродовж 8-тижневого застосування ефективно знижує САТ і ДАТ протягом доби, здебільшого у нічний період. Відмічено вірогідне зниження варіабельності САТ уночі та виражене вірогідне зниження навантажувальних індексів гіпертонії, що має велике значення у зниженні ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

У пацієнтів з АГ I-II ступеня і ЦД 2-го типу препарат Ліприл чинить позитивний вплив на скорочувальну функцію міокарда ЛШ при 8-тижневому застосуванні.

На ефективність зниження САТ при лікуванні Ліприлом впливають сироваткові концентрації ТГ, ХС ЛПДНЩ і глюкози натще.

Лікування препаратом Ліприл характеризується хорошою клінічною толерантністю, сприятливим впливом на ліпідний і вуглеводний обмін, що робить його препаратом вибору у хворих на АГ і ЦД 2-го типу.

Література

1. Гуревич М.В., Стручков П.В., Александров О.В. Влияние некоторых лекарственных препаратов различных фармакологических групп на вариабельность ритма сердца // *Качеств. клин. практ.* – 2002. – № 1. – С. 7-10.
2. Ермолаев О.Ю. Математическая статистика для психологов: Учебник/О.Ю. Ермолаев. – М.: Московский психолого-социальный институт: Флинта, 2002. – 336 с.
3. Катеренчук В.І. Ефективність застосування диротону в лікуванні хворих з діабетичною нефропатією на початкових стадіях // *Укр. мед. часопис.* – 2003. – № 5 (37). – IX/X. – С. 134-138.
4. Коломиец В.В. Антигіпертензивный и органопротекторный эффекты лизиноприла // *Мистецтво лікування.* – 2007. – № 2. – С. 30-32.

Повний список літератури, що включає 15 пунктів, знаходиться в редакції.

Лекарственные взаимодействия нейроцитопротекторов

Расчет коэргичности нейроцитопротекторов (общие положения)

Под взаимодействием лекарственных веществ понимают оцениваемое клинически и измеряемое методами функциональной и лабораторной диагностики увеличение (или ослабление) силы и/или длительности действия одного препарата, вызванное назначением другого, приемом алкоголя, биологических добавок или определенных продуктов питания (Morelli, 2001). Взаимодействие лекарственных средств происходит по законам фармакодинамики, фармакокинетики и фармакогенетики, что важно для прогнозирования результата взаимодействия. Назначение лекарственных препаратов и их дозы необходимо планировать с тем, чтобы исключить ожидаемые побочные явления. В оптимальном варианте лучше использовать трех- или четырехкомпонентные комбинации лекарственных веществ.

Вероятность побочного действия лекарственных веществ (ПДЛВ) при назначении двух препаратов составляет 5,6%. Если количество одновременно назначаемых средств превышает восемь наименований, эта вероятность увеличивается на 100% (Sloan, 2004).

В настоящей работе мы рассмотрим взаимодействия нейроцитопротекторов (НЦП), сосредоточив внимание на коэргичном действии ингредиентов комбинации при ишемическом инсульте (ИИ).

Комбинирование НЦП является одним из условий их эффективного действия (Румянцева С.А., 2005; Кузнецов А.Н., 2006; Афанасьев В.В., 2007; Adibhatla, 2005). Однако на практике выполнить фармакологически правильное сочетание препаратов не всегда возможно не только по экономическим, но и по ряду других причин, таких как:

- отсутствие общепризнанной классификации НЦП;
- непринятие во внимание предшествующей развитию острого инсульта терапии (например, антикоагулянтами, противовоспалительными, антигипертензивными препаратами);
- отсутствие рационального подхода к разработке комбинаций НЦП по фармакодинамике при разнонаправленном действии векторов главного направления применяемых веществ, что создает условия для развития нежелательных эффектов и отмены терапии НЦП;
- отсутствие рационального подхода к комбинированию НЦП по фармакокинетике, когда одно вещество, включая препараты предшествующей инсульту терапии,

невилирует действие другого вещества, или наоборот, чрезмерно его усиливает (при этом усиление эффектов может быть как благоприятным, так и нежелательным).

При появлении нежелательного действия важно понять, за счет чего оно произошло: из-за изменения состояния больного, вследствие его заболевания или вследствие развития собственно ПДЛВ, так как в ряде случаев оно может иметь проявления, сходные с клинической картиной, обусловленной заболеванием. При составлении комбинации НЦП важно учитывать основные правила в комбинировании лекарственных веществ. Первое – взаимодействие препаратов, протекающее в пределах одной рецепторной системы, вызывает односистемное действие. При этом оно может протекать как с усилением действия «главного» препарата, так и с ослаблением его действия. Только в постсинаптических системах взаимодействие между препаратами может происходить как минимум в четырех точках. Так, агонисты или «миметики» – холин-, адрен-, ГАМК-, пурин- и цитокинергических систем – окажут противоположное действие по отношению к антагонистам или «литикам» этих же систем. Такой вид взаимодействия называют конкурентным (или односистемным) антагонизмом. При вторичной профилактике инсульта усиление действия глитилина можно достичь путем комбинации его с антагонистами ангиотензинергических систем, которые противодействуют холинергическим структурам центральной нервной системы. Для мужчин зрелого возраста введение в комбинацию средств, действующих на пострецепторные механизмы, например стабилизаторы уровня цГМФ, таких как виагра, привнесет дополнительный эквивалент цитопротекторного действия и позволит существенно улучшить качество жизни пациента.

При проведении фармакотерапии очень часто используется разносистемное взаимодействие препаратов. Расчет коэргичности в действии НЦП – первый шаг в обеспечении рациональной фармакотерапии. Он позволяет комбинировать препараты и их дозы, определяемые по вектору главного действия.

При планировании нейроцитопротекции важно помнить, что препараты, которые больной принимал до возникновения инсульта, например эналаприл или золпидем, некоторые антибиотики, нейролептики (то есть «миметики» и «литики», влияющие на различные рецепторные системы), могут оказывать сходное системное действие, способное изменить силу действия НЦП

при остром инсульте. В таких случаях дозы цитопротекторов (и других препаратов) необходимо рассчитывать, увеличивая или уменьшая их. Например, больной Г., 75 лет, длительное время принимает эуфилин (240 мг х 2 раза/день) + цитихолин (500 мг 1 раз/день). Их стимулирующее действие на гемодинамику и частоту сердечных сокращений (ЧСС) нивелируется приемом эналаприла (10 мг х 2 раза/день) и индапамида (2,5 мг 1 раз/день). При артериальном давлении (АД) 150/100 мм рт. ст. и ЧСС 82 уд./мин у больного развился острый инсульт. На догоспитальном этапе ему был назначен эуфилин (2,4% – 10 мл), после чего АД составило 180/110 мм рт. ст., ЧСС – 102 уд./мин.

Цель работы

Сформулировать концепцию, позволяющую эффективно комбинировать НЦП при остром ИИ, в том числе при лечении больных на догоспитальном этапе (ДГЭ).

Задачи исследования

1. Определить основные классы препаратов, способные воздействовать на дисбалансы ишемического каскада, и выявить среди них вещества с однонаправленным вектором главного действия.
2. Обосновать последовательность назначения наиболее эффективных средств по показателям их фармакокинетики.
3. Изучить одну или несколько комбинаций в условиях ДГЭ и стационара при лечении больных с ИИ.

Концепция

Большинство НЦП являются рецепторотропными препаратами. В рецепторной системе могут быть, как минимум, четыре точки приложения для действия лекарственных веществ (в местах синтеза аутокоида, в местах его «узнавания», в ферментных системах, контролирующих перенос аутокоидного сигнала и в пострецепторной цепочке передачи сигнала). Следовательно, существуют четыре «места узнавания», через которые НЦП могут усиливать работу всей системы, и четыре таких же «места узнавания», действуя на которые можно ослабить функциональную активность этой системы. К морфологическим компонентам рецепторных систем (их более 50) в настоящее время имеются агонисты и антагонисты. Простой расчет показывает, что «рецепторный» подход распространяется на 200 классов синапсотропных средств, многие из которых используют в фармакотерапии ИИ. Понимание этого обстоятельства облегчает варианты комбинирования НЦП с другими классами лекарственных веществ, применяемых в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и дает возможность рассчитать вектор действия различных по механизму препаратов.

Коэргичность препаратов и ишемический каскад

Помимо представленных выше положений, являющихся общими для всех классов лекарственных средств, существуют специальные положения, свойственные клинической фармакологии ИИ. Последовательность патохимических реакций ишемического каскада и скорость их развития обуславливает необходимость расчета не только вектора главного действия при составлении

комбинации НЦП, но и последовательности их введения больному, которую определяют по показателям фармакокинетики ингредиентов комбинации.

Ишемический каскад, возникающий при ИИ, формирует минимум три системных дисбаланса (или «инсультных» аутокоидоза), на компоненты которых мы можем частично повлиять уже на ДГЭ. К ним можно отнести:

- метаболический дисбаланс и его последствия;
- мембранный (или гидропероксидный) дисбаланс;
- лиганд-рецепторный (или медиаторный) дисбаланс.

В рутинной клинической практике влияние на цитокиновый, апоптозный дисбаланс и другие аутокоидозы представляется задачей будущего.

На этапах ишемического каскада могут преобладать клинические проявления какого-либо из дисбалансов. Они могут характеризоваться цепью патохимических реакций, многие из которых хорошо известны (например, накопление лактата при ацидозе или оксидативный стресс при геморрагии). Не вызывает сомнений, что современный НЦП должен представлять собой комбинированный препарат разнонаправленного действия (метаболотропного и нейротропного одновременно) либо комбинацию препаратов, лечебное действие которых должно распространяться на три системных дисбаланса. На самом деле дисбалансов больше, однако на сегодня в реальной практике идеального НЦП, действующего на 5 системных аутокоидозов ИИ, нет.

Мы кратко рассмотрим некоторые классы препаратов и основные их комбинации. Некоторые из них были изучены на кафедре неотложной медицины МАПО и кафедре неврологии РГМУ (в совместных исследованиях с проф. С.А. Румянцевой, проводимых в период с 2007 г. по настоящее время).

1. Препараты, действующие на промежуточный обмен (цитофлавин, мексидол, ремаксол). Особенностью цитофлавина является высокое содержание в нем янтарной кислоты (1 г) и наличие двух предшественников дегидрогеназ. Рибоксин, входящий в состав препарата, является синапсотропным средством, действующим на трофотропные пуринергические системы центральной нервной системы. Помимо этого, рибоксин является акселератором анаэробного гликолиза, существенно увеличивающим скорость его парциальных реакций [3]. Однако аффинность рибоксина к его рецепторам низкая, в этом заключается поправимый недостаток цитофлавина. По нашему мнению, в растворы с препаратом необходимо добавлять рибоксин из расчета 20 мл на 70 кг массы тела больного на 10 мл р-ра цитофлавина. Исследования цитофлавина при лечении ИИ показали его эффективность и возможность снижения летальности (8% – группа наблюдения; 12% – контроль), при этом сокращалась длительность пребывания больных в ОРИТ (Румянцева С.А. и соавт., 2000–2006; Скоромец А.А. и соавт., 2000–2006). Многие авторы отмечают необходимость раннего назначения препаратов, защищающих клеточный кластер от гипоксии. Для ИИ это непреложное правило, так как без гликолиза клеточный кластер гибнет. В исследовании С.А. Румянцевой (2000) при раннем назначении цитофлавина была показана динамика регресса очаговых симптомов. Для полной реализации действия цитофлавина необходимо учитывать кинетику его фармакологического действия на парциальные реакции

анаэробного гликолиза, особенно на уровне декарбоксилирования пировиноградной кислоты. С этой целью в состав раствора с цитофлавином необходимо добавлять панангин, 5% р-р глюкозы, а также параллельно вводить тиамин и пиридоксин.

2. Препараты, действующие на медиаторный дисбаланс (глиатилин, холина хлорид, метионин). В условиях ИИ глиатилин проявляет холинергическое, нейротрофическое и метаболотропное действие, позволяющее сохранять и частично воссоздавать функции центральных (и периферических) холинергических систем (ХРС), увеличивая пул тропотропных синаптических систем. Глиатилин прочно занял свою нишу в лечении ИИ, однако мы хотели бы обратить внимание на то, что действие препарата «полностью раскрывается» лишь в определенных условиях. Место синтеза ацетилхолина находится на уровне шунта биотрансформации пировиноградной кислоты, и образование ацетил-КоА (без которого синтез ацетилхолина невозможен) тесно связано с кислородным обменом, кислотнo-основным состоянием (КОС) и скоростью гликолиза. Если цитофлавин достигает C_{\max} через 1 минуту, то для глиатилина необходимо 0,24 часа [11].

Важно помнить, что высокие дозы глиатилина могут не оказывать ожидаемого действия, если в пресинаптической части холинергических систем нарушен массоперенос (например, при деменции) или имеет место дефицит субстратов и ферментов гликолиза (например, при ИИ), или больной попросту был голодным. Наоборот, ЕД50 (средняя терапевтическая доза) препарата может оказать неожиданно выраженное действие, если sensibilizированы постсинаптические рецепторы ХРС (например, предшествующим приемом дигоксина) или в комбинации с препаратами, снижающими концентрацию Gi-белков (бета-адреномиметики). В совместных исследованиях комбинация (с предшествующей подготовкой гемодилюцией) была изучена нами на ДГЭ [1]. Установлено, что применение цитопротективной терапии в составе цитофлавина и глиатилина (Ц + Г) оказывало положительное действие на скорость и степень восстановления сознания, неврологического дефицита и последующей социальной адаптации больных.

Назначение комбинации Ц + Г не сопровождалось изменением параметров гемодинамики; увеличивало показатели кислородного обмена с 30 минут от начала проведения терапии на ДГЭ; изменяло вегетативный баланс за счет увеличения холинергического звена по спектру очень низких частот (в 1,8 раза); снижало показатели оксидативного дисбаланса (в 1,2 раза); расширяло «терапевтическое окно». В настоящее время исследования продолжаются, так как по фармакогенезу сочетание Ц + Г представляет собой коэргичную, фармакологически обоснованную комбинацию веществ с одинаковым направлением векторов главного действия.

3. Препараты, действующие на липидергические системы мембран (цитихолин). Цитихолин – препарат, главным действием которого является способность сохранять композиционные, каркасные и матричные свойства мембран многих клеточных кластеров (нейрональных, миокардиальных, гепатоцитарных). Такая поливалентность действия препарата обусловлена тем, что он является предшественником образования фосфатидилхолина, основного компонента биологических мембран всех

типов. Это обстоятельство позволяет сохранить массоперенос в мембранах за счет работы ее насосов – основное условие для обеспечения обмена веществ в клеточном кластере. Более того, фосфатидилхолин служит источником образования миелина, сурфактанта и холина.

У цитихолина есть еще два необычных свойства – способность стабилизировать уровни дофамина-медиатора (что можно использовать при проведении инотропной поддержки) и цитидиновый «хвост», локализованный в составе молекулы препарата, который задерживает пребывание цитихолина в фосфолипидном слое мембран (Якуцени П.П., 2008). Наконец, цитихолин служит источником образования цЦМФ пиримидинового нуклеотида, необходимого в химических синтезах ДНК.

Рандомизированные исследования эффективности препарата показали, что его раннее назначение (в первые 24 часа) и продолжительная терапия им (6 месяцев) увеличивают вероятность полного восстановления в группе наблюдения (25,2%) по сравнению с контролем (20,2%) в первые 3 месяца лечения при среднетяжелом ИИ (NIHSS > 8) [10].

Вероятно, на сегодня цитихолин является единственным препаратом, оказывающим эффективное лечебное действие на оксидативный дисбаланс при ИИ. В работе проф. В.В. Никонова и соавт. (2007) была изучена комбинация цитихолина (1 г в/в), мексидола (100 мг в/в), лизина эсцината (30 мл в/в) [тотального блокатора эндотелиновых рецепторов] при ИИ.

В работе С.А. Климанцева (2009) была использована комбинация цитихолина и цитофлавина в условиях ДГЭ. В настоящее время исследование продолжается.

Заключение

Ранее нами была предложена схема оценки вектора главного действия при комбинированном применении лекарственных веществ [2], согласно которой определение односистемного и разносистемного коэргизма является основой для разработки оптимальных комбинаций НЦП.

Представленная схема позволяет сделать вывод о том, что некоторые комбинации лекарственных препаратов, используемые при лечении ИИ, не являются коэргичными по механизмам своего действия и могут снижать силу действия друг друга.

Выводы

1. Оптимальный цитопротектор должен сдерживать несколько гипоксических каскадов (в промежуточном обмене веществ, в образовании гидроперекисей липидов и медиаторном дисбалансе). Этого можно достичь, применяя комбинированный препарат или комбинацию препаратов, ингредиенты которой необходимо назначать в определенной последовательности.

2. Вектор главного действия ингредиентов успешной комбинации НЦП должен быть однонаправленным.

3. Последовательность назначения ингредиентов комбинации определяется по основным показателям их фармакометрии ($T_{0,5}$; C_{\max} и ЕД50).

*Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в сборнике
«Неотложные состояния в неврологии»,
Москва, 2009, с. 163-167.*

Як виглядає спокій?

Легкість думки.

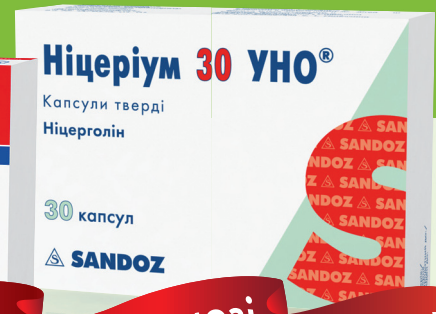
НА ДОПОМОГУ РОЗУМУ

НІЦЕРІУМ®

Ніцерголін

Ніцеріум 30 УНО № UA/9336/01/01 від 02.02.2009 № 51
Ніцеріум 10 мг № UA/04771-2/02 от 20.07.2006 № 499

Високоєфективний
вазоактивний
та ноотропний
препарат



Ніцеріум — 5 років на допомозі розуму!



Здоров'я на першому місці

Представництво в Україні:

03056, м. Київ, вул. Польова, 24-Д.

Тел.: (044) 495 28 66, тел./факс: (044) 495-29-43

Новые данные по использованию ницерголина при ишемическом инсульте

Нарушение функции глотания является частым осложнением инсульта и в комплексе с другими факторами приводит к развитию аспирационной пневмонии. Как известно, аспирационная пневмония является одним из грозных осложнений ишемического инсульта (ИИ), которое зачастую является причиной смерти больных (Davenport et al., 1996; Langhorne, 2000; Weimar et al., 2002), большинство из них обусловлено развитием аспирации (Horner et al., 1988). Результат аспирации может быть выявлен при флюорографии у 50% пациентов в течение первых дней инсульта, особенно у больных с нарушением глотания и откашливания. Аспирация часто обнаруживается и у пациентов с нарушением уровня сознания. Также выявлена связь аспирации с локализацией повреждения в мозге: у 66,7% больных с инсультом ствола головного мозга, у 85,7% – с сочетанным повреждением ствола и полушарий мозга. К другим причинам пневмоний относят гипостаз, неадекватный кашлевой рефлекс и неподвижность. Адекватный респираторный уход может предотвращать этот тип пневмонии. Аспирационная пневмония может быть предотвращена с помощью установки назогастрального зонда (4-й уровень).

Замечено, что нарушение глотания и аспирационная пневмония наиболее часто встречаются при повреждении базальных ганглиев. Предполагается, что при этом происходит снижение нейротрансмиссии и продукции субстанции P.

Вещество P по многим функциональным признакам следует отнести к группе тахикининов: сходный спектр физиологических функций, общая система рецепторов, родственные признаки структуры предшественников. При этом субстанция P обладает широким спектром физиологической активности: изменение артериального давления крови, капиллярной проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры, секретогенное действие, высвобождение пролактина и пищеварительных гормонов. В последнее время интенсивно изучается роль вещества P и его аналогов в регуляции центральных процессов, а именно порога болевого воздействия, обучения, сна, устойчивости к стрессу. В головном мозге вещество P участвует в процессах, связанных с функцией другого нейрорегулятора – допамина. При повреждении допаминергических волокон выявлено снижение экспрессии мРНК, кодирующих образование вещества P, энкефалинов, динорфина.

Недавно были представлены результаты исследования, проведенного японскими учеными (Yasuhiro Nishiyama et al.), с использованием ницерголина у пациентов, спустя 1-3 месяца после ИИ, с повреждением базальных ганглиев, подтвержденным магнитно-резонансной томографией. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациентам первой группы назначался ницерголин (15 мг), второй группе – плацебо на протяжении четырех недель. Концентрацию субстанции P измеряли с помощью радиоиммуноанализа. При анализе результатов исследования оказалось, что концентрация субстанции P была значительно ниже у пациентов

с двусторонним поражением базальных ганглиев, $p < 0,001$), чем у больных с односторонним поражением ганглиев или без него. После приема ницерголина у пациентов отмечалось существенное увеличение концентрации вещества P ($p = 0,021$). При этом у больных, не принимавших ницерголин, такой реакции не наблюдалось.

Таким образом, ученые предполагают, что прием ницерголина может быть эффективен у пациентов с нарушением функции глотания и у больных с высоким риском развития аспирационной пневмонии.

Ницерголин по химической структуре является аналогом алкалоидов спорыньи, содержащим, помимо эрглинового ядра, бромзамещенный остаток никотиновой кислоты.

По аналогии с дигидрированными производными алкалоидов спорыньи ницерголин оказывает α -адреноблокирующее действие. Кроме того, проявляет спазмолитическую активность, особенно в отношении мозговых и периферических сосудов. Препарат увеличивает кровоток, особенно у больных с функциональной артериопатией, улучшает состояние пациентов с нарушением функций мозга вследствие сосудистой недостаточности, эффективен при нарушениях центрального и периферического кровообращения, благоприятно влияет на состояние больных в восстановительный период после ишемии головного мозга.

Ницерголин улучшает гемодинамику и обмен веществ как в головном мозге, так и в периферических тканях. Применение ницерголина у больных с нейрохирургической патологией оказывает положительный эффект на функциональный тонус систем висцерально-вегетативной регуляции мозгового кровотока и биоэлектрической активности мозга, влияя преимущественно на лимбические структуры мозга и гипоталамус. Препарат обладает антиагрегантным эффектом и оказывает положительное гемореологическое действие; улучшает нейропсихический статус у лиц со старческим слабоумием.

После приема внутрь ницерголин быстро и почти полностью всасывается. Скорость и объем абсорбции препарата не зависят от приема пищи. Более 90% ницерголина связывается с белками плазмы крови, проявляя при этом более выраженное сродство к кислому α -гликопротеину, чем к альбумину. Метаболизируется в печени с образованием двух основных метаболитов. Экскретируется в основном с мочой; незначительное количество ницерголина и/или его метаболитов выводится с желчью.

Ницерголин показан при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, особенно на ранних стадиях (в том числе при церебральном атеросклерозе, последствиях тромбоза мозговых сосудов), мигрени, вертиго, нарушениях периферического кровообращения (артериопатия конечностей, болезнь Рейно), а также при диабетической ретинопатии, ишемических повреждениях зрительного нерва, дистрофических заболеваниях роговой оболочки глаза.

Подготовил В.И. Савченко.

КРЕСТОР — самый эффективный статин в снижении уровня холестерина, вызывает регресс атеросклеротической бляшки

После инсульта

После инфаркта миокарда

Сахарный диабет 2-го типа

ИБС: стенокардия



Краткая информация о применении препарата КРЕСТОР (розувастатин) 10, 20 мг

Фармакологические свойства. Гиполипидемическое средство. Ингибитор ГМГ-КоА редуктазы.

Показания к применению.

- лечение атеросклероза с целью замедления или отсрочки прогрессирования заболевания у пациентов, которым показана липидснижающая терапия;
- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), как дополнение к диете, когда диета или другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, уменьшение массы тела) не эффективны;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия как дополнение к диете или другой холестеринснижающей терапии или в случаях, когда терапия не подходит пациенту.

Способ применения и дозы.

См. инструкцию по медицинскому применению. Крестор принимают внутрь, не разжевывая, глотают целую таблетку, запивая водой, в любое время, не зависимо от приема пищи.

Начальная доза составляет 5 или 10 мг в сутки для пациентов, которые начинают лечение препаратом или переводятся с приема других статинов. При необходимости, дозу можно увеличивать до следующей не ранее, чем через 4 недели. Максимальная доза 40 мг.

Побочное действие. См. инструкцию по медицинскому применению. Нежелательные явления, которые наблюдались во время лечения Крестором,

были умеренно выражены и проходили самостоятельно. Как и при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, частота возникновения нежелательных явлений дозозависимая. Возможны головная боль, головокружение, запоры, тошнота, боль в животе, миалгия, астения.

Противопоказания: повышенная чувствительность к розувастатину или любому компоненту таблетки; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение уровней трансаминаз, которое невозможно объяснить, или любое повышение уровня трансаминаз в три и более раз, по сравнению с верхней границей нормы; выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин.); миопатия; одновременное использование циклоспорина; беременность и лактация; препарат не назначают женщинам, которые не используют адекватные средства контрацепции; возраст моложе 18 лет. Доза 40 мг противопоказана пациентам, которые имеют повышенный риск развития миопатии/рабдомиолиза.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Условия отпуска. По рецепту.

Регистрационные свидетельства №UA/3772/01/01, UA/3772/01/02.

Текст составлен в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению, утвержденной МЗ Украины 17.12.2008 г.

Текст подготовлен: декабрь 2009 года.

Крестор – торговая марка компании АстраЗенека

© AstraZeneca 2008-2010

За полной информацией обращаться в Представительство компании АстраЗенека в Украине: 04080 г. Киев, ул. В. Хвойки, 15/15, тел. 391 52 82.

Длительное применение розувастатина: критическая оценка пользы и рисков, сравнение с другими гиполипидемическими препаратами

Розувастатин представляет собой ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы последнего поколения и применяется в клинической практике как гиполипидемическое средство. В сравнительных трайлах терапия розувастатином приводила к существенно большему снижению уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина (ХС), чем при использовании других статинов, таких как аторвастатин, симвастатин и правастатин, и к значительно более выраженному уменьшению концентрации триглицеридов (ТГ) в сравнении с лечением симва- и правастатином. У клинически здоровых лиц с нормальным уровнем ЛПНП и повышенным С-реактивным протеином (СРП) прием розувастатина ассоциируется с уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий. Его химические и фармакокинетические свойства (низкая липофильность и низкая способность ингибировать цитохромы семейства P450) обуславливают крайне ограниченное проникновение во внепеченочные ткани, меньший риск миотоксичности и лекарственных взаимодействий. В этой статье рассматриваются фармакологические и клинические свойства розувастатина с тем, чтобы правильно использовать этот препарат в клинике.

Введение

В июле 2004 г. были опубликованы измененные и дополненные рекомендации по лечению гиперлипидемии National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III). В них подчеркивается существенная терапевтическая значимость модификации образа жизни и явная польза гиполипидемической терапии у пациентов группы высокого риска. Цели терапии согласно ATP III приведены в таблице 1.

ХС ЛПНП – первичная цель липидснижающей терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами). В настоящее время в США и Европе разрешены к использованию и доступны на рынке шесть статинов. Клиническое применение этих препаратов для первичной и вторичной профилактики у лиц с гиперхолестеринемией позволило существенно снизить заболеваемость и смертность, связанные с коронарной или ишемической болезнью сердца (ИБС). К сожалению, ряд применяемых препаратов позволяет снизить уровень ЛПНП лишь на 30–35%, в результате чего многие пациенты не достигают целевых показателей

в соответствии с NCEP ATP III. Более того, высокопотентные препараты (симва-, лова- и аторвастатин) имеют высокую степень проницаемости во внепеченочные ткани и могут взаимодействовать с другими веществами, что влияет на профиль безопасности. Розувастатин – не так давно разрешенный к применению ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – проявляет мощный липидснижающий эффект, имеет хороший профиль переносимости и меньший риск лекарственных взаимодействий. Препарат является гидрофильным веществом и плохо проникает во внепеченочные ткани, и, по всей видимости, значимо не взаимодействует с P450, в отличие от некоторых других статинов.

В данном обзоре рассматриваются фармакологические и фармакокинетические свойства розувастатина, сравнивается эффективность и безопасность его применения с другими статинами.

Таблица 1. Целевые показатели концентрации ХС ЛПНП для пациентов различных групп риска согласно рекомендациям NCEP ATP III и «точки» врачебных вмешательств

Категория риска	Целевой ХС ЛПНП	Рекомендовать терапевтические изменения образа жизни при ЛПНП	Назначить медикаментозную терапию при ЛПНП
Высокий: ИБС* или равноценные состояния (10-летний риск > 20%)	< 100 мг/дл (опционально: < 70 мг/дл)	≥ 100 мг/дл	≥ 100 мг/дл
Умеренно высокий: ≥ 2 фактора риска** (10-летний риск 10-20%)	< 130 мг/дл	≥ 130 мг/дл	≥ 130 мг/дл
Умеренный: ≥ 2 фактора риска (10-летний риск < 10%)	< 130 мг/дл	≥ 130 мг/дл	≥ 160 мг/дл
Низкий: факторы риска отсутствуют или не более одного	< 160 мг/дл	≥ 160 мг/дл	≥ 190 мг/дл

Примечание: * – ИБС включает (указания на эти события в анамнезе): инфаркт миокарда, нестабильную и стабильную стенокардию, вмешательства на коронарных сосудах или признаки клинически значимой ишемии миокарда; равноценные ИБС состояния включают проявления некардиальных форм атеросклероза, диабет, а также 2 фактора и более, которые приравниваются к повышению риска ИБС > 20%.
** – понятие «факторы риска» включает курение, гипертензию (в том числе пациенты, принимающие гипотензивные препараты), уровень ЛПВП < 40 мг/дл, раннее развитие ИБС в семейном анамнезе и возраст (≥ 45 лет для мужчин и ≥ 55 для женщин).

¹ Department of Internal Medicine, Geriatrics and Nephrologic Diseases, Section of Infectious Diseases, «Alma Mater Studiorum» University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy.

Фармакология

Статины разделяют на естественные (симвастатин, ловастатин, правастатин) и синтетические (аторвастатин, цервистатин, флувастатин). Розувастатин является синтетическим ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы (производное гептановой кислоты, связанное с пиримидиновой и сульфониламидной группой). Ингибирование энзима обратимо, конкурентно с субстратом ГМГ-КоА-редуктазы и неконкурентно с косубстратом НАДФ (NADPH).

ЛПНП-снижающий эффект статинов развивается вследствие ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы гепатоцитов. Эти соединения специфичным и обратимым образом ингибируют энзим. Кроме того, было показано, что розувастатин и аторвастатин имеют дополнительные ингибирующие воздействия на фермент по сравнению с другими статинами. Присоединение метансульфониламидной группы к молекуле розувастатина приводит, несмотря на обуславливаемое ею повышение гидрофильности, к улучшению взаимодействия с ГМГ-КоА-редуктазой и более мощному ингибированию.

Розувастатин проявляет высокую афинность к каталитическому (активному) центру ГМГ-КоА-редуктазы — в четыре раза большую, чем афинность естественного субстрата этого фермента. Высокая афинность и обуславливает медленное восстановление активности фермента после удаления (расщепления) ингибитора. По сути, сообщается о том, что розувастатин через 7 часов после перорального введения ингибирует синтез холестерина в печени крыс на 62%, при этом аналогичные показатели для аторва- и симвастатина составляют 7% и 13% соответственно. Концентрация препарата, способная на 50% подавить синтез стиролов в гепатоцитах крысы, отражает способность вещества связываться с энзимом (IC_{50}). У розувастатина этот показатель существенно ниже ($IC_{50} = 0,16$ нМ), чем у других статинов (для аторвастатина — 1,16 нМ, симвастатина — 2,74 нМ, флувастатина — 3,78 нМ, правастатина — 6,93 нМ). Таким образом, розувастатин является существенно более мощным ингибитором синтеза стиролов в гепатоцитах, чем другие доступные на сегодня статины.

Кроме того, розувастатин существенно менее липофилен, чем другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, за исключением правастатина. Концентрация препарата в гепатоцитах не зависит от его липофильности, так как происходит активный аптейк, то есть вещество попадает в клетку путем активного транспорта. Однако липофильность статина определяет степень проникновения вещества во внепеченочные ткани и с клинической точки зрения имеет большое значение (развитие миотоксичных эффектов). Наиболее липофильным препаратом группы статинов является цервистатин, который имеет колоссальную степень проницаемости во внепеченочные ткани. Он является мощнейшим ингибитором пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к большой частоте рабдомиолиза. Напротив, правастатин — наиболее гидрофильный статин, а инцидентность рабдомиолиза при терапии этим агентом составляет примерно одну треть от таковой для ловастатина. Кроме того, при лечении правастатином не наблюдается дозозависимого повышения риска развития рабдомиолиза, как это отмечается при терапии ловастатином.

Фармакокинетика и лекарственные взаимодействия

Биодоступность розувастатина при пероральном приеме составляет примерно 20%, что существенно ниже, чем у цервистатина (60%), но выше, чем у ловастатина и симвастатина, и примерно соответствует таковой для права-, флува- и аторвастатина. Пища снижает скорость абсорбции розувастатина примерно на 20%, но не уменьшает ее объем. Пиковая плазменная концентрация (C_{max}), составляющая 6,1 нг/мл, достигается через 5 часов после однократного перорального приема 20 мг препарата. Пролонгированный прием 20 мг/день приводит к постоянной концентрации $C_{max} = 9,7$ нг/мл, которая развивается через 3 часа после приема. Согласно данным фармакокинетических трайлов, C_{max} и AUC_{0-24} изменяются примерно линейным образом при дозировке от 5 до 80 мг после приема однократной дозы или после семидневной терапии. Постоянная t_{max} находилась в пределах 3-5 часов, что больше, чем у других статинов (обычно менее 3 часов).

В стационарном состоянии средний объем распределения розувастатина составляет 130 л, а связь с белками плазмы — 88%, причем для других статинов этот показатель превышает 95% за исключением правастатина (примерно 50%).

Метаболизм розувастатина и его взаимодействие с изоферментами цитохрома P450 оценивали *in vitro* при помощи печеночных микросом человека. Не отмечалось существенного ингибирующего влияния на CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и активность 3A4. Наибольший ингибирующий эффект наблюдался в отношении CYP 2C9 — его активность снижалась лишь на 10%. При метаболизме розувастатина в культуре гепатоцитов человека (3-50% в течение 3 дней) образуется N-десметил и 5S-лактонный метаболиты. N-десметил в 7 раз менее эффективно ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу, чем розувастатин. Медленный метаболизм и ограниченный ингибирующий эффект на изоформы CYP делают маловероятными какие-либо существенные фармакокинетические взаимодействия с другими препаратами, которые метаболизируются этими ферментами. Напротив, лова-, симва- и аторвастатин в значительной мере расщепляются CYP 3A4, и ингибиторы этой ферментной системы (такие как интраконазол) повышают концентрации упомянутых статинов в несколько раз, увеличивая риск миотоксичности.

Выводится розувастатин в основном фекальным путем: примерно 70% абсорбированной дозы выделяется с желчью и 30% — путем почечной экскреции. Период полураспада составляет примерно 20 часов.

Статины — эффективные ингибиторы Р-гликопротеина, который связан с клеточной мембраной и транспортирует различные лекарственные субстраты через кишечную стенку. Ингибирование этого гликопротеина может оказывать влияние на фармакокинетические и фармакодинамические свойства препаратов, которые являются субстратами этого переносчика, а также может приводить к другим важным лекарственным взаимодействиям. В высоких концентрациях лова-, симва- и аторвастатин — очень мощные ингибиторы Р-гликопротеина, который является переносчиком дигоксина. Однако на сегодня неизвестно, является ли розувастатин ингибитором или субстратом Р-гликопротеина.

Интраконазол – мощный ингибитор СYP 3A4 и Р-гликопротеина. Известно, что он взаимодействует с другими статинами. В двух рандомизированных двойных слепых трайлах оценивали влияние интраконазола на фармакокинетику розувастатина у 26 здоровых добровольцев. В этих исследованиях было показано, что при одновременном приеме обоих препаратов плазменные концентрации розувастатина повышались незначительно, и это вряд ли имеет клиническое значение.

Липидснижающие препараты часто применяются параллельно с антиретровирусной терапией у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В частности, ингибиторы протеаз (ИП) в значительной мере метаболизируются СYP 3A4, поэтому одновременное их применение со статинами может приводить к нежелательным взаимодействиям, повышая таким образом риск токсичных реакций. Ввиду того, что метаболизм розувастатина не зависит от изофермента СYP 3A4, он может применяться сочетано с ИП.

В открытом рандомизированном проспективном трайле в течение 12 месяцев изучали эффективность и безопасность розувастатина, правастатина и аторвастатина у 94 ВИЧ-инфицированных пациентов, которые получали антиретровирусную терапию, основанную на ИП, и имеют гиперхолестеринемию. Профиль безопасности всех упомянутых статинов оказался хорошим, при этом вирусная нагрузка в плазме пациентов значительно не колебалась. Кроме того, не отмечалось существенного повышения плазменного уровня креатинфосфокиназы (КФК) или печеночных тестов.

Несмотря на это, согласно данным двух недавних исследований, потенциальные фармакокинетические взаимодействия между розувастатином и ИП все же существуют.

В открытом проспективном трайле оценивались лекарственные взаимодействия розувастатина и комбинаций атазанавир/ритонавир и фосампренавир/ритонавир у 6 ВИЧ-негативных здоровых добровольцев. По сравнению с базовой AUC_{0-24} и C_{max} розувастатина повышались на 213% и 600% соответственно при сочетании препарата с комбинацией атазанавир/ритонавир, хотя при использовании с комбинацией фосампренавир/ритонавир не отмечалось значимых изменений плазменной концентрации статина. Таким образом, сочетанный прием комбинации атазанавир/ритонавир с розувастатином приводит к существенному повышению плазменной концентрации последнего, скорее всего, из-за повышения оральной биодоступности, но клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной.

В другом открытом проспективном трайле изучали лекарственные взаимодействия розувастатина и комбинации лопинавир/ритонавир у 15 ВИЧ-негативных здоровых добровольцев. При сочетанной терапии AUC_{0-24} и C_{max} розувастатина неожиданным образом повысились в 2,1 и 4,7 раза соответственно, у одного добровольца отмечалось асимптомное повышение концентрации КФК и печеночных показателей. Таким образом, следует с осторожностью применять розувастатин в сочетании с лопинавиром/ритонавиром, пока безопасность и адекватный режим дозирования препарата не изучена в больших популяциях пациентов.

Лабораторная и клиническая эффективность

В кратко- и долгосрочных трайлах была показана высокая эффективность розувастатина в отношении снижения

уровня ЛПНП и модификации других показателей липидного обмена у пациентов с дислипидемией. Более того, при парных сравнениях эквивалентных (мг) доз статинов липидснижающие эффекты розувастатина оказались наиболее мощными по сравнению с другими препаратами.

При терапии розувастатином в дозе от 1 до 80 мг в течение 6 недель удавалось достичь снижения уровня ЛПНП на 34–65% от базового.

В прямом сравнительном трайле розувастатин или аторвастатин применяли у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Пациенты случайным образом были разделены на две группы с тем, чтобы получать 20 мг розувастатина или 20 мг аторвастатина. Через каждые 6 недель дозу удваивали таким образом, что к 12–18-й неделе была достигнута максимальная доза препаратов (80 мг). Во всех временных интервалах гиполипидемический эффект в виде снижения ЛПНП был существенно выше среди больных, принимавших розувастатин. Кроме того, среди них 61% пациентов достигли целевых показателей согласно NCEP ATP III, в то время как для группы аторвастатина аналогичный показатель составил 46%.

В 6-недельном мультицентровом рандомизированном открытом трайле STELLAR розувастатин в разных дозировках сравнивался с аторвастатином, правастатином и симвастатином. После диетологического вводного 6-недельного периода 2 431 пациент с гиперхолестеринемией был случайным образом распределен на группы розувастатина (10, 20, 40 или 80 мг/день), аторвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/день), симвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/день) и правастатина (10, 20 или 40 мг/день). В конце 6-недельного периода наблюдения анализ с учетом дозы показал, что терапия розувастатином в дозе 10–80 мг/день приводила к уменьшению уровня ЛПНП в среднем на 8,2% больше, чем аторвастатином (10–80 мг/день), на 26% больше, чем правастатином (10–40 мг/день), и на 12–18% больше, чем симвастатином (10–80 мг/день). Средние изменения концентрации ЛПВП составляли 7,7–9,6% по сравнению с 2,1–6,8% в других группах. Более того, розувастатин снижал уровень общего холестерина существенно больше, чем все другие препараты сравнения, а ТГ – значительно в большей мере, чем симвастатин и правастатин. Целевые показатели ЛПНП согласно NCEP ATP III были достигнуты у 82–89% пациентов группы розувастатина (10–40 мг/день) и у 69–85% пациентов группы аторвастатина (10–80 мг/день). Переносимость терапии была похожей для всех препаратов. Эффекты статинов при различных режимах дозирования представлены в таблице 2.

В ходе субанализа STELLAR оценивали концентрации холестерина нелипопротеидов высокой плотности (ХС не-ЛПВП), аполипопротеина В (апоВ) и соотношения липидов, аполипопротеинов, которые включали атерогенные и антиатерогенные компоненты у 2 268 пациентов с гиперхолестеринемией. Все участники были

Таблица 2. Эффективность статинов в различных дозировках в отношении снижения уровня ХС ЛПНП по сравнению с соответствующими базовыми показателями (после 6 недель терапии)

Суточная доза	10 мг	20 мг	40 мг	80 мг
Правастатин	-20%	-24%	-34%	-
Симвастатин	-28%	-35%	-41%	-46%
Аторвастатин	-38%	-43%	-48%	-51%
Розувастатин	-45%	-52%	-55%	-

рандомизированы на группы розувастатина (10, 20, 40 или 80 мг/день), аторвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/день), симвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/день) и правастатина (10, 20 или 40 мг/день) при длительности терапии 6 недель. В конце периода наблюдения выяснилось, что розувастатин снижает концентрацию ХС не-ЛПВП, апоВ и все липидные и аполипопротеидные соотношения (те, что подвергались оценке) в существенно большей степени, чем эквивалентные (мг) дозы аторвастатина и чем эквивалентные или более высокие дозы симвастатина и правастатина.

В ходе последующего (post-hoc) субанализа данных STELLAR оценивали влияние максимальных доз розувастатина и аторвастатина на концентрацию ЛПНП и мелких плотных частиц ЛПНП (млЛПНП) у 271 пациента с гиперлипидемией. Все участники были распределены на две группы: первые получали розувастатин в дозе 40 мг/день, вторые – аторвастатин по 80 мг/день в течение 6 недель. Несмотря на небольшие отличия, выяснилось, что розувастатин значительно более эффективно влияет на концентрации ЛПНП, млЛПНП, соотношение ХС ЛПВП и ХС не-ЛПНП. При этом оба препарата примерно одинаковым образом снижали уровень ТГ.

В двух трайлах оценивалась эффективность терапии розувастатином после 52-недельного периода наблюдения. В первом двойном слепом мультицентровом исследовании приняли участие 412 пациентов с гиперлипидемией, которые получали фиксированные дозы розувастатина (5 или 10 мг/день) или аторвастатина (10 мг/день) в течение 12 недель. Если целевых показателей согласно NCEP ATP III не достигали, дозу корректировали (вплоть до максимальной – 80 мг/день). Через 12 недель оказалось, что розувастатин снижал уровень ЛПНП эффективнее, чем аторвастатин (47-53% и 44% соответственно).

Во втором подобном трайле 477 пациентов с гиперхолестеринемией получали розувастатин (5 или 10 мг/день), правастатин (20 мг) или симвастатин (20 мг) в течение 12 недель с последующим 40-недельным титрованием дозы (до 80 или 40 мг/день в зависимости от препарата). Через 52 недели большее число пациентов, получавших розувастатин (88% и 87,5% соответственно для разных режимов дозирования), достигли целевых показателей ЛПНП NCEP ATP III по сравнению с другими группами (правастатин – 60% и симвастатин – 73%).

В последние годы появились подтверждения теории о том, что «качество», а не «количество» ЛПНП оказывает влияние на сердечно-сосудистый риск. Существует, по крайней мере, 4 подтипа частиц ЛПНП, причем повышенное содержание млЛПНП ассоциируют с существенно более высоким сердечно-сосудистым риском. На сегодня лишь в нескольких трайлах непосредственно изучалось влияние розувастатина на размеры ЛПНП и на их подклассы, но, вероятно, этот статин благоприятно влияет на упомянутые показатели.

Исследование JUPITER представляло собой рандомизированный двойной слепой контролируемый плацебо трайл, разработанный с тем, чтобы выяснить, снижает ли терапия розувастатином (20 мг/день) по сравнению с плацебо частоту основных сердечно-сосудистых событий у 17 802 относительно здоровых людей с нормальным или низким уровнем ХС и повышенным уровнем СРП. Трайл был преждевременно остановлен после 1,9 года наблюдения, так как имелись несомненные доказательства

снижения заболеваемости и смертности, ассоциированной с сердечно-сосудистыми событиями среди пациентов, получавших розувастатин. Частота первого основного сердечно-сосудистого события (несмертельный инфаркт, несмертельный инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, артериальная реваскуляризация или подтвержденная кардиоваскулярная смерть) составила 0,77 и 1,36 на 100 человеко-лет в группах розувастатина и плацебо соответственно.

При анализе 15 548 пациентов, участвующих в трайле JUPITER (87% всей когорты), выяснилось, что частота сосудистых событий среди лиц, принимавших розувастатин и достигших ЛПНП < 1,8 ммоль/л, уменьшилась на 55%, а среди тех, которые достигли СРП < 2 мг/л, – на 62%. В целом, частота сосудистых событий уменьшилась на 65% среди пациентов, достигших показателей ЛПНП < 1,8 ммоль/л и СРП < 2 мг/л.

Безопасность

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в целом безопасны, особенно в свете способности этого класса препаратов снижать заболеваемость и смертность. Однако отказ от церивастатина из-за высокой частоты рабдомиолиза породил настороженность в отношении развития этого редкого осложнения.

С 1997 по 2000 г. сообщалось о 387 случаях рабдомиолиза, ассоциированного с терапией церивастатином, что составляет 50% всех случаев, о которых упоминалось за указанный период. Для сравнения доля остальных статинов в структуре этого осложнения составила для симвастатина 24%, аторвастатина – 11%, правастатина – 9%. По недавним данным, на 1 млн назначений всех статинов приходится 0,15 летальных случаев, обусловленных рабдомиолизом. Этот же показатель для церивастатина составляет 3,16. Такой высокий процент этого осложнения при терапии церивастатином, видимо, обусловлен высокой липофильностью и проницаемостью во внепеченочные ткани. При терапии статинами существует минимальный риск развития миопатии.

Частота побочных эффектов при лечении розувастатином сравнима с таковой для других статинов. Сообщается, что наиболее частыми побочными эффектами (частота – 5%), согласно данным контролируемых трайлов, были: фарингит (12,2%), боль (6,7%), головная боль (6,6%), синдром, подобный простуде (5,3%) и миалгия (5,1%). Частота элевации аланинаминотрансферазы (АЛТ) составила 0,5%, а встречаемость миопатии (увеличение КФК в 10 раз и более с появлением мышечных симптомов в виде слабости, боли или повышенной чувствительности) – 0,2%. Все случаи миопатии развивались у пациентов, которые получали розувастатин в дозе 80 мг/день, а повышения КФК регрессировали после отмены препарата.

В ретроспективном когортном исследовании сравнивали частоту госпитализаций, связанных с рабдомиолизом, миопатией, почечной или печеночной дисфункцией, и показатель внутригоспитальной летальности более чем у 48 тыс. пациентов, принимавших розувастатин и другие статины. Выяснилось, что нет отличий в частоте госпитализации, связанной с почечной или печеночной дисфункцией и летальностью при терапии розувастатином и другими статинами. Инцидентность рабдомиолиза и миопатии была очень низкой для всех статинов – настолько

низкой, что нельзя было сделать достоверных выводов о различиях между препаратами. Частота рабдомиолиза на 1 тыс. человеко-лет составила 0,1 при лечении розувастатином и 0,06 — другими статинами, а миопатии — 0,2 и 0 соответственно.

Безопасность и переносимость розувастатина оценивали, основываясь на данных 16 876 пациентов, которые в рамках мультинациональной программы получали препарат в дозе 5-40 мг/день. Побочные эффекты встречались у 52,1% пациентов, которые получали розувастатин, а среди получавших плацебо — у 51,8%. Во всех сравнительных контролируемых трайлах профиль безопасности розувастатина в дозе 5-40 мг был аналогичным таковому для других статинов (аторвастатин — 10-80 мг, симвастатин — 10-80 мг, правастатин — 10-40 мг). Клинически значимые повышения АЛТ были нетипичны в группе розувастатина и препаратов сравнения, а повышение КФК в 10 раз и более от верхней границы нормы имело место у 0,3% пациентов, получавших розувастатин и другие статины. Миопатия, которая, вероятно, связана с лечением, встречалась у 0,03% пациентов, получавших розувастатин в дозе 5-40 мг. Частота позитивной протеинурии при терапии розувастатином в дозе 5-40 мг соответствовала таковой при терапии другими статинами, но наличие протеинурии не было предиктивным в отношении развития острой или хронической почечной патологии. Однако как кратко-, так и долгосрочную терапию розувастатином ассоциируют с небольшим повышением скорости клубочковой фильтрации.

В другом наблюдательном трайле оценивали постмаркетинговую безопасность розувастатина. Основываясь на данных 11 680 пациентов (средняя длительность лечения — 9,8 месяцев) оказалось, что розувастатин хорошо переносится. Миалгия являлась самой частой причиной отмены препарата. Патологические показатели печеночных функций встречались в 2,5 раз чаще у пациентов, получавших розувастатин в дозе 40 мг/день, чем у тех, которые получали лишь 10 мг/день. В этой когорте не сообщалось о случаях рабдомиолиза.

Противовоспалительные эффекты розувастатина

Недавние исследования указывают на множество механизмов, посредством которых статины снижают сердечно-сосудистый риск. В частности, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы уменьшают инцидентность ИБС, улучшают эндотелиальную функцию, приводят к регрессу гипертрофии левого желудочка и препятствуют ремоделированию, замедляют атеросклеротический процесс, снижают сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов.

Недавно в одном из трайлов *in vitro* изучали влияние статинов на мононуклеарные клетки периферической крови

и фибробластоподобные синовиоциты у 25 пациентов с ревматоидным артритом и у 20 здоровых доноров. При стимуляции фибробластоподобных клеток аторвастатином отмечалось существенное угнетение экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-6, IL-8), что отражает выраженное противовоспалительное влияние аторвастатина *in vitro* при ревматоидном артрите. Более того, симвастатин и аторвастатин ингибируют СРП-индуцированную секрецию хемокинов, экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и клеточную миграцию.

Влияние розувастатина на плазменные маркеры воспаления, концентрацию ингибиторов эндогенной NO-синтазы и форм реактивного кислорода, вырабатываемого циркулирующими лейкоцитами, изучали у нормо- и гипертензивных крыс. В эксперименте розувастатин снижал уровень провоспалительных цитокинов, повышал концентрацию IL-4 и уменьшал образование реактивных форм кислорода в циркулирующих моноцитах гипертензивных крыс.

Изучалось влияние розувастатина на экспрессию СРП в гепатоцитах человека. Результаты эксперимента указывают на прямое ингибирующее влияние розувастатина на IL-6-индуцированную экспрессию СРП в культуре клеток гепатомы и гепатоцитах человека. Возможно, статины снижают уровень СРП путем угнетения его образования в печени, а не из-за системных противовоспалительных эффектов.

Противовоспалительные свойства розувастатина и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы могут быть исключительно полезны в клинике и требуют дальнейшего изучения.

Выводы

Наиболее адекватный алгоритм фармакотерапии у пациентов с гиперхолестеринемией приведен на рисунке.

Розувастатин может рассматриваться как ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы второго поколения с уникальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Его химическая структура делает возможными дополнительные взаимодействия с ферментом, обуславливая более тесную связь. Исследования *in vitro* показали высокую степень активного транспорта в гепатоциты и наименьший IC₅₀ для синтеза стиролов в гепатоцитах. Как следствие, розувастатин в дозе 10-80 мг оказался более эффективным липидснижающим средством по сравнению с миллиграмм-эквивалентными дозами с аторва-, симва- и правастатином. Более того, низкая липофильность розувастатина обуславливает низкую степень проникновения во внепеченочные ткани (например, эндотелиальные клетки пупочной вены и фибробласты) и меньший риск миотоксичности. В метаболизме розувастатина ферменты системы P450 принимают незначительное участие, поэтому риск лекарственных взаимодействий с препаратами, которые расщепляет данная система, низок. Этот статин хорошо переносится, его профиль безопасности сравним с таковыми для других доступных на сегодня статинов. Кроме того, в экспериментах *in vitro* розувастатин проявляет выраженные противовоспалительные свойства. Таким образом, розувастатин может быть очень полезен в лечении гиперлипидемии.

Перевод подготовил К. Кремец.
Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в журнале *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 2009,
Vol. 1, P. 25-33.

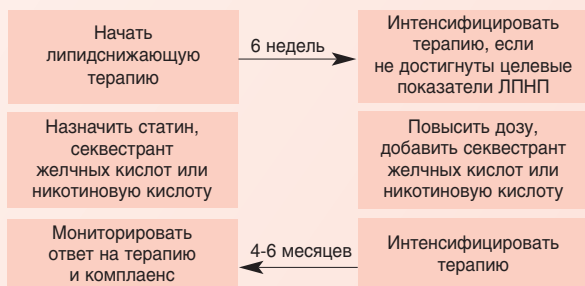
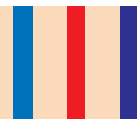


Рисунок. Алгоритм терапии у пациентов с гиперхолестеринемией



Трентал®



БАЗИСНИЙ ПРЕПАРАТ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ

- Клінічне покращення у 9 з 10 пацієнтів з гострим цереброваскулярним порушенням¹
- 86% — загальна клінічна ефективність у пацієнтів з порушеннями мозкового кровообігу²

¹ С. А. Дроздов. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения // www.medi.ru/doc/071301.html

² Т. С. Мищенко. Трентал® в лечении больных с острым ишемическим инсультом // Здоров'я України.— 2008.— № 7/1.— С. 30–31.

UA.PEN.09.12.01

Р.П. МОЗ України № UA/9232/02/01 від 17.12.08 (табл.), UA/9232/01/01 від 17.12.08 (амп.).
Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією.
Зберігати в недоступному для дітей місці. Реклама лікарського засобу. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна».
Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

sanofi aventis

Здоров'я — це важливо

Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS)¹

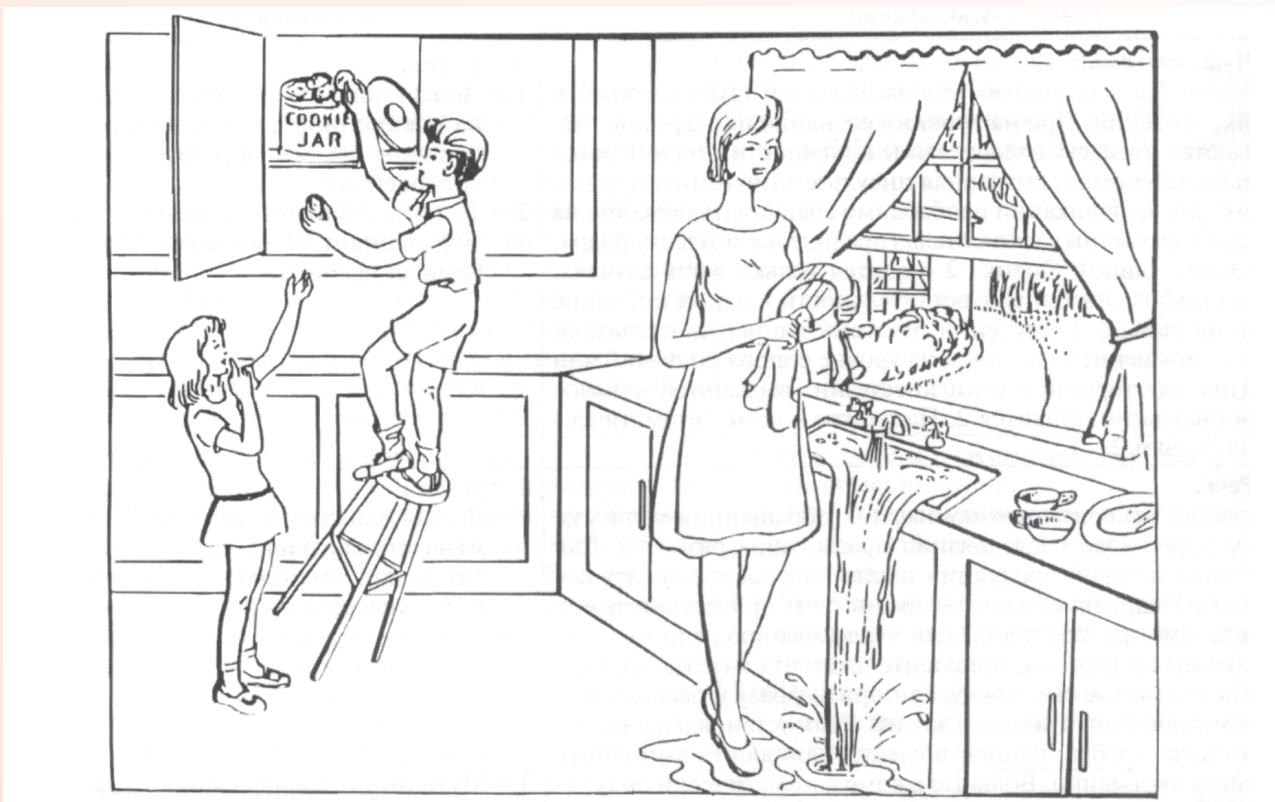
Общие правила. При оценке необходимо строго следовать разделам шкалы, регистрируя баллы в каждом из подразделов по очереди. Нельзя возвращаться назад и изменять выставленные ранее оценки. Следуйте инструкциям для каждого из подразделов. Оценка должна отражать то, что на самом деле **делает** пациент, а не то, что, по мнению исследователя, пациент **может делать**. Регистрируйте ответы и оценки испытуемого в процессе исследования, работайте быстро. Если это не указано в инструкциях к соответствующему подразделу, не следует тренировать больного и/или добиваться от него лучшего выполнения команды.

Инструкции	Оценка по шкале
<p>1а. Уровень бодрствования Если полноценное исследование невозможно (например, из-за эндотрахеальной трубки, языкового барьера или повреждения оротрахеальной области), оценивается общий уровень ответов и реакций. Оценка 3 ставится только в тех случаях, когда пациент в коме и не реагирует на болевые раздражители или его реакции носят рефлекторный характер (разгибание конечностей).</p>	<p>0 = Ясное сознание, живо реагирует. 1 = Оглушение и/или сомноленция; можно добиться ответов и выполнения инструкций при минимальной стимуляции. 2 = Глубокое оглушение или сопор, реагирует только на сильные и болевые раздражители, но движения не стереотипны. 3 = Атония, арефлексия и ареактивность или ответы на раздражители состоят из рефлекторных нецеленаправленных движений и/или вегетативных реакций.</p>
<p>1б. Уровень бодрствования: ответы на вопросы Пациента просят назвать текущий месяц и свой возраст. Ответы должны быть точными, нельзя засчитывать ответ, который близок к правильному. Если пациент не воспринимает вопрос (афазия, значительное снижение уровня бодрствования), ставится оценка 2. Если пациент не может говорить из-за механических препятствий (эндотрахеальная трубка, повреждение челюстно-лицевой области), тяжелой дизартрии или других проблем, не связанных с афазией, ставится оценка 1. Важно, чтобы оценивался только первый ответ и исследователь никак не помогал пациенту.</p>	<p>0 = Правильные ответы на оба вопроса. 1 = Правильный ответ на один вопрос. 2 = Не ответил на оба вопроса.</p>
<p>1в. Уровень бодрствования: выполнение команд Пациента просят открыть и затем закрыть глаза, сжать и разжать кулак непарализованной руки. Если есть препятствия (например, невозможно использовать руку), замените эту команду другой командой, предусматривающей одноэтапное действие. Если сделана явная попытка, но действие не завершено из-за слабости, результат засчитывается. Если пациент не реагирует на произнесение команды, ему следует продемонстрировать, что от него требуется, и затем оценить результат (повторил оба, одно или ни одного). Оценивается только первая попытка.</p>	<p>0 = Выполнил обе команды. 1 = Выполнил одну команду. 2 = Не выполнил ни одной из команд.</p>
<p>2. Движения глазных яблок Исследуются только горизонтальные движения. Оцениваются произвольные или рефлекторные (окулоцефалический рефлекс) движения, калорическая стимуляция не проводится. Если отмечается отведение обоих глазных яблок в сторону, но произвольные или рефлекторные движения возможны, ставится оценка 1. Если у пациента нарушена функция одного из глазодвигательных нервов (III, IV или VI), ставится оценка 1. Движения глазных яблок можно оценить у всех пациентов с афазией. У пациентов с травмой глаза, повязками на лице, слепотой и другими нарушениями остроты и/или полей зрения исследуют рефлекторные движения (метод выбирается на усмотрение исследователя). Иногда выявить парез взора помогает установление контакта глазами и движение в сторону от пациента.</p>	<p>0 = Норма. 1 = Частичный парез взора; нарушены движения одного или обоих глаз, но нет тонической девиации глазных яблок и полного паралича взора. 2 = Тоническая девиация глазных яблок или полный паралич взора, который сохраняется при проверке окулоцефалических рефлексов.</p>

¹ Перевод шкалы в настоящее время совершенствуется.

Инструкции	Оценка по шкале
<p>3. Поля зрения Поля зрения (верхние и нижние квадранты) исследуют методом конфронтации, путем подсчета количества пальцев или пугающих резких движений от периферии к центру глаза. Можно давать пациентам соответствующие подсказки, но если они смотрят в направлении движущихся пальцев, это можно расценивать как норму. Если один глаз не видит или отсутствует, исследуется второй. Оценка 1 ставится только в случае выявления четкой асимметрии (включая квадрантанопсию). Если пациент слеп (по любой причине), ставится 3. Здесь же исследуется одновременная стимуляция с обеих сторон, и, если есть гемиигнорирование, ставится 1 и результат используется в разделе 11.</p>	<p>0 = Поля зрения не нарушены. 1 = Частичная гемианопсия. 2 = Полная гемианопсия. 3 = Слепота (включая корковую).</p>
<p>4. Нарушение функции лицевого нерва Попросить показать десны, поднять брови и зажмурить глаза (можно продемонстрировать с помощью пантомимы). При нарушении контакта оценивается симметричность гримасы в ответ на болевые раздражители. Все повязки, скрывающие лицо, нужно удалить насколько это возможно.</p>	<p>0 = Нормальные симметричные движения мимических мышц. 1 = Легкий парез мимических мышц (сглажена носо-губная складка, асимметричная улыбка). 2 = Умеренный прозопарез (полный или выраженный парез нижней группы мимических мышц). 3 = Паралич одной или обеих половин лица (отсутствие движений в верхней и нижней части лица).</p>
<p>5. Сила мышц верхних конечностей Разогнутую руку устанавливают под углом 90° (если пациент сидит) или 45° (если пациент лежит) к телу ладонями книзу и просят пациента удерживать ее в таком положении 10 с. Сначала оценивают непарализованную руку, затем другую. При афазии можно помочь принять исходное положение и использовать пантомиму, но не болевые раздражители. Если исследовать силу невозможно (конечность отсутствует, анкилоз в плечевом суставе, перелом), данный раздел помечается UN (от англ. untestable) и приводится объяснение причины. 5а. Левая рука. 5б. Правая рука.</p>	<p>0 = Рука не опускается в течение 10 с. 1 = Рука начинает опускаться до истечения 10 с, но не касается кровати или другой поверхности. 2 = Рука удерживается какое-то время, но в течение 10 с касается горизонтальной поверхности. 3 = Рука сразу падает, но в ней есть движения. 4 = Движения в руке отсутствуют. UN = исследовать невозможно. Причина: _____</p>
<p>6. Сила мышц нижних конечностей Всегда исследуется в положении лежа. Пациента просят поднять ногу под углом 30° к горизонтальной поверхности и удерживать в таком положении 5 с. При афазии можно помочь принять исходное положение и использовать пантомиму, но не болевые раздражители. Сначала оценивают непарализованную ногу, затем другую. Если исследовать силу невозможно (конечность отсутствует, анкилоз в тазобедренном суставе, перелом), данный раздел помечается UN (от англ. untestable) и приводится объяснение причины. 6а. Левая нога. 6б. Правая нога.</p>	<p>0 = Нога не опускается в течение 5 с. 1 = Нога начинает опускаться до истечения 5 с, но не касается кровати. 2 = Нога удерживается какое-то время, но в течение 5 с касается кровати. 3 = Нога сразу падает, но в ней есть движения. 4 = Движения в ноге отсутствуют. UN = исследовать невозможно. Причина: _____</p>
<p>7. Атаксия в конечностях Данный раздел предусматривает выявление признаков поражения мозжечка с одной стороны. Исследование проводится с открытыми глазами. Если есть ограничение полей зрения, исследование проводится в той области, где нет нарушений. С обеих сторон выполняются пальце-носо-пальцевая и коленно-пяточная проба. Баллы начисляются только в том случае, когда выраженность атаксии превосходит выраженность пареза. Если пациент не доступен контакту или парализован, атаксия отсутствует. Если пациент не видит, проводится пальце-носовая проба. Если тест провести невозможно (конечность отсутствует, анкилоз, перелом), данный раздел помечается UN (от англ. untestable) и приводится объяснение причины.</p>	<p>0 = Атаксии нет. 1 = Атаксия в одной конечности. 2 = Атаксия в двух конечностях. UN = исследовать невозможно. Причина: _____</p>

Инструкции	Оценка по шкале
<p>8. Чувствительность Исследуется с помощью уколов булавкой (зубочисткой) и прикосновений. При нарушении сознания или афазии оцениваются гримасы, отдергивание конечности. Оцениваются только гипестезия, вызванная инсультом (по гемитипу), поэтому для верификации необходимо сравнивать реакцию на уколы в различных частях тела (предплечья и плечи, бедра, туловище, лицо). Оценка 2 ставится только в тех случаях, когда грубое снижение чувствительности в одной половине тела не вызывает сомнений, поэтому пациенты с афазией или нарушением сознания на уровне сопора получают 0 или 1. При двусторонней гемигипестезии, вызванной стволовым инсультом, ставится 2. Пациенты в коме автоматически получают 2.</p>	<p>0 = Норма. 1 = Легкая или умеренная гемигипестезия; на пораженной стороне пациент ощущает уколы как менее острые или как прикосновения. 2 = Тяжелая гемигипестезия или гемианестезия; пациент не ощущает ни уколов, ни прикосновений.</p>
<p>9. Речь Сведения относительно понимания обращенной речи уже получены в ходе исследования предыдущих разделов. Для изучения речевой продукции пациента просят описать события на картинке, назвать предметы и прочесть отрывок текста (см. приложение). Если исследованию речи мешают проблемы со зрением, попросите пациента назвать предметы, помещаемые ему в руку, повторить фразу и рассказать о каком-либо событии из его жизни. Если установлена эндотрахеальная трубка, пациента следует попросить выполнить задания письменно. Больные в коме автоматически получают 3. При нарушении сознания оценку определяет исследователь, но 3 ставится только при мутизме и полном игнорировании простых команд.</p>	<p>0 = Норма. 1 = Легкая или умеренная афазия; речь искажена или нарушено понимание, но пациент может высказать свою мысль и понять исследователя. 2 = Тяжелая афазия; возможна лишь фрагментарная коммуникация, понимание речи пациента сильно затруднено, со слов пациента исследователь не может понять, что изображено на картинках. 3 = Мутизм, тотальная афазия; пациент не произносит никаких звуков и совершенно не понимает обращенной речи.</p>
<p>10. Дизартрия Не нужно говорить пациенту, что именно вы собираетесь оценивать. При нормальной артикуляции пациент говорит внятно, у него не вызывает затруднений произнесение сложных сочетаний звуков, скороговорок. При тяжелой афазии оценивается произношение отдельных звуков и фрагментов слов, при мутизме ставится 2. Если тест провести невозможно (интубация, травма лица), данный раздел помечается UN (от англ. untestable) и приводится объяснение причины.</p>	<p>0 = Норма. 1 = Легкая или умеренная дизартрия; некоторые звуки «смазаны», понимание слов вызывает некоторые затруднения. 2 = Грубая дизартрия; слова настолько искажены, что их очень трудно понять (причина не в афазии), или отмечается анартрия/мутизм. UN = исследовать невозможно. Причина: _____</p>
<p>11. Гемиигнорирование (неглект) Под сенсорным гемиигнорированием понимают нарушение восприятия на половине тела (обычно левой) при нанесении стимулов одновременно с обеих сторон при отсутствии гемигипестезии. Под визуальным гемиигнорированием понимают нарушение восприятия объектов в левой половине поля зрения при отсутствии левосторонней гемианопсии. Как правило, достаточно данных из предыдущих разделов. Если исследовать зрительное гемиигнорирование невозможно ввиду зрительных нарушений, а восприятие болевых раздражителей не нарушено, оценка 0. Анозогнозия свидетельствует о гемиигнорировании. Оценка в данном разделе ставится только при наличии гемиигнорирования, поэтому заключение «исследовать невозможно» к нему неприменимо.</p>	<p>0 = Норма. 1 = Выявлены признаки гемиигнорирования одного вида раздражителей (зрительных, сенсорных, слуховых). 2 = Выявлены признаки гемиигнорирования более чем одного вида раздражителей; не узнает свою руку или воспринимает лишь половину пространства.</p>



Приложение 1. Иллюстрация для описания больным в ходе обследования, позаимствованная из оригинальной англоязычной версии NIHSS. Применима только условно, до разработки и валидации русскоязычной версии шкалы NIH с учетом национальных культурологических особенностей



Приложение 2. Иллюстрация для оценки называния предметов, позаимствованная из оригинальной англоязычной версии NIHSS. Применима только условно, до разработки и валидации русскоязычной версии шкалы NIH с учетом национальных культурологических особенностей

You know how.

Down to earth.

I got home from work.

Near the table in the dining room.

They heard him speak on the radio last night.

Приложение 3А. Предложения для оценки афазии, приведенные в оригинальной англоязычной версии NIHSS

Ты знаешь, как.

Спуститься с небес на землю.

Я вернулся с работы домой.

**Возле обеденного стола
в столовой комнате.**

**Они слышали его выступление по радио
вчера вечером.**

Приложение 3Б. Предложения для оценки афазии, являющие собой перевод предложений, приведенные в оригинальной англоязычной версии NIHSS. Применимы только условно, до разработки и валидации русскоязычной версии шкалы NIH

MAMA
TIP - TOP
FIFTY - FIFTY
THANKS
HUCKLEBERRY
BASEBALL PLAYER

Приложение 4А. Слова для выявления дизартрии, приведенные в оригинальной англоязычной версии NIHSS

MAMA
ТИП-ТОП
НЕФТЬ
ТАНКИСТ И ТАКСИСТ
НЕУКЛЮЖЕСТЬ
ОРКЕСТР
ФУТБОЛИСТ

Приложение 4Б. Предложения для оценки афазии, являющие собой перевод предложений, приведенных в оригинальной англоязычной версии NIHSS. Применимы только условно, до разработки и валидации русскоязычной версии шкалы NIH

Перевод подготовил Ю.В. Фломин.

С.А. Румянцева, В.В. Афанасьев, Е.В. Елисеев, А.И. Федин,
Е.В. Силина, Ю.Н. Голузова,
Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Комплексная нейропротекция при острой ишемии мозга

Острый церебральный инсульт рассматривается в настоящее время как критическое состояние, требующее экстренной и полноценной медицинской помощи [2, 4-7]. В результате критического состояния организм не может поддерживать адекватный уровень гомеостаза, что приводит к развитию так называемых синдромов критических состояний, тяжесть которых зависит от уровня расстройств тканевого и системного гомеостаза, а не от размеров инсульта. У больных возникают синдромы тканевой и системной гипоксии с нарушениями энергообмена, синдромы расстройств гемодинамики и циркуляции, системной воспалительной реакции, эндотоксикоза, расстройств гемостаза и нейромедиаторного дисбаланса. Клинически эти синдромы реализуются появлением общемозговой, диффузной и очаговой неврологической симптоматики, прежде всего расстройств сознания различной глубины, расстройств дыхания, нарушений локального и системного кровотока, свертывающих и реологических свойств крови, вторичных гнойно-септических осложнений, расстройств тканевого метаболизма в виде стресс-протекторных язв желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), пролежней и т. д. Первичными пусковыми механизмами патогенетического каскада при остром инсульте всегда являются гипоксия и ишемия, тяжело и очень рано поражающие высокочувствительные к расстройствам энергообмена и дефициту кислорода церебральные структуры. Быстрое угнетение регуляторно-трофических корригирующих церебральных влияний формирует вторичные локальные (интрацеребральные) и системные (в органах-мишенях) постишемические расстройства.

Скорость развития постишемического каскада с нарушением энергообмена, заключающегося в депрессии синтеза АТФ и активации выброса высокорекреационных свободных радикалов и интермедиатов кислорода, у больного с инсультом измеряется минутами и десятками минут.

Вторичные водно-электролитные энергозависимые расстройства функционирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с развитием цитотоксического отека возникают за десятки минут и несколько часов. Тяжелый дисбаланс системы гемостаза с возникновением и прогрессированием эндотелиальной дисфункции, реализующейся диссеминированным внутрисосудистым

свертыванием (ДВС-синдромом), начинает формироваться уже с первых суток острого инсульта. Вторичные дисрегуляторные расстройства, приводящие к дисбалансу иммунной системы с возникновением и прогрессированием системной воспалительной реакции и гнойных осложнений, развиваются уже к 3-4-м суткам, а в ряде случаев и молниеносно.

Все вышеописанные синдромы формируют клиническую картину острого инсульта, который протекает как тяжелый у 45% больных, высокую летальность, обусловленную:

- нарастанием, особенно при отсутствии своевременной и полноценной коррекции, размеров очагов ишемии вследствие запуска механизмов программируемой клеточной смерти (апоптоза и некроза);
- нарастанием, особенно при отсутствии полноценной коррекции, расстройств системного метаболизма, которые реализуются диффузными интрацеребральными и вторичными системными постишемическими расстройствами в виде повреждения ГЭБ, отека мозга, прогрессирующей церебральной и органной тканевой гипоксии, возникновением системной эндотелиальной дисфункции практически у всех больных и синдрома полиорганной недостаточности более чем у 30-40% больных;
- развитием большого числа соматических осложнений (системная воспалительная реакция на фоне депрессии иммунитета у 50% больных; пневмония — у 40%, в том числе приводящая к летальным исходам — у 20% больных с инсультом; стресс-протекторные язвы и расстройства работы ЖКТ — у 35%; расстройства системной гемодинамики — у 30%, трофические поражения кожи и слизистых — у 15%).

Эти же локальные и системные расстройства гомеостаза, потенцирующие друг друга, обуславливают и высокую постинсультную инвалидизацию, доходящую до 90%, а их хронизация — утяжеление состояния больных в отсроченном постинсультном периоде.

Своевременная коррекция всего блока патофизиологических расстройств, возникающих при остром инсульте, требует максимально раннего применения комплексной церебропротекции или цитопротекции (клеточной поддержки), которая должна включать воздействие на все звенья этиопатогенеза, прежде всего на ранние этапы ишемического каскада (гипоксию, ишемию, глутаматно-кальциевый инфлюкс, оксидантный

стрессе). Именно эти ранние звенья патогенеза в конечном итоге запускают все последующие расстройства и локального, и системного гомеостаза.

Термин «цитопротекция», а не «нейропротекция», подразумевает необходимость коррекции расстройств метаболизма и гомеостаза всех вовлеченных в патологический процесс клеточных популяций: и нейронов, и глиальных клеток, и структур ГЭБ, и структур систем, обеспечивающих адекватное дыхание и доставку кислорода, и структур, обеспечивающих адекватное кровообращение и циркуляцию, и структур, обеспечивающих доставку пищевых субстратов и систем кроветворения и иммуногенеза. До момента, пока в клинической практике будут продолжаться попытки помогать только нейронам, попытки, проводящиеся только методами односторонней активации нейромедиаторной активности, ситуация с летальностью и постинсультной инвалидизацией будет оставаться столь же удручающей.

Необходимо отметить, что этиотропная терапия острого ишемического инсульта заключается в экстренном восстановлении кровотока по сосуду, перекрытому тромбом или эмболом, то есть в проведении системного либо селективного тромболизиса. Драматический эффект тромболизиса в виде восстановления двигательной активности, нивелировании афатических расстройств может быть получен после его проведения примерно у половины больных. К сожалению, поздние сроки госпитализации больных с острым инсультом, пока имеющие место в нашей стране, и крайне жесткие рамки протокола делают возможным применение тромболизиса не более чем у 3-4% больных с ишемическим инсультом.

Этиотропная терапия геморрагического инсульта — это своевременное удаление внутримозговой гематомы, желательно до развития вторичной ишемии и нарастания явлений острой обструктивной гидроцефалии, при которой для спасения жизни больного показано наложение вентрикулярного дренажа. Круг пациентов, у которых экстренное или отсроченное нейрохирургическое пособие, заключающееся в удалении гипертензивной внутримозговой гематомы, приводит к хорошей клинической динамике, пока крайне узок. Для хорошего исхода гематома объемом не менее 30 и не более 50-60 мл должна быть расположена латерально, у пациента не должно быть тяжелой соматической патологии и он должен быть в ясном сознании.

Все остальные средства и методы интенсивной терапии острого инсульта любого характера, то есть лечебные мероприятия, которые необходимо предпринимать у 96% больных с ишемическим и 96% больных с геморрагическим инсультом, должны иметь своей целью грамотное, полноценное и экстренное проведение *патогенетической терапии*.

Так как патогенез любого инсульта сводится, в конечном итоге, к дисбалансу энергии, жидкостей и субстратов, полноценное проведение патогенетически направленной церебропротекции должно осуществляться на ранних этапах развития этого дисбаланса, то есть в первые часы острого инсульта. Патогенетическая терапия острого инсульта должна включать:

1. Коррекцию дисбаланса кислорода с обязательной ингаляцией кислорода в объеме не менее 5-6 л/мин даже у пациентов без внешних симптомов гипоксии. При наличии и прогрессировании симптомов гипоксии (цианоз, тахипноэ, развитие дыхательного ацидоза при исследовании кислотно-щелочного состояния (КЩС), падение уровня сатурации крови ниже 94%, особенно при нарастании депрессии сознания) ингаляции кислорода должны быть заменены своевременным переводом на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В качестве контрольных маркеров адекватности оксигенации крови целесообразно использовать такие параметры, как насыщение гемоглобина кислородом и КЩС (PO_2 , PCO_2 , BE, pH), которые не должны выходить за границы нормы. Мониторинг осуществляется не реже 4-х раз в сутки.

2. Коррекцию дисбаланса системного и локального интрацеребрального кровотока, что может быть достигнуто проведением адекватной перфузии, сбалансированной по объему и составу субстратов. Перфузия должна быть начата с применения кристаллоидных и, только затем, коллоидных растворов. Перфузия может проводиться до достижения нормоволемической гемодилюции с показателями гематокрита 35% (суточный объем инфузии при этом может варьировать от 15 до 35 мл/кг веса в зависимости от скорости достижения вышеозначенного показателя гематокрита). В повседневной клинической практике такой уровень гемодилюции может быть достигнут без вреда для больного при суточной программируемой инфузии за период не менее 24-48 часов, а часто и за больший. Во избежание развития гиперосмолярности при применении только коллоидов или провокации отека мозга при применении только кристаллоидных растворов их соотношение должно быть 40/60. Скорость суточной инфузии должна определяться параметрами КЩС, центрального венозного и среднего артериального давления (АД), составом применяемых растворов, которые могут включать и концентрированную глюкозу, желательно в виде поляризующей смеси с калием под прикрытием инсулина, в том числе у больных с сахарным диабетом при проведении соответствующей коррекции.

3. Коррекцию дисбаланса системной гемодинамики и циркуляции поддержанием системного АД в остром периоде инсульта (минимум первые 2 суток) на уровне, обеспечивающем церебральное перфузионное давление (ЦПД) не менее 80 мм рт. ст., что может быть достигнуто при следующих параметрах: систолическое АД не ниже 140-160 мм рт. ст. и диастолическое — не выше 80-90 мм рт. ст., если пациент нормотоник; при длительном и тяжелом течении артериальной гипертензии параметры АД нужно поддерживать на цифрах не ниже 180/90 мм рт. ст. хотя бы в течение первых 24-36 часов острого инсульта.

4. Коррекцию дисбаланса обмена энергии с одновременным стимулированием синтеза АТФ на фоне применения кислорода и антигипоксантов (актовегин в дозе от 1000 мг/сут) в сочетании с ингибированием кислородных и липидных компонентов окислительного стресса, что может быть достигнуто ранним применением больших доз антиоксидантов (цитофлавин в дозе от 20,0 мл/сут в/в капельно медленно, реамберин в дозе 400,0-800,0 мл/сут в/в медленно капельно).

5. Коррекцию дисбаланса обмена интрацеребральных жидкостей, что может быть достигнуто проведением вышеперечисленных терапевтических мероприятий, предотвращающих развитие и прогрессирование как де-, так и гипергидратации. Для полноценной коррекции уже развившегося отека мозга, возникающего и нарастающего к концу 2-3-х суток инсульта и в ряде случаев сохраняющегося до 14 суток, необходимо применение осмотических диуретиков, которые показаны при осмолярности крови не более 300-320 ммосм/л. Длительность осмотерапии регламентируется, прежде всего, клинической картиной, свидетельствующей о явлениях выраженной внутричерепной гипертензии.

6. Коррекцию дисбаланса свертывающей и противосвертывающей систем крови и нарастающей эндотелиальной дисфункции, которая может быть предотвращена своевременной коррекцией тканевой гипоксии и восполнением объема для наполнения кровеносного русла. Обязательным компонентом должно быть раннее применение реопротекторов (кавинтон в дозе до 50 мг/сут в/в капельно) и антикоагулянтов (клексан, фраксипарин) при явлениях гиперкоагуляции и факторов свертывания крови, содержащихся в свежемороженой плазме, при явлениях гипокоагуляции. Такая комплексная реопротекция показана при верификации ишемического инсульта по данным КТ/МРТ. При верификации по КТ/МРТ геморрагического инсульта активную реопротекторную и антикоагулянтную терапию в меньших дозах следует начинать с 3-х суток с условием стабилизации АД на параметрах не выше 180/90 мм рт. ст., при адекватной сатурации и восполнении объема.

7. Коррекцию дисбаланса питательных субстратов, обеспечивающих тканевой метаболизм, которая может быть обеспечена проведением своевременной адекватной инфузии и обязательно максимально ранним началом сбалансированного энтерального питания, обеспечивающего суточный калораж не менее 2500-3000 ккал/сут. Питание может проводиться через рот, через зонд, с помощью гастростомы, то есть практически любым путем, обеспечивающим поступление питательных веществ в ЖКТ. Обязательным компонентом энтерального питания должна быть профилактическая защита слизистой ЖКТ применением H_2 -блокаторов и блокаторов протонной помпы.

8. Коррекцию дисбаланса нейромедиаторов, которая должна заключаться в активации ГАМК-ергической системы. Такая активация может быть достигнута применением центральных холиномиметиков, активаторов синтеза ацетилхолина (цераксон в дозе не менее 1000-2000 мг/сут, церебро в дозе не менее 1000 мг/сут) и ГАМК-содержащих препаратов (пираретам в дозе 3-5 г/сут у больных с афатическими расстройствами). При ранней госпитализации больных целесообразно осуществление ингибирования глутаматергической системы и кальциевого выброса, что может быть достигнуто максимально ранним применением (в первые 3-6 часов от момента появления симптомов) блокаторов выброса глутамата (ПК-мерц 500 мг/сут) и ранним применением блокаторов кальциевых каналов (нимотоп в дозе 50,0-100,0-150,0 мг/сут через инфузат или 60 мг через 4 часа перорально), которое должно проводиться под контролем параметров АД.

9. Коррекцию дисбаланса системы иммунологической реактивности, проводимой ранним профилактическим применением антибиотикотерапии и иммунокоррекцией стимуляторами интерферона (циклоферон по 4,0 в/м).

Патофизиологические механизмы в острейшей стадии ишемического и геморрагического инсультов делают принципиально важным начало церебропротективной терапии уже на догоспитальном этапе. Основной задачей врача на догоспитальном этапе является проведение экстренных минимальных дифференциально-диагностических мероприятий, позволяющих предотвратить нарастание расстройств системной и церебральной циркуляции и метаболизма. Предварительное определение характера инсульта не является основной задачей на догоспитальном этапе, так как современные представления о патофизиологических механизмах в острейшей стадии ишемического и геморрагического инсультов делают принципиально важным начало недифференцированной нейпротективной терапии уже на догоспитальном этапе вне зависимости от характера патологического процесса.

При установлении диагноза острого инсульта больной должен быть экстренно госпитализирован, по возможности в специализированное нейрососудистое отделение.

Несмотря на то что на догоспитальном этапе неотложная и дифференцированная помощь должна оказываться специально подготовленными врачами скорой медицинской помощи и такие бригады функционируют в большинстве городов Российской Федерации с численностью населения свыше 500 тыс. человек, реальная ситуация с оказанием помощи больным с острым инсультом на догоспитальном этапе пока далека от совершенства. К сожалению, транспортировка в стационар, несмотря на ее длительность, часто составляющую от 40 минут до нескольких часов, слишком редко реализуется для больных с инсультом в первый этап лечения, поскольку и машина скорой помощи, несмотря на ее оснащение, и врачебная бригада, несмотря на ее квалификацию, часто превращаются в обычную перевозку, на этапах которой теряется драгоценное для жизни мозга время.

Анализ оказания медицинской помощи больным с острым инсультом на догоспитальном этапе в сопоставлении с исходами заболевания позволил выявить неблагоприятные тенденции. Так, в ходе исследования 2 500 историй болезни и карт скорой помощи (СП) больных с острым инсультом, подтвержденным на МРТ, было выявлено, что при первом обращении были госпитализированы всего 39,8% пациентов. Все больные были сопоставимы по тяжести инсульта, составившей по шкале NIH-NINDS $9,81 \pm 2,09$. В первые 6 часов были госпитализированы 13,16%, в период до 12 часов – 19,56%, более 24 часов – 31,83%, более 48 часов – 35,45% пациентов.

Терапия, проведенная больным в недостаточном объеме, имела место в 40% случаев, неадекватной она была в 8% случаев. Так, инфузионная терапия на догоспитальном этапе проводилась в 0,012% случаев, адекватная коррекция АД – всего в 17,04%. Повторное измерение АД, как и коррекция нарушений ритма, на этапе «03» не проводились. Выявлена высокая корреляция ($r = 0,7$) снижения уровня постинсультной инвалидизации ($c 9,81 \pm 2,09$ до $4,18 \pm 1,34$) по шкале NIH-NINDS

у больных, госпитализированных в первые 6-12 часов, при проведении на догоспитальном этапе адекватной терапии (коррекция АД раствором сульфата магния). В то время как отсутствие терапии на догоспитальном этапе достоверно повышало степень постинсультной инвалидизации. Отсроченная (по вине больного при его позднем обращении или нежелании, или бригады СП) госпитализация также неблагоприятно влияет на повышение постинсультной инвалидизации и летальности, что объективизирует необходимость внедрения более строгих критериев госпитализации и стандартов лечения инсульта на догоспитальном этапе.

Таким образом, уже при транспортировке больного с инсультом жизненно необходимым является максимально раннее начало оказания медицинской помощи по двум одинаково важным направлениям. Первым из них является проведение лечебных мероприятий для поддержания деятельности жизнеобеспечивающих функций организма (стабильного АД не ниже цифр, поддерживающих церебральную перфузию, – не менее 180/90 мм рт. ст.), уровня сатурации не менее 94%, нормального ритма дыхания (частота дыхательных движений 18 уд./мин), эффективной сердечной деятельности (частота сердечных сокращений около 70-80 уд./мин) и адекватной системной циркуляции, обеспечить которую можно немедленным началом инфузии коллоидными или кристаллоидными растворами (0,9% физ. р-р, инфукол 500,0, реамберин 400,0, хлосоль 400,0, трисоль 400,0), поскольку именно эти мероприятия являются первым шагом и надежным фундаментом эффективной нейропротекции.

Вторым этапом оказания помощи на догоспитальном этапе лечения острого инсульта является коррекция нейронального метаболизма за счет применения антигипоксантов и антиоксидантов (актовегин, цитофлавин, аскорбиновая кислота), которые должны применяться максимально рано, то есть одновременно с началом инфузионной коррекции, а также препаратов, поддерживающих уровень нейрональных обменных процессов и нейромедиаторную активность (цераксон, церебро), применение которых показано при стабилизации жизнеобеспечивающих функций.

Основной задачей этапа интенсивной базисной терапии является сохранение очагового и диффузного церебрального гомеостаза, обеспечивающего жизнеспособность, то есть морфологическую целостность и функциональную активность обратимо поврежденной церебральной тканью инсультом. Как известно, высшие надсегментарные вегетативные структуры центральной нервной системы (ЦНС) играют определяющую роль в поддержании системного гомеостаза всего организма, эффективность которого является главным условием предотвращения нарастания вторичных церебральных и появления системных органических расстройств, обычно достаточно быстро возникающих после очаговой мозговой катастрофы. В связи с этим задача поддержания стабильности и церебрального, и системного гомеостаза является на этапе интенсивной терапии ведущей, тем более, что решается она одними и теми же средствами и методами, уже перечисленными выше.

Преимущества специализированных подразделений для интенсивной терапии инсультов связаны с особенностями их организационной структуры, которые предусматривают возможность круглосуточных лабораторных исследований, постоянного мониторинга основных параметров гомеостаза, поскольку только такой контроль позволяет проводить их адекватную и своевременную коррекцию, КТ, МРТ, изучение мозгового кровотока, консультации различных специалистов. В штат этих подразделений входят круглосуточные врачебные бригады, включающие невролога, прошедшего подготовку по реанимации и интенсивной терапии, и кардиолога. Уже на этапе интенсивной терапии, кроме невролога, в ведении больных должны участвовать логопед, методист лечебной физкультуры, физиотерапевт и психотерапевт. Немаловажное значение в эффективности работы блоков интенсивной терапии является их штатное расписание (1 сестра + 1 санитарка на 2 больных), обеспечивающее высокий уровень сестринского ухода и реальные возможности ранней активизации пациентов, которые являются неотъемлемой составляющей снижения постинсультной инвалидизации и предотвращения вторичных сомато-неврологических осложнений. В нашей стране эффективность лечения больных с инсультом в палатах интенсивной терапии была показана уже в 70-80-е годы.

В блоки интенсивной терапии (БИТ) в первую очередь направляются больные в первые часы заболевания (острейший период) и больные с нарастающей неврологической симптоматикой (инсульт в развитии). Кроме этого, госпитализации в эти отделения подлежат больные с нарушением сознания до комы 1-й степени в первые 12 часов инсульта; больные, у которых инсульт сочетается с острыми сердечно-сосудистыми (инфаркт миокарда, расстройства сердечного ритма и проводимости) и дыхательными (нарушение проходимости трахеобронхиального дерева, отек легкого, тяжелая пневмония) расстройствами; эпилептическими припадками или эпилептическим статусом, а также другими выраженными нарушениями жизненно важных функций. Ограничением для госпитализации в БИТ являются:

- глубокие степени расстройства сознания (кома 2-3);
- отсроченная на 2-3 суток от момента развития инсульта госпитализация, поскольку проведение интенсивной терапии в период более 48-72 часов достоверно не снижает уровень постинсультной инвалидизации и летальности;
- тяжелая, некурабельная сопутствующая соматическая патология, соматическая патология в стадии декомпенсации.

У больных с сочетанием церебрального инсульта и кардиальных нарушений (острый инфаркт миокарда, выраженная сердечно-сосудистая недостаточность, остро возникшее стойкое нарушение сердечного ритма) требуется более значительное снижение АД, которое в то же время не должно быть ниже цифр, оптимальных для пациента. Также более существенное снижение АД должно проводиться у пациентов с острой гипертонической энцефалопатией и острой почечной недостаточностью.

Дыхательные расстройства при инсульте могут быть обусловлены нарушением проходимости трахеобронхиального дерева, расстройствами центральной регуляции дыхания, бронхолегочной патологией (бронхиты, пневмония), а также тромбозами легочной артерии. Группу риска по высокой вероятности развития дыхательных расстройств составляют больные с обширными ишемическими или геморрагическими очагами полушарной или стволовой локализации.

У больных с инсультом должно проводиться мониторирование насыщения крови кислородом (целевой уровень $> 94\%$) и, в случаях стойкого снижения сатурации, обязательно должна проводиться ингаляция кислородом в объеме не менее 2-4 л/мин.

Пройодимость дыхательных путей достигается:

- изменением положения больного (рекомендуется положение на боку или на спине с подложенным под шею валиком);
- применением носовых и ротовых воздуховодов;
- очищением полости рта и отсасыванием секрета катетером из полости рото- и носоглотки. Одновременно с этим проводится оксигенация подачи кислорода (2-4 л/мин) через назальный катетер.

Если и после восстановления проходимости дыхательных путей сохраняются признаки дыхательной недостаточности, когда параметры артериальной крови выходят за границы, обеспечивающие компенсацию кислородного баланса ($pCO_2 > 60$ мм рт. ст., $pO_2 < 80$ мм рт. ст.), то при курательности инсульта, подтвержденной на КТ/МРТ, должна быть начата ИВЛ.

При проведении ИВЛ обязательна санация трахеобронхиального дерева не менее 4-6 раз в день. Вопрос о режимах ИВЛ в каждом конкретном случае решается на основании мониторинга параметров кислородного и кислотно-основного гомеостаза, состояния сознания пациента. Сразу при начале ИВЛ показанным является ведение больного в режиме полной принудительной вентиляции со средней частотой до 16-20 ДД/мин и дыхательным объемом 4-5 литров. Главным критерием перевода пациента на режимы вспомогательной вентиляции является активация состояния сознания до уровня возможности осуществления формального контакта и поддержания стабильных параметров кислородного обеспечения.

Перевод больного на вспомогательные режимы вентиляции или экстубация его при условиях отсутствия положительной динамики сознания является недопустимой.

Поддержание у больных с инсультом церебрального метаболизма, то есть профилактика цитотоксической гипоксии и вторичных постгипоксических локальных и диффузных нейрональных и системных расстройств, становится реальной при соблюдении основных условий, главными из которых являются стабилизация кислородного баланса, так как именно кислород в условиях гипоксии является лучшим антигипоксантом, а также максимально раннее применение фармакологических антигипоксантов и антиоксидантов. Применение корректоров гипоксии показано при инсульте с первых минут возникновения патологического процесса. В идеале

оно должно носить опережающий характер, но поскольку в условиях часто неадекватного проведения профилактической терапии у больных даже с несколькими факторами риска сердечно-сосудистых событий это представляется маловероятным, то фармакологическая коррекция гипоксии должна включаться в комплексную интенсивную терапию уже на догоспитальном этапе и обязательно продолжаться весь период пребывания пациента в стационаре, особенно в острейшем периоде.

Спектр эффективных фармакологических корректоров гипоксии в настоящее время достаточно широк и включает антигипоксанты, потенцирующие синтез АТФ, такие как актовегин, и антиоксиданты, активно нивелирующие явления постишемического оксидантного стресса, такие как аскорбиновая кислота, цитофлавин, мексидол. Применение корректоров гипоксии показано у больных с инсультом любой тяжести и любого характера, так как резкое нарастание параметров оксидантного стресса в настоящее время доказано при инсульте как ишемического, так и геморрагического характера, что объективизирует необходимость их коррекции. Поскольку, по данным клинико-лабораторных исследований, выраженность оксидантного стресса особенно значима у больных с тяжелым течением острого инсульта, то клинический эффект применения антиоксидантов и антигипоксантов особенно выражен именно у этой группы больных. Применение антиоксидантов и антигипоксантов при остром инсульте относится одновременно и к методам специфической церебропротекции, так как позволяет стабилизировать нейрональный гомеостаз, и к одним из ведущих средств базисной недифференцированной терапии, так как может корректировать и расстройства системного метаболизма.

Значительные изменения системного гомеостаза наблюдаются у больных с тяжелым течением мозгового инсульта. Эти нарушения обусловлены общей тяжестью состояния (расстройства дыхания, сердечно-сосудистой регуляции, метаболических процессов вследствие функциональной дезинтеграции ЦНС), иногда – необоснованным применением ряда препаратов, в первую очередь обладающих дегидратирующим эффектом, к которым относятся салуретики (лазикс).

Нормальное кислотно-основное состояние (КОС) крови обеспечивается стабильной концентрацией водородных ионов рН, составляющих 7,36-7,45, и стабильным парциальным давлением углекислого газа (pCO_2), уровень которого в плазме крови должен составлять 35-45 мм рт. ст., нормальным парциальным напряжением кислорода (PO_2) – 90-98 мм рт. ст.; насыщение крови кислородом при вдыхании атмосферного воздуха составляет 95-98%, общее содержание углекислого газа (TCO_2) – 21-29 ммоль/л, избыток оснований (BE) – ± 23 мэкв/л, содержание АВ – истинного бикарбоната в плазме – 19,8-24,0 мэкв/л.

Оптимальный уровень рН достигается за счет взаимодействия буферных систем крови, выведения углекислого газа легкими, а оснований и кислот – почками. Задачей инфузионной коррекции при интенсивной терапии острого инсульта является поддержание этих показателей КОС артериальной и венозной крови. Коррекция

расстройств КОС крови, прежде всего, ацидоза, возникающий в результате гиперкапнии и гиповентиляции ($p\text{CO}_2 > 45$ мм рт. ст.), включает применение бикарбоната натрия (4% раствор) из расчета ВЕ \times масса тела/2. При почечной недостаточности или гипернатриемии предпочтительнее использовать трисамин (ВЕ масса тела в кг). При газовом ацидозе методом выбора является ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции.

Коррекция алкалоза, который свидетельствует о недостатке кислых продуктов и возникает при повторной рвоте, несбалансированной дегидратации и характеризуется параметрами ВЕ $> +2,3$ при метаболическом и $p\text{CO}_2 < 35$ мм рт. ст. при дыхательном типе алкалоза, достигается выведением натрия, введением калийсодержащих препаратов в сочетании с глюкозой (поляризирующая смесь KCL 2% – 100,0, глюкоза 5% – 300,0 внутривенно капельно, инсулин – 8 ед. п/к), восполнением водного баланса.

Основными компонентами, характеризующими состояние водно-электролитного баланса являются содержание калия, натрия, глюкозы, количество вводимой и выводимой жидкости. У больных с инсультом необходимо поддерживать стабильными параметры электролитов, в том числе калия на уровне 3,3-5,5 ммоль/л, натрия 130-150 ммоль/л. Суточный баланс введенной и выведенной жидкости должен составлять 2500-2800/1500-1800 мл, то есть он обязательно должен быть положительным, что позволяет добиться возмещения объема циркулирующей крови и оптимизировать такие параметры гомеостаза, как гемоглобин и гематокрит. Параметры гемоглобина у больного с инсультом должны составлять 120-140 г/л, а гематокрита – 33-35%.

Такие соотношения жидкой части крови и ее форменных элементов обеспечивают при остром инсульте адекватную циркуляцию как на системном, так и на церебральном уровне. Повышение параметров гемоглобина > 150 г/л и гематокрита $> 45\%$ становится за счет гемоконцентрации реальным препятствием как для осуществления адекватной церебральной и системной циркуляции, так и для проводимой внутривенным путем фармакологической коррекции.

Необходимо также отметить, что при остром инсульте преимущественным способом введения лекарств должен быть внутривенный путь, поскольку нарушение трофики тканей делает и внутримышечный и, тем более, пероральный пути введения препаратов значимо менее эффективными. При повышении температуры тела на 1 градус общее количество вводимой жидкости увеличивается на 250 мл. Особое внимание следует обращать на содержание калия. Гиперкалиемия развивается при нарастающей почечной недостаточности, недостаточности надпочечников, дегидратации и требует коррекции из-за опасности нарушения ритма сердца (выраженная брадикардия). Меры коррекции включают введение растворов глюкозы (1,000-1,500 мл 10% р-ра), бикарбоната натрия (200-300 мл) и лазикса до 240-280 мг/сут. Гипокалиемия наблюдается при медикаментозной дегидратации на фоне избыточного выведения калия, при длительном ацидозе или алкалозе. Лечебные мероприятия заключаются в назначении растворов, содержащих калий. Количество

вводимых электролитных смесей определяется индивидуально под контролем концентрации калия в плазме. Осмолярность представляет собой суммарную концентрацию растворенных кинетически активных частиц (ионы калия, натрия, хлора и др.) в 1 л воды. Нормальные параметры осмолярности плазмы крови и ликвора одинаковы и колеблются от 285 до 300 мосм/л, осмолярность мочи в норме в 2-3 раза выше и составляет 600-900 мосм/л. Гиперосмолярное состояние при мозговом инсульте возникает вследствие недостаточного введения жидкости, несбалансированной дегидратации, при развитии почечной недостаточности, гипергликемии. Способствуют развитию гиперосмолярности сопутствующие заболевания печени, почек, поджелудочной железы. Лечение проводится в соответствии с причиной, вызвавшей нарушение осмолярности, при этом самым оптимальным путем является инфузионная коррекция водного баланса путем введения жидкости внутрь, нормализация уровня калия, натрия, глюкозы.

Отек мозга при инсульте является слагаемым многих факторов, наиболее важные из которых – размеры и локализация очага поражения, состояние ГЭБ, изменения гомеостаза, прогрессирование гипоксии, ведущей к ацидозу, в свою очередь провоцирующим вторичные повреждения ГЭБ. У больных с инсультом отек носит сочетанный характер и включает цитотоксический, вазогенный и интерстициальный компоненты. Цитотоксический отек развивается в первые минуты заболевания и связан с нарушением работы K^+/Na^+ -насоса и избыточным проникновением Na^+ и воды в клетку. Вазогенный отек обусловлен повреждением ГЭБ и связан с повышением его проницаемости для крупных (в первую очередь, белковых) молекул. Этот тип отека развивается спустя часы и сутки после возникновения инсульта.

Мероприятия по предупреждению возникновения и лечению прогрессирования отека мозга и окклюзионной гидроцефалии должны включать приподнятое под углом 30° положение головы и верхней части тела, нормализацию температуры, предупреждение и активное лечение инфекционных осложнений (в первую очередь, пневмонии), поддержание кислотно-основного и водно-электролитного баланса и адекватной вентиляции легких. Кроме этого, необходимо контролировать развитие повторной рвоты, психомоторного возбуждения и болевого синдрома. Последним шагом в терапии отека мозга должны быть осмотические диуретики в дозе 0,5-2 г на кг веса в сутки, а при отсутствии эффекта их применения в течение ближайших 6-12 часов или при быстром нарастании клинических признаков отека мозга и признаков окклюзионной гидроцефалии должна быть начата ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции.

Важная составная часть лечения больных в остром периоде мозгового инсульта – это тщательный уход за ними. Особенно в этом нуждаются пациенты с расстройствами сознания, у которых правильный и качественный уход часто определяет исход заболевания. Важная составная часть ухода – адекватное раннее энтеральное и парентеральное кормление больных. Правильно подобранное и назначенное с первых суток заболевания питание улучшает течение инсульта,

что достигается в первую очередь вследствие уменьшения частоты соматических и инфекционных осложнений. У больных с нарушениями сознания или с нарушениями глотания кормление производится через зонд или через микрогастростому. Для эффективного кормления больных с острым инсультом применяют специальные белково-электролитно сбалансированные питательные смеси, калораж которых составляет не менее 2500-3500 ккал/сут. Однократное количество вводимой пищи не должно превышать 100-150 мл. Больных, находящихся в ясном сознании с ненарушенным глотанием, полноценно кормить можно и необходимо с первого дня заболевания. В сутки проводится 3-4 кормления. Предпочтение следует отдать специальным питательным смесям, бульонам, сокам. Для профилактики и лечения поражений слизистой ЖКТ у больных с инсультом с первых суток показано применение H_2 -блокаторов, блокаторов протонной помпы, обволакивающих смесей. Для профилактики тромбоэмболии легочной артерии рекомендуются сдавливающие эластичные чулки, бинтование нижних конечностей, а также гимнастика, в том числе пассивная, и массаж конечностей. Для профилактики тромбоэмболии легочной артерии и венозных тромбозов с 3-4-х суток заболевания возможно применение профилактических доз низкомолекулярных гепаринов (клексан 0,3-1-2 раза в сутки) при инсульте любого характера. Частота вторичных гнойно-септических осложнений при тяжелом течении острого инсульта

довольно велика. Так, частота нозокомиальных, то есть развившихся за время пребывания в стационаре, пневмоний, составляет около 40%. Особенно часто пневмонии осложняют течение острого инсульта у больных групп риска, к которым относятся пациенты с расстройствами сознания, нарушениями дыхания, избыточным весом, хроническими неспецифическими или фоновыми воспалительными заболеваниями легких. Эффективность антибиотикотерапии в отношении профилактики и лечения пневмоний, других гнойно-септических осложнений у больных с инсультом может быть повышена при применении иммунокорректоров (циклоферон 4,0 в/м или в/в через день 10 суток), особенно при начале их использования с первых суток заболевания.

Своевременное применение у каждого больного с инсультом алгоритмов адекватной интенсивной терапии в условиях блоков интенсивной терапии и специализированных неврологических отделений позволяет уменьшить и летальность почти на 10-15% за счет адекватной коррекции соматических полиорганных расстройств, и постинсультную неврологическую инвалидизацию на 15-20% за счет адекватной коррекции и стабилизации нейронального гомеостаза.

*Статья печатается в сокращении.
Впервые была опубликована в сборнике
«Неотложные состояния в неврологии»,
Москва, 2009, с. 129-136.*

Уважаемые коллеги!

АНОНС

Академия медицинских наук Украины совместно в Российской Академии медицинских наук при участии ведущих ученых-неврологов из стран дальнего зарубежья с 25 по 28 апреля 2010 г. проводит в г. Судак (АР Крым, Украина) **XII Международную конференцию «Актуальные направления в неврологии: настоящее и будущее».**

Основные научные направления, обсуждаемые на секционных заседаниях конференции:

- факторы риска, патогенез цереброваскулярных заболеваний, роль кардиальной патологии в развитии инсульта;
- ведение и лечение острого инсульта, реабилитация, первичная и вторичная профилактика инсульта; патология психоэмоциональной и мнестической сферы;
- заболевания периферической нервной системы, рассеянный склероз.

Значительное внимание будет уделено новым диагностическим и лечебным технологиям, а также вопросам патогенеза, клиники и лечения нейроинфекций, заболеваний экстрапирамидной нервной системы. В рамках конференции будет работать выставка ведущих фармацевтических фирм, медицинского и реабилитационного оборудования.

Конференция будет проводиться на базе ТОК «Судак»: АР Крым, г. Судак, ул. Ленина, 89, тел.: +3806566-2-10-33.

За дополнительной информацией обращаться в оргкомитет: 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67, ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», тел.: +38044-431-05-47, тел./факс: +38044-430-40-27, e-mail: stroke_kiev@mail.ru.

Секретарь – Шульженко Дина Владимировна, тел.: +38067-994-05-73.

Б.Н. Маньковский, Национальная академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Инсульт у больных сахарным диабетом

Сахарный диабет (СД) представляет собой одну из важнейших проблем современной клинической эндокринологии и медицины в целом, что обусловлено высокой, постоянно увеличивающейся распространенностью заболевания и частым развитием сосудистых и неврологических осложнений болезни (IDF Atlas, 2009) [12]. Так, на последнем Конгрессе Всемирной федерации сахарного диабета были представлены новые данные о распространенности СД – в настоящее время в мире насчитывается 285 млн людей, страдающих этим заболеванием, а через 20 лет это число возрастет до 438 млн. Каждый год количество пациентов с диабетом возрастает на 7 млн. В Украине, согласно последним данным Министерства здравоохранения, зарегистрировано более 1,1 млн больных СД. Большинство пациентов (90-95%) страдают СД 2-го типа. Известно, что СД представляет собой один из ведущих независимых факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Заболеваемость инсультом у мужчин, болеющих СД, в 1,5-4 раза, а у женщин – в 2-6 раз выше, чем у лиц аналогичного возраста, не страдающих диабетом. У больных СД старше 65 лет инсульт является вторым по частоте встречаемости осложнением заболевания (после ишемической болезни сердца). Популяционный риск инсульта, обусловленный СД (то есть число случаев инсульта, которые можно было бы предотвратить при возможности полного излечения диабета), составляет 18% у мужчин и 22% – у женщин [9]. С другой стороны, распространенность СД среди пациентов с ОНМК составляет 11-43%, что существенно превышает соответствующие показатели частоты встречаемости диабета в общей популяции (4-6%). При этом СД – фактор риска не только первичных, но и повторных ОНМК [8]. Более того, значение СД как фактора риска развития инсультов возрастает в последние годы. Так, было показано, что за период с 1996/1997 по 2005/2006 гг. число людей, госпитализированных с диагнозом острого нарушения церебрального кровообращения на фоне СД, возросло с 6,2% до 11,3% от общего числа пациентов с инсультом [2].

У больных с СД значительно повышен риск заболеваемости ишемическим инсультом. В то же время риск развития геморрагического инсульта у больных СД не отличается от такового в общей популяции (или даже

несколько ниже). Соотношение ишемический/геморрагический инсульт у больных диабетом, по данным крупного эпидемиологического исследования, составило 11 : 1, в то время как в общей популяции – 5 : 1. У пациентов с СД часто развивается лакунарный инсульт, то есть инфаркт головного мозга размером < 15 мм в диаметре. Именно СД и артериальная гипертензия (АГ) – основные факторы риска развития лакунарных инфарктов. Важно отметить, что подобные инфаркты мозга часто протекают клинически бессимптомно (так называемые немые инфаркты). Вместе с тем, повторные лакунарные инсульты могут приводить к выраженным нарушениям когнитивных функций, вплоть до формирования деменции, риск развития которой у пациентов с СД значительно повышен. СД приводит не только к значительному возрастанию риска развития ОНМК, но и сопровождается более тяжелым течением и худшим исходом развившегося инсульта. Так, смертность больных с ОНМК и СД как на госпитальном этапе, так и в отдаленные сроки наблюдения в 2-5 раз выше, чем у пациентов с инсультом без диабета [8]. Подсчитано, что у мужчин 16% смертельных случаев, а у женщин – 33% в результате инсульта обусловлено именно воздействием СД и связанных с ним факторов [10].

У 6-40% пациентов с ОНМК отмечается гипергликемия. Повышение уровня глюкозы в крови у лиц с инсультом может развиваться вследствие различных причин. Так, повышение уровня глюкозы в крови может объясняться так называемой реактивной, транзиторной гипергликемией у лиц без диабета в ответ на выраженный стресс. Гипергликемия может явиться проявлением ранее диагностированного СД либо представлять собой манифестацию диабета у лиц с ранее не выявленным заболеванием. Хотя у лиц с гипергликемией течение инсульта характеризуется значительно повышенной инвалидизацией и смертностью, непосредственная роль в этом гипергликемии остается неясной. Так, в научной литературе рассматриваются две возможности. Гипергликемия может явиться фактором, непосредственно обуславливающим ухудшение течения инсульта и повышение смертности, либо, напротив, представлять собой параметр, лишь отражающий тяжесть течения инсульта, его тип и локализацию и не оказывающий самостоятельного влияния на течение инсульта [3]. Вместе с тем, возможность улучшения течения развившегося инсульта

путем интенсивной коррекции гипергликемии, введения инсулина больным в остром периоде инсульта к настоящему времени не доказана.

Факторы риска развития инсультов у пациентов с СД можно разделить на специфические для данного заболевания (гипергликемия, длительность диабета, наличие микрососудистых осложнений, тип диабета, инсулинорезистентность) и неспецифические (АГ, дислипидемия, курение, наследственная предрасположенность, «повреждающее» значение которых на фоне СД значительно усилено).

На основе результатов крупных интервенционных клинических исследований, проведенных с позиций «доказательной медицины», разработаны подходы к профилактике развития ОНМК у пациентов, страдающих СД, включающие назначение следующих лекарственных препаратов: сахароснижающие, антигипертензивные, гиполипидемические, средства, воздействующие на реологические свойства крови.

Эффективность коррекции гипергликемии как средства предупреждения инсультов до настоящего времени не доказана. Так, в исследовании UKPDS было обнаружено, что снижение показателя гликозилированного гемоглобина на 0,9% было сопряжено с возрастанием риска инсульта на 11%, однако эти различия были статистически недостоверными [7, 11]. Также не удалось показать возможность снижения риска развития инсульта путем коррекции гипергликемии и в завершенных недавно крупных интервенционных исследованиях — ACCORD, ADVANCE, VADT. Вместе с тем, нормализация показателей гликемии остается важнейшим компонентом терапии СД, принимая во внимание многократно доказанную важность поддержания нормогликемии для предупреждения микрососудистых осложнений диабета.

Наиболее эффективным методом снижения риска развития инсульта является назначение адекватной антигипертензивной терапии с целью достижения «целевых» значений артериального давления (АД), которое у больных СД не должно превышать 130/80 мм рт. ст. Показано, что снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. и диастолического на 5 мм рт. ст. у больных СД приводит к уменьшению риска инсульта на 44% [11]. Эффективность антигипертензивной терапии как метода предупреждения ОНМК у больных СД была многократно подтверждена также и в таких крупных исследованиях, как Syst-Eur, Syst-China, SHEP, HOT, HOPE, PROGRESS, ASCOT и др. При этом было показано, что эффективное снижение АД позволяет снизить риск развития инсульта у больных СД до уровня, соответствующего аналогичному риску у лиц, не страдающих диабетом. Для нормализации показателей АД применяются препараты первого ряда — ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы. У пациентов с СД весьма часто возникает необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии, поскольку монотерапия не позволяет достичь целевых значений АД [1].

Назначение гиполипидемических препаратов является, по современным представлениям, обязательным

компонентом лечения больных СД с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсультов. Так, в исследовании HPS назначение симвастатина приводило к снижению риска цереброваскулярных заболеваний на 24%, а в исследовании CARDS прием аторвастатина способствовал уменьшению риска инсульта на 48% в группе пациентов, страдающих СД [5]. В опубликованном метаанализе 14 исследований, в которых изучалась эффективность назначения статинов у 18 686 пациентов с СД, было установлено, что каждый 1 ммоль/л уменьшения уровня липопротеидов низкой плотности приводит к снижению риска инсульта на 21% [6]. Назначение статинов показано абсолютному большинству пациентов с СД в возрасте старше 40 лет, в том числе с целью первичной и вторичной профилактики инсультов.

Важное направление профилактики инсультов у больных СД — назначение лекарственных средств, воздействующих на реологические свойства крови. Наиболее часто используемым с этой целью препаратом является аспирин, который рекомендуется принимать всем пациентам с диабетом старше 40 лет, особенно при наличии еще одного фактора риска кардиоваскулярных заболеваний и при отсутствии противопоказаний к приему препарата. В последние годы часто также используется клопидогрель, который следует назначать лицам, у которых имеются противопоказания к приему аспирина. Такая коррекция обычно отмечающегося у больных диабетом повышения протромботического потенциала крови приводит к существенному уменьшению риска развития первичных и повторных нарушений мозгового кровообращения.

Комплексная многофакторная «агрессивная» терапия больных диабетом, направленная на коррекцию уровня гипергликемии, АД, дислипидемии, реологических нарушений, позволяет проводить эффективную первичную и вторичную профилактику инсультов у таких пациентов, что было убедительно доказано в исследовании Steno-2 [4].

Литература

1. Сіренко Ю.М., Маньковський Б.М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях. — К.: Четверта хвиля, 2004. — 174 с.
2. Bottle A., Millett C., Khunti K., Majeed A. Trends in cardiovascular admissions and procedures for people with and without diabetes in England, 1996-2005 // *Diabetologia*. — 2009. — 52. — P. 74-80.
3. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Patnak P., Gerstein H. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke on nondiabetic and diabetic patients. A systematic overview // *Stroke*. — 2001. — 32. — P. 2426-2432.
4. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. — 2008. — 358. — P. 580-591.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2003. — 361. — P. 2005-2016.
6. Kearney P.M., Blackwell L., Collins R. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis // *Lancet*. — 2008. — 371. — P. 117-125.
7. Kothari V., Stevens R.G., Adler A.I. et al. UKPDS 60: Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine // *Stroke*. — 2002. — 33. — P. 1776-1781.

Полный список литературы, включающий 12 пунктов, находится в редакции.

И.З. Самосюк, Н.И. Самосюк, Е.Н. Чухраева, Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев;
Н.М. Шпильчак, Клинический госпиталь государственной пограничной службы, г. Львов

Медицинская реабилитация постинсультных больных с применением новых физиотерапевтических технологий

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и их наиболее тяжелый вариант – инсульт – являются основной причиной инвалидности в Украине [1, 4, 6, 9, 20].

Ежегодно в стране регистрируется 100-120 тыс. острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), при этом до 40% пациентов с инсультом умирают в течение одного месяца от момента ОНМК, около 40% – становятся зависимыми от окружающих и менее 20% – возвращаются к активной жизнедеятельности [2, 9].

Другими словами, из всех выживших после инсульта только 15-17% лиц остаются трудоспособными, остальные – становятся инвалидами различных групп.

Понятно, что подобная ситуация является неприемлемой и требует адекватных действий, что должно выражаться профилактикой ОНМК, максимально эффективной их терапией в остром периоде с последующей адекватной медицинской и социальной реабилитацией [11].

Несомненно, за последние 15 лет произошли позитивные изменения в профилактике и лечении инсульта.

Патофизиологические концепции гетерогенности инсульта, обоснование нейропротекции и практическое применение тромболизиса в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) дали определенную надежду больным и неврологам, которая оправдалась лишь частично. Традиционные стратегии нейропротекции при инсульте, направленные исключительно на нейроны, так и не смогли показать свою эффективность. Появилась новая «мишень» для нейропротекции – эндотелий сосудов головного мозга. Результаты исследований показывают, что сосуды головного мозга являются чем-то значительно более важным, нежели просто инертными трубками для доставки крови. Церебральный эндотелий представляет мощный источник трофических факторов, которые могут проявлять прямой нейропротекторный эффект. Методики, способные стимулировать выработку трофических факторов эндотелием, могут представлять новый подход в лечении и профилактике инсульта [22]. Своевременное применение тромболизиса (в период терапевтического окна) при ИИ дает хорошие результаты примерно у 30% больных. В остальных случаях он является недостаточно эффективным. При этом тромболитическая реперфузионная терапия острого инсульта на сегодняшний день проводится только у 3-5% пациентов (в крупных

медицинских центрах – до 20%) [25]. Следовательно, требуется дальнейший поиск эффективных лекарств и методов лечения ОНМК:

- сочетание тромболизиса с ультразвуковым воздействием на зону тромбоэмболии;
- механическое внутриартериальное разрушение тромба;
- дозированная гипотермия;
- транскраниальные методики лазеро- и магнитолазеротерапии отдельно или в сочетании с тромболизисом, нейропротекторной терапией и др.;
- парасимпатическая стимуляция через соответствующие периферические (*n. vagus, g. spheno-palatinum*) или центральные структуры (ствол мозга и др.) [12, 18, 19].

Несомненно, перспективным при ОНМК является сочетанное применение патогенетически обоснованных методов физио- и фармакотерапии, которые могут усиливать лечебный эффект друг друга (терапевтический синергизм), так как все процессы в организме являются физико-химическими.

Все пациенты независимо от лечебных мероприятий в остром периоде инсульта нуждаются в адекватных реабилитационных мероприятиях, которые зависят от давности развития инсульта, тяжести состояния больного, выраженности неврологической и психосоматической симптоматики [7, 8, 10].

Наиболее востребованной и общепризнанной в реабилитационном процессе постинсультных больных является кинезотерапия (ЛФК). Она направлена на увеличение мышечной силы и объема движений в суставах, улучшение координационных возможностей, снижение и нормализацию повышенного мышечного тонуса, устранение патологических содружественных движений, повышение способности к произвольному и дозированному напряжению и расслаблению мышц, тренировку функции равновесия, обучение важнейшим двигательным навыкам (стоянию, ходьбе, бытовому самообслуживанию) [5, 21].

Например, более интенсивное использование пораженной конечности для выполнения обычных повседневных задач в домашних условиях (ограничительно индуцированная двигательная терапия) может способствовать структурному и функциональному ремоделированию головного мозга [14, 23]. Набирают обороты принципы очень ранней реабилитации.

Более активно и обоснованно в медицинскую реабилитацию (МР) продолжают внедряться методы

физиотерапии (ФТ), включающие различные варианты электротерапии, высокоинтенсивную магнитоимпульсию, лазеротерапию и др.

Важной предпосылкой для включения физических факторов (ФФ) в лечение ОНМК и МР постинсультных больных является то, что они активно влияют на функциональное состояние эндотелия сосудов мозга, изменяя потенциал эндотелиоцитов. Эндотелий сосудов мозга служит мощным источником трофических факторов, которые проявляют прямой нейропротекторный эффект [22].

Ранее представлялось, что в ФТ имеет место неспецифичность действия, то есть любой фактор обладает общим стимулирующим действием (своеобразная райцтерапия), потому нет смысла в разнообразных вариантах ФТ. Однако оказалось, что неспецифичность действия ФФ объясняется энергетической дозой их применения; высокоэнергетическое, мощное, стрессовое воздействие маскирует специфичность проявления большинства из них [18, 19]. Низкоэнергетические дозы ФФ могут проявлять себя специфическими эффектами, избирательным влиянием на определенные структуры клеток, тканей или организма в целом. Например, слабые магнитные поля (МП) обладают антиоксидантным действием, влияют на реологию и РН крови, стабилизируют потенциал мембраны нейронов и др. [16, 24].

Специфичность действия электромагнитных полей (ЭМП) существенно зависит от спектра излучения, так как определенная длина волны поглощается конкретным биологическим субстратом. Например, низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) в ультрафиолетовом диапазоне поглощается преимущественно белковым субстратом (аминокислотами), а специфическими акцепторами лазерного излучения красного диапазона ($\lambda = 683,2$ нм) являются фермент каталаза и супероксиддисмутазы. Также известно, что НИЛИ в диапазоне длин волн 0,85-1,3 мкм поглощается преимущественно кислородом, водой, биологическими структурами (в первую очередь, мембранами клеток) по резонансному механизму. Этот механизм чрезвычайно важен в ФТ, поскольку использование определенных частот ФФ, совпадающих с внутренними колебательными процессами, позволяет существенно снижать мощность таких ФФ с получением более убедительных терапевтических результатов [16, 19]. Возможно, механизмы действия природных ФФ объяснимы положениями так называемой эйнштейновской медицины, которая рассматривает человеческий организм как множество взаимодействующих энергетических полей. Как известно, Эйнштейн показал, что энергия и вещество являются двуединым проявлением одной и той же универсальной субстанции. Она представляет собой первичную энергию, из которой состоит все живое на Земле.

Хорошо вписывается в эйнштейновские концепции медицины использование ЭМП различного диапазона в лечебных целях. Известно, что современная теория света – корпускулярно-волновая, то есть свет (ЭМП) содержит в себе и материю, и энергию. Перспективность и очевидность применения ЭМП (включая видимый диапазон-свет) в медицинской практике безусловна,

особенно в тех случаях, когда требуется энергетическое восполнение различных структур организма (потенциала мембран клеток, молекулярных диполей, электромагнитного каркаса других структур и др.).

Таким образом, на сегодняшний день имеются все теоретические предпосылки и практические наработки по использованию многих ФФ в ФТ и МР, в том числе у постинсультных больных.

Мы разработали методику частотно-модулированной магнитолазерной терапии (ЧМ МЛТ) [3, 17] при ИИ в остром периоде, которая предусматривает транскраниальное воздействие на ишемический очаг (МП – до 30 мТл, ЛИ – до 50 мВт, $\lambda = 0,78$ мкм, частота модуляции – 37,5 Гц, частота блокировки кальциевых каналов, Ca^{2+}); на проекцию бифуркации сонной артерии на стороне очага (ЛИ – до 40 мВт, $\lambda = 0,67$ мкм, МП – до 30 мТл, частота модуляции – 37,5 Гц) – воздействие на зону обеспечивает магнитолазерное облучение крови (*glomus caroticus*) и стимуляцию *n. vagus*; на область глазного яблока через закрытое веко на стороне очага (ЛИ – до 40 мВт, $\lambda = 0,67$ мкм, МП – до 30 мТл, частотная модуляция 10 Гц – резонансная частота для влияния на микроциркуляторное русло и калиевые каналы) – воздействие на эту зону обеспечивает стимуляцию сосудов глазного дна (бассейн средней мозговой артерии) и зрительного нерва; на шейно-воротниковую зону (проекция сегментов $\text{C}_8\text{-Th}_3$) (МП – до 30 мТл, ЛИ – до 50 мВт, $\lambda = 0,78$ мкм, частота модуляции – 10 Гц) – воздействие на эту зону (сегментарный вегетативный центр симпатического обеспечения всех структур головного мозга) способствует нормализации энергометаболических процессов в головном мозге.

Дополнительно в курсовое лечение ЧМ МЛТ включались проекционные зоны печени, почек и надпочечных желез, парацентральной дольки и сосудисто-нервного пучка в подколенной ямке. Энергетическая доза воздействия на зону – терапевтическая (2-3 Дж/см²). В одном сеансе использовалось не более 6 зон. Первые трое суток лечение проводилось дважды, утром и вечером. Последующие сеансы – один раз в день, всего на курс лечения до 20 процедур. ЧМ МЛТ сопровождалась приемом поливитаминного комплекса и необходимого медикаментозного лечения, тромболизис не проводился. На рисунке 1 представлены зоны воздействия для проведения ЧМ МЛТ в остром периоде ИИ.

Применение ЧМ МЛТ начиналось в максимально ранние сроки ($n = 121$) после поступления больного в клинику и верификации ИИ (компьютерная томография [КТ] и/или магнитно-резонансная томография [МРТ]). Контрольную группу составили больные ИИ ($n = 30$), получавшие медикаментозное лечение без ЧМ МЛТ. Доказано, что ЧМ МЛТ вместе с лекарственной терапией способствует нормализации гемореологических показателей крови и тонуса вегетативной нервной системы, снижает ангиоспазм магистральных сосудов шеи и головы.

На уровне самого очага прослеживалось значительное противоотечное и нейропротекторное действие, что проявлялось обратным развитием гиподенсивных очагов или отсутствием очаговых проявлений на КТ

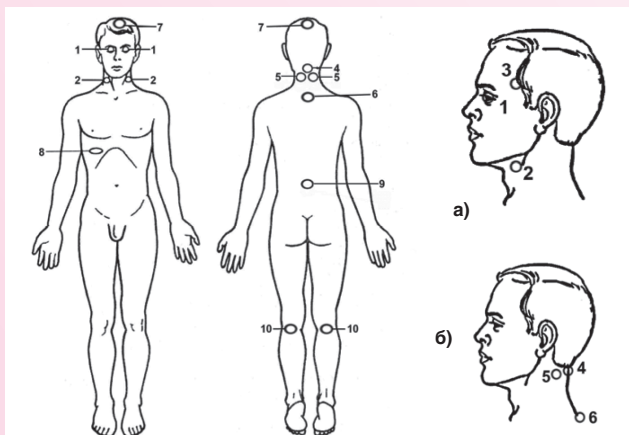


Рис. 1. Зоны воздействия для ЧМ МЛТ ИИ в остром периоде:
а) основные зоны при инсульте в каротидном бассейне;
б) основные зоны при инсульте в вертебробазилярном бассейне.
 1 – зона для трансорбитального воздействия на сосуды глазного дна (бассейн средней мозговой артерии) и зрительный анализатор; 2 – проекция бифуркации сонной артерии, каротидного синуса и *p. vagus*; 3 – проекция очага (зависит от пораженного сосудистого бассейна); 4 – зона большого затылочного отверстия и проекция ствола головного мозга; 5 – проекция позвоночной артерии; 6 – проекция сегментов C_6 - Th_3 спинного мозга; 7 – проекция парацентральной дольки, сагиттального синуса, вены Тролляра и зона эмбриологической закладки эпифиза; 8 – проекция печени; 9 – проекция сегментарной иннервации почек и надпочечников ($ThX-L1$); 10 – проекция сосудисто-нервного пучка в подколенной ямке.

или МРТ у 46,3% больных при четких клинических проявлениях ИИ. Эти факты свидетельствуют о возможно ранней ревакуляризации ишемического очага при начале комплексного лечения в период терапевтического окна (до 6 часов), хотя позитивные результаты такого комплекса прослеживались при начале терапии и в более поздние сроки.

На основании результатов, полученных непосредственно в основной группе больных, 69,4% пациентов закончили лечение с минимальным и легким неврологическим дефицитом, в контрольной группе эта цифра составила 33,3%.

При катamnестическом наблюдении в условиях продолжения реабилитационных мероприятий достигнутые результаты сохранились на протяжении года (сроки катamnеза).

Совокупность полученных результатов является основанием для использования ЧМ МЛТ в комплексном лечении больных с ИИ в условиях неврологических или специализированных нейрососудистых отделений.

В.В. Скупченко, Т.Г. Маховская [15] использовали внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК) у 289 больных с различными вариантами ишемической болезни мозга, в том числе у 52 пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периодах. Авторы отмечали существенное влияние лазеротерапии на регресс очаговой неврологической симптоматики в остром периоде ИИ сравнительно с аналогичной контрольной группой. В.Д. Попов [13] применял ВЛОК у больных (350 человек) с тяжелым течением ИИ в остром периоде. Автор отметил повышение выживаемости на 21% по сравнению с контрольной группой.

Внутривенное облучение крови гелий-неоновым лазером более эффективно у больных с симпатическим паттерном и менее целесообразно у пациентов

с нейродинамическим дисбалансом в виде парасимпатикотонии на всех стадиях развития ЦВЗ. Клиническая эффективность надартериальной (в синокаротидной зоне) инфракрасной лазеротерапии (ИК ЛТ) при одностороннем окклюзирующем поражении сонных артерий на этапе ранней реабилитации больных после церебрального инсульта проявляется преимущественным регрессом церебростенических когнитивных и психоэмоциональных нарушений. Надартериальная ИК ЛТ малоэффективна при двустороннем поражении с истощенным церебральным гемодинамическим резервом [8, 21]. В специфических локальных (повышение антитромбогенной активности сосудистой стенки) и системных эффектах (снижение агрегации тромбоцитов, активация антитромбина III, фибринолиза) надартериальной ИК ЛТ проявляется ее лечебно-профилактическое значение при ишемических поражениях мозга на фоне церебрального атеросклероза и артериальной гипертензии. Метод сопровождается обратным развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, повышением сосудистой резистентности, восстановлением функции гемостазкомпетентных клеток, что обосновывает его применение на этапе ранней реабилитации больных с ЦВЗ [8].

W.R. Schabitz [25] на Научно-практической конференции «Современные аспекты практической неврологии» (9-11 сентября 2009 г., Ялта) в докладе отметил, что в Германии в остром периоде инсульта применяется транскраниальная лазерная терапия и парасимпатическая стимуляция. Механизм лазерного воздействия на головной мозг в остром периоде инсульта, подчеркивал докладчик, заключается в стимуляции митохондриальной цитохром-С-оксидазы. Узконаправленный когерентный луч света с длиной волны 808 нм способен проникнуть через кожу, кость, твердую оболочку и достигнуть головного мозга. Его воздействие приводит к улучшению энергетического метаболизма в клетках, подавлению апоптоза, активации нейрорегенераторных механизмов.

Эффективность использования лазера в остром периоде инсульта изучалась в исследовании NEST-2 (J.F. Zivin et al., 2009).

В группе больных, у которых применили лазерную транскраниальную терапию, 36,6% человек были оценены по шкале Rankin от 0 до 2 баллов (хороший исход). В группе контроля хорошие результаты были отмечены у 30,9% пациентов ($p = 0,094$). Авторы сделали вывод, что лазерная транскраниальная терапия является безопасной, хорошо переносится, но ее эффективность невысока. В настоящее время продолжают исследования эффективности этого метода лечения.

В основе следующего метода ФТ лежит воздействие на крылонебный ганглий. Как известно, этот ганглий является источником парасимпатической иннервации бассейна передней мозговой артерии. Его стимуляция с помощью специального устройства, имплантируемого малоинвазивным способом, вызывает дилатацию сосудов головного мозга. В исследовании на крысах было показано значительное уменьшение размера инфаркта в бассейне средней мозговой артерии при стимуляции крылонебного узла по сравнению с контрольной группой животных. Стимуляция начиналась в первые

24 часа после развития инсульта. При оценке результатов лечения по специальной шкале mNSS (modified neurological severity score) было отмечено значительное уменьшение неврологического дефицита по сравнению с контрольной группой крыс. Наилучших результатов терапии удалось достичь при длительности стимуляции в течение 3-6 часов в день (Henninger, Fisher, 2007).

В пилотном клиническом исследовании ImPAST-1, проведенном в 11 центрах Германии, Венгрии, Индии и Израиля с участием 98 больных в остром периоде инсульта, изучали безопасность и эффективность электрической стимуляции крылонебного узла, которая проводилась в течение 3-4 часов в день на протяжении 5-7 дней. Результаты по шкале Rankin были достоверно выше в группе пациентов, которым проводилась стимуляция, по сравнению с контрольной группой. Таким образом, парасимпатическая стимуляция в остром периоде инсульта улучшает церебральный кровоток, является эффективным и безопасным методом лечения. Необходимо дальнейшее изучение возможностей этого метода в лечении инсульта. В Украине методики транскраниальной МЛТ ИИ утверждены Министерством здравоохранения в 2002 г. [17].

Таким образом, литературные данные и наши исследования свидетельствуют о целесообразности включения некоторых физических факторов в комплекс интенсивной терапии инсульта в острый период заболевания. В частности, МЛТ, по нашим наблюдениям, может оказывать значительное нейропротективное действие через механизмы восстановления ионно-электролитических нарушений, уменьшения отека и воспалительных процессов в ишемизированных, но жизнеспособных зонах мозговой ткани (зоны ишемической полутени) с последующей стимуляцией микроциркуляции. Все эти факты свидетельствуют о патогенетической обоснованности применения МЛТ в острейшем периоде инсульта и последующей МР.

Мы также убедились, что МЛТ может эффективно использоваться и в более поздний период ИИ. Для иллюстрации приведем наше клиническое наблюдение.

Больной А.М.К., 1932 г. рождения, история болезни 11786. Поступил на МР 17.09.2007 г. на амбулаторное лечение, которое проводилось на кафедре медицинской реабилитации, физиотерапии и курортологии НМАПО имени П.Л. Шупика.

Клинический диагноз: остаточные явления ОНМК в вертебробазиллярной системе по типу ишемии, ИИ с бульбарными (доминируют глотательные расстройства и дисфония) и умеренными координаторными нарушениями, чувствительной и пирамидной микросимптоматикой. Гипертоническая болезнь III ст., общий атеросклероз.

В связи с невозможностью глотания наложена гастростома. Заболевание развилось остро 30.01.2006 г. в период, когда пациент находился в США у родственников. Во время церковной службы пациент внезапно потерял сознание, появились пенные выделения изо рта, был срочно госпитализирован в госпиталь Святой Анны (Westerville, штат Огайо). Сроки госпитализации – с 30.01 по 10.02.2006 г.

Точная клиническая картина в момент поступления в госпиталь не описана. Отмечено, что больной в сознании, артериальное давление 100/70 мм рт. ст., не может глотать, голос гнусавый, жалуется на интенсивную головную боль, затуманенное (нечеткое) зрение. Первоначально было подозрение на транзиторную ишемическую атаку.

Из анамнеза известно, что у больного на протяжении последних трех лет (с 2003 г.) наблюдались эпизоды кратковременной потери сознания, особенно после физической нагрузки (1,5-2 часовой) или пребывания в местах скопления людей. Подобные приступы случались 4-5 раз в год, проходили быстро. За медицинской помощью не обращался, хотя знал, что у него повышенное артериальное давление.

Обследование и лечение в госпитале Святой Анны: КТ головного мозга 30.01.2006 г.: геморрагии не выявлено. МРТ головного мозга без и с контрастом 31.01.2006 г.: режим DWI; очаг пониженной диффузии в области нижней правой ножки мозжечка. В режиме FLAR и T2 в вышеуказанной зоне визуализируется нечеткое изменение (повышение) сигнала, что указывает на зону острой ишемии. Других очагов острой или подострой ишемии головного мозга в режиме DWI не выявлено. Смещения срединных структур, масс-эффекта не выявлено. Желудочковая система, цистерны не изменены (в сравнении с КТ). Интракраниальная геморрагия не выявлена. После введения контрастного вещества аномального повышения сигнала не наблюдалось. Нарушений тока контрастного вещества по крупным интракраниальным сосудам не выявлено. Утолщение слизистой оболочки в пределах этмоидальных синусов. Единичные очаговые гиперинтенсивные сигналы расположены билатерально и перивентрикулярно, выявляются в режимах FLAIR и T2, вероятно, свидетельствуют о хронической ишемической болезни мелкокалиберных сосудов головного мозга.

Заключение: признаки острой ишемии в области правой нижней ножки мозжечка.

Магнитно-резонансная ангиография сосудов головного мозга 31.01.2006 г.: признаков значимого стеноза или окклюзии визуализируемых на уровне шеи участков сонных и позвоночных артерий не выявлено. Гипоплазия левой позвоночной артерии – вариант нормы. Дуга аорты расширена («бычья»). Визуализация интракраниальной порции сосудов несколько затруднена в связи с артефактами (движения пациента при обследовании). Признаков окклюзии, фокального стенозирования, аневризматического расширения интракраниальной артериальной системы не выявлено. Гипоплазия левой позвоночной артерии. Гипоплазия задних соединительных артерий.

Общее состояние больного оставалось удовлетворительным, однако он не мог самостоятельно глотать. Отмечалось обильное слюнотечение, больной закашливался, голос также оставался измененным. Первоначально был установлен назогастральный зонд для кормления, однако функция глотания не восстанавливалась. На пятые сутки пребывания в госпитале была наложена гастростома (04.02.2006) для кормления.

10.02.2006 г. больной был выписан для проведения амбулаторной МР, которая включала:

- специальные упражнения для органов ротовой полости, особенно языка, губ, мимических мышц;
- дыхательные упражнения с определенными логопедическими приемами;
- специальные упражнения, имитирующие глотание.

Все упражнения выполнялись 3 раза в день по 5 повторений, первоначально с инструктором, после – самостоятельно. Также проводилась электростимуляция мышц глотки (примерно 20 процедур).

Медикаментозное лечение включало циталопрам 10 мг/сут; фолиевая кислота с витаминами В₆ и В₁₂ 1 таблетка в сутки; лоратадин 10 мг/сут; амлодипин 2,5 мг/сут; валсартан и гидрохлортиазид 160/25 мг/сут.

В целом, реабилитационный процесс в Огайо продолжался 4 месяца, однако глотательная функция не улучшалась. Пациент по-прежнему не мог глотать слюну, не улучшались голосовые функции.

28.03.2006 г. был проведен эндоскопический осмотр пищевода – анатомических изменений выявлено не было.

17.04.2006 г.: жалобы на нарушение речи и глотания – пациент питается посредством гастростомы, не способен глотать слюну. Эзофагеальная дилатация проводилась во время предыдущего GI 28.03.2006 г. – с тех пор нет изменений в статусе. Нет указаний на анатомическое сужение. Ранее MBS (modified barium swallow) указывал на проксимальное эзофагеальное сужение (стриктуру). У пациента отсутствовал глотательный рефлекс, отмечался паралич истинных голосовых связок (true vocal fold – TVF).

Трансоральная видеоларингостробоскопия показала (17.04.2006):

- паралич правой TVF в медиальном положении (неблагоприятно для фонации);
- задержка слюны в глотке со значительным ее скоплением в правом грушевидном кармане;
- выраженный велофарингеальный чувствительный и двигательный дефицит. Отсутствие чувствительности при пальпации небного язычка (*velar rim*).

Заключение: паралич правой TVF; дисфагия вследствие снижения глотательного рефлекса (thereby not facilitating esophageal dilatation). Рекомендовано проведение FEES (оптоволоконная эндоскопическая оценка глотания) для исследования надглоточного (*supraglottic*) глотательного механизма.

Эндоскопическое обследование FEES 03.05.2006 г. (Огайо): проводилось для дальнейшего уточнения механизмов выраженной дисфагии. С начала развития инсульта (30.01.2006) пациент питается неперорально. Было проведено около 20 сеансов прямой электростимуляции и стимуляции наружных ларингеальных мышц. Результат – незначительное улучшение ларингеальной элевации, не изменившее тяжесть глотательных расстройств.

Результаты исследования: сохраняющаяся недостаточность надгортанника (of epiglottic inversion) при повторных попытках глотания. Вероятно, это связано с недостаточной ларингеальной элевацией

при глотательных движениях и с отсутствием глотательного рефлекса (gag reflex). Пациент постоянно поперхивается слюной.

9.05.2006 г. больной вернулся в Украину, самостоятельно глотать не мог, питался через гастростому (рис. 2). Находился под наблюдением врача-невропатолога (Львов).

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) 16.05.2006 г. (Львов): очаг патологической активности слева в височно-теменной области сосудисто-ишемического генеза с заинтересованностью срединных структур головного мозга. Зон ирритации не выявлено. Реакция активации коры головного мозга снижена как признак дисфункции стволовых структур головного мозга.

Была назначена медикаментозная терапия, проводившаяся курсами и включавшая такие препараты:

- церебрум-композитум 2,2 мл внутримышечно через день № 10;
- коэнзим-композитум 2,2 мл внутримышечно через день № 10;
- кавинтон 5 мг 1 таблетка 2 раза в день после еды утром и вечером;
- АТФ 1% 1 мл внутримышечно № 10;
- прозерин 0,05% – по 0,5 мл по схеме;
- витамин В₁₂ – 200 γ внутримышечно № 10 через день;
- убихинон-композитум 2 раза в неделю № 8;
- магне-В₆ 1 таблетка 1 раз в 21.00 10 дней;
- персен 1 таблетка 1-2 раза в день после еды 14 дней;
- энап-Н 2,5 мг утром; 5 мг вечером;
- эглонил 200 мг 1/4 таблетки утром;
- лимфомиозот по 15 капель 3 раза в день за 30 минут до еды;
- мукоза композитум 2,2 мл внутримышечно 3 раза в неделю, суммарно 8 инъекций;
- клопидогрель 1 таблетка 1 раз в день;
- лецитин 1 капсула (таблетка) 1 раз – 3 месяца;
- витамин В₆ 5% – 1 мл внутримышечно № 20.

Различные комбинации указанных препаратов больной принимал практически постоянно. Проводилась также акупунктура – 2 курса по 12-15 сеансов, методика тонизирующая. Дома пациент выполнял специальные упражнения для органов ротовой полости, дыхательной гимнастикой и др., которым обучился в Огайо. Однако глотательная функция не восстанавливалась.

Рентгеноскопия органов грудной клетки и желудочно-кишечного тракта 17.08.2006 г. (Львов): грудная клетка без костных аномалий. Легкие – в пределах возрастной нормы. Аортальное сердце за счет левого желудочка и аорты. Акт глотания нарушен, затекание бария в грушевидные карманы (больше справа). Продвижение контраста по пищеводу преимущественно пассивное, спастические явления в пищеводе, стриктур не выявлено. Желудок – умеренные явления хронического гастрита.

Эндоскопическое обследование в Львовском областном клиническом диагностическом центре (22.08.2006): устье пищевода в зоне глоточного кольца сомкнуто. При неинтенсивном надавливании аппарат диаметром 0,8 см без затруднений проходит в пищевод. Диаметр

пищевода обычный. Кардиальный жом не смыкается. Просвет желудка деформирован за счет подтягивания к гастростоме. Препилорически и на привратнике единичные точечные эрозии. Луковица двенадцатиперстной кишки бледно-розовая.

ЭЭГ 12.09.2006 г. (Львов): очаг патологической активности сохраняется слева в височно-теменной области, сосудисто-спазматического генеза, без заинтересованности срединных структур головного мозга. Зон ирритации коры головного мозга не выявлено. Реакция активации коры головного мозга полностью сохранена. ЭЭГ по сравнению с предыдущим обследованием 16.05.2006 г. с положительной динамикой.

17.09.2006 г. больной осмотрен на кафедре медицинской реабилитации, физиотерапии и курортологии НМАПО имени П.Л. Шупика. Установлен указанный выше клинический диагноз. Был назначен и проведен курс МР, который включал:

- специальные упражнения лечебной ЛФК, которыми пациент овладел ранее;
- вакуумный, ручной и вибромассаж шейно-воротниковой зоны и мышц спины;
- точечный массаж аурикулярных зон;
- МЛТ по вышеописанной авторской методике (И.З. Самосюк и соавт., 2002).

Основные зоны воздействия были следующими:

- проекция ствола головного мозга (зона большого затылочного отверстия) – воздействие ЛИ инфракрасного диапазона и МП; параметры: ЛИ – до 100 мВт, $\lambda = 0,78$ мкм, МП – до 30 мТл, частотная модуляция ЛИ и МП – 10 Гц;
- проекция позвоночной артерии; параметры: ЛИ красного диапазона – до 50 мВт, $\lambda = 0,67$ мкм, МП – до 30 мТл, частотная модуляция ЛИ и МП – 37,5 Гц;
- шейно-воротниковая зона (проекция сегментов C_8 - Th_3): МП – до 30 мТл, ЛИ – до 50 мВт, $\lambda = 0,78$ мкм, частота модуляции – 10 Гц.

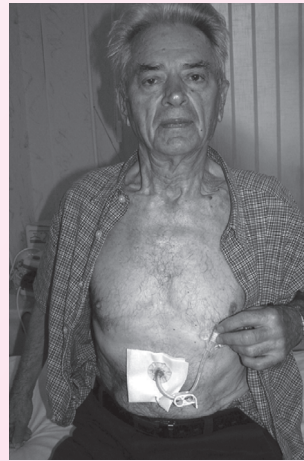


Рис. 2. Гастростома у пациента А.

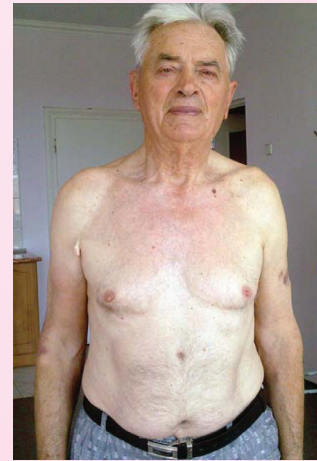


Рис. 3. Закрыта гастростома у пациента А.

Дополнительно в курсовое лечение МЛТ включались проекционные зоны печени, почек и надпочечных желез, а также сосудисто-нервный пучок в подколенной ямке. Энергетическая доза воздействия на зону была терапевтической, в среднем составляла 2-3 Дж/см². В одном сеансе использовалось не более 6 зон, а суммарное время процедуры не превышало 30 минут. Курс лечения – до 15-20 процедур, которые проводились ежедневно кроме выходных.

Процедуры МЛТ сопровождалась приемом поливитаминного комплекса для предупреждения возможного обострения. Также проводилась базисная медикаментозная (гипотензивная) терапия.

После курса комплексной реабилитации на протяжении двух недель с включением МЛТ больной вернулся во Львов. Во время глотания закашливание и поперхивание не отмечалось. Была проведена R-скопия с барием. Прохождение бария по пищеводу было активным, хотя несколько замедленным. 08.10.2006 г. гастростома была закрыта и через 9 дней зажила (рис. 3). На последней консультации в январе 2010 г.

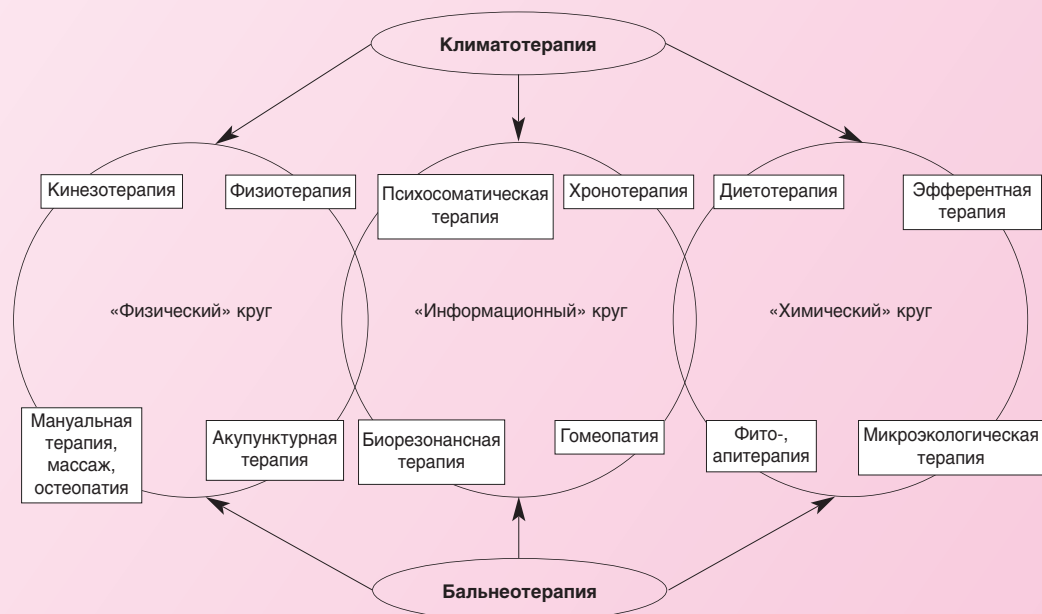


Рис. 4. Пять уровней (кругов) стимуляции саногенетических процессов (реституции, регенерации, компенсации, иммунитета, микроциркуляции)

пациент отметил, что чувствует себя удовлетворительно, принимает поддерживающие курсы МЛТ во Львове 2 раза в год (врач Н.М. Шпильчак).

В заключение отметим, что медицинская реабилитация постинсультных больных и ее составляющие должны включать необходимые компоненты для стимуляции саногенетических процессов (рис. 4). Медикаментозная терапия в этих случаях является не основной, а только поддерживающей и не может заменить всю реабилитационную систему: последовательность, преемственность, этапность, комплектность и др. Несомненно, для проведения адекватных реабилитационных мероприятий должны быть подготовлены необходимые кадры и созданы необходимые технические условия.

Литература

1. Віничук С.М. Нейропротекція в гострий період мозкового інсульту: аналіз причин неефективності нейропротекторів при клінічних випробуваннях // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 3 (65). – Ч. V, VI. – С. 1-7.
2. Волошин П., Яворская В., Фломин Ю., Дьолог Н., Гребенюк А., Гаврюшин А., Гетманенко А. Современная организация инсультной помощи: образовательные программы, активная тактика в остром периоде и полноценная реабилитация // Ліки України. – 2005. – № 5. – С. 52-57; № 6. – С. 56-67; № 7-8. – С. 55-60.
3. Використання частотно-модульованої магнітолазерної терапії в комплексному лікуванні ішемічного інсульту в гострому періоді (методичні рекомендації) / Укладачі: І.З. Самосюк, Ю.І. Головченко, М.Є. Поліщук, І.С. Зозуля, Н.І. Самосюк. – К., 2002. – 21 с.
4. Горбась І.М. Фактори ризику мозкового інсульту: поширеність, динаміка, контроль // Здоров'я України. – 2009. – № 22 (227). – С. 14-15.
5. Епифанов В.А. Реабилитация больных, перенесших инсульт. – М.: Медпресс-информ, 2006. – 256 с.
6. Зозуля І.С., Мошенська О.П. Гострий період ішемічного інсульту: сучасний погляд на проблему // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 4 (72). – Ч. VII, VIII. – С. 67-73.
7. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шапаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. – М.: Медпресс-информ, 2008. – 560 с.
8. Кочетков А.В., Горбунов Е.Ф., Миненков А.А. и др. Оптимизация программы ранней реабилитации больных церебральным инсультом: применение методик магнито- и лазеротерапии // Вопр. курорт. и физиотер. и ЛФК. – 2000. – № 3 – С. 17-21.
9. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні у 2007 році // Судинні Захворювання головного мозку. – 2008. – № 2 – С. 3-7.
10. Мищенко Т.С. XVII Европейская конференция по проблеме инсульта: основные моменты и практические выводы (13-16 мая 2008, Франция, Ницца). Комментарии // Здоров'я України. – 2008. – № 10 (191) – С. 8-9.
11. Московко С.П. PRoFESS: итоги и уроки // Здоров'я України. – 2009. – № 10 (191). – С. 13-14.
12. Основы ранней реабилитации больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения / Под ред. В.И. Скворцовой. – М.: Миттера, 2006. – 101 с.
13. Попов В.Д. Современные аспекты квантовой терапии в клинической медицине. – К., 1996. – 133 с.
14. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (рекомендации Исполнительного комитета Европейской организации по проблемам инсульта (ESO) и Авторского комитета ESO, 2008 г.) // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 254. – С. 27-69.
15. Скупченко В.В., Маховская Т.Г. Использование внутрисосудистой лазеротерапии при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Ж. неврол. и психиатр. – 1999. – № 4. – С. 37-42.
16. Скупченко В.А. Фотонейродинамический механизм лазерной терапии / Кн.: Низкоинтенсивная лазерная терапия. – М., 2000. – С. 115-140.
17. Самосюк Н.І., Самосюк І.З., Чухраєв М.В., Чухраєва О.М. Спосіб лікування ішемічного інсульту – деклараційний патент на винахід // Бюл. №1, 15.01.2003.
18. Улащик В.С. Физиотерапия в современной медицине, ее достижения и перспективы развития // Вопросы курорт, физиотер. и ЛФК. – 2003. – № 1. – С. 9-18.
19. Физические методы в лечении и медицинской реабилитации больных и инвалидов / Под ред. И.З. Самосюка. – К.: Здоров'я, 2004. – 624 с.
20. Фломин Ю.В. Достижения инсультологии в 2007 году: успехи и разочарования // Нейрон-ревью: Журнал клинических нейронаук. – 2008. – № 1. – С. 2-32.
21. Хостикоева З.С. Физические факторы в реабилитации больных после инсульта // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2006. – № 4. – С. 43-54.
22. Eng H.Lo. Механизмы нейроэндотелиальной передачи сигналов и нейропротекции при инсульте / Доклад на 17th European Stroke Organisation. Nice France, May 13-16.
23. Gauthier L.V. et al. // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 1520-1525.
24. Liboff A.R. Interaction Between Electromagnetic Fields and cells. – New York, 1985. – P. 281.
25. Schabitz W.R. Новые подходы к лечению острого инсульта / Доклад на научно-практической конференции «Современные аспекты практической неврологии» (9-11 сентября 2009 г., Ялта).

**III Всеукраинская конференция
«Сухаревские чтения»
«Ангиология и сосудистая хирургия сегодня»,
посвященная памяти основателя сосудистой хирургии Украины
проф. И.И. Сухарева
(22-23 апреля 2010 года)**

Организаторы: Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова, Ассоциация ангиологов и сосудистых хирургов Украины.

Основные программные направления:

1. **Тромбозы глубоких вен нижних конечностей и таза.** *Обсуждение Национального междисциплинарного консенсуса по тромбозам глубоких вен для окончательного принятия на III Съезде ангиологов и сосудистых хирургов Украины.*
2. **Варикозная болезнь нижних конечностей. Патология – во всех ее проявлениях.** *Обсуждение Национального консенсуса по хроническим заболеваниям вен для окончательного принятия на III Съезде ангиологов и сосудистых хирургов Украины.*
3. **Миниинвазивные вмешательства в хирургии вен. Склеротерапия – «джин выпущен из бутылки». Что делать?**
4. **Нестандартные ситуации в хирургии сосудов.**
5. **Миниинвазивные технологии в лечении аневризм брюшной аорты, окклюзионно-стенозных поражений ветвей аорты.**
6. **Повторные реконструкции при облитерирующих заболеваниях аорты и ее ветвей – «вечная» тематика.**
7. **Вопросы диагностики и консервативного лечения ангиологических больных.**

В рамках конференции планируется проведение мастер-классов.

Работы, представленные для публикации и докладов, будут проходить конкурсный отбор. Лучшие работы будут премированы.

Будет проведено открытое заседание круглого стола с участием ведущих специалистов в области ангионеврологии: *«Место инвазивных методов в профилактике ишемического инсульта. Междисциплинарный подход к проблеме. Ишемический инсульт как проявление атеротромбоза».*

Параллельно в рамках секционных заседаний будут проходить заседания участников «клубов по интересам» в форме панельной дискуссии, при которой возможно прямое общение с ведущими специалистами Украины.

Организатор конференции – ООО «Ворлдсервис групп», г. Киев, ул. Щорса, 32А, оф. 1А,
тел. (044) 209-08-59, 520-27-27, факс (044) 520-27-20, e-mail: seminars@worldservice.com.ua
www.worldservice.com.ua

Материалы на конференцию и заявления на участие принимаются до 15 марта 2010 года.
E-mail: vascdep@mail.ru
www.vasc.com.ua

Информация для фирм-участников, спонсоров: по вопросам участия в конференции обращаться по тел.: (044) 209-08-59, e-mail: igor@worldservice.com.ua

Оргкомитет конференции:
г. Киев, ул. Героев Севастополя, 30
E-mail: vascdep@mail.ru
www.vasc.com.ua

«СУХАРЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ»
«АНГИОЛОГИЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ СЕГОДНЯ»
(22-23 апреля 2010 года)
Киев, Ирпень

Требования, предъявляемые к тезисам:

1. Тезисы должны отражать актуальность, цель, материалы и методы исследования, полученные результаты и заключение — без выделения разделов, таблиц и рисунков.
2. Тезисы должны быть набраны в текстовом редакторе Word for Windows (версия не ранее 6.0), шрифт Times New Roman Cyrillic (размер 12), интервал 1,5, объемом **не более 2 страниц**, от одного автора не более 2-х тезисов (см. образец).
3. Тезисы должны сопровождаться кратким резюме (5-6 строк) на русском и английском языках.
4. Материалы (**предпочтительно!**) подаются прикрепленным файлом к электронной почте: **e-mail: vascdep@mail.ru**
Если Вы хотите выступить с сообщением на конференции, просим Вас к посылаемым материалам приложить следующую информацию:

Название доклада _____
 Ф.И.О. докладчика _____
 Учреждение и адрес _____
 Иллюстрационный материал (слайды, видеофильм) _____
 Контактный телефон/факс/адрес _____

По вопросам публикации материалов и включения доклада в программу следует обращаться по **e-mail: vascdep@mail.ru**
 В связи с крайне сжатыми сроками, сопровождающими издание сборника, тезисы, не отвечающие перечисленным требованиям, редакционным советом **рассматриваться не будут. Редакционным советом рассматриваются материалы, присланные в Организационный комитет конференции не позднее 15 марта 2010 года.**

Требования к оформлению статей:

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции.

Статья должна быть напечатана в 2-х экземплярах через 2 интервала, не более 30 строк на страницу. Размеры полей: верхнее и нижнее — 20 мм, левое — 30 мм, правое — 20 мм.

Изложение материала должно быть лаконичным и не превышать 10 страниц машинописного текста. Представляя рукопись в электронном виде, авторы должны: записать на носитель только конечную версию рукописи; дать файлу понятное название.

Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы:

Титульная страница, Реферат, Вступление, Материал и методы, Результаты исследования, Обсуждение, Литература согласно общепринятым международным правилам. Каждый раздел начинается с новой страницы.

На титульной странице вначале пишут заголовок статьи, фамилии и инициалы авторов, указывают полное название учреждения, из которого вышла работа, а также название отделения, кафедры или лаборатории, затем город и страна. **Далее обязательно должны быть полностью указаны полный адрес с почтовым индексом для корреспонденции, а также номер телефона, факса, электронная почта. Титульная страница должна иметь подписи всех авторов.**

Реферат должен отражать в сжатой форме материал и методы исследования, содержание работы, выводы. На основании реферата необходимо указать **ключевые слова**. Рекомендуется использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus. Список можно получить через компьютерную сеть НМБ (<http://www.nlm.nih.gov>).

Нумерация источников литературы определяется порядком их цитирования в тексте. В список литературы не включают неопубликованные работы. Не допускаются ссылки на диссертации, тезисы, сборники конференций и авторефераты диссертаций. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы и в тексте статьи даются в строгом соответствии с приставленным списком литературы в квадратных скобках. При этом следует придерживаться сквозной нумерации, начиная с цифры 1.

Названия журналов приводятся в соответствии с сокращениями, принятыми в Index Medicus. Если в числе авторов четыре или менее четырех фамилий, перечисляются все; если пять или более пяти — только первые четыре, далее «и др.» или «et al.». В качестве примеров: Формат для журнальных статей: Козлов В.Л., Акчурин Р.С., Лепилин М.Г. и др. Диагностика дисфункций электрокардиостимулятора. Кардиология. 1997; 37: 8: 44-48. Vega K.J., Pina, Krevsky B. et al. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann. Intern. Med. 1996; 124: 980-983. Формат для книг, монографий: Дубровский В.И. Лечебный массаж. М.: Медицина. 1995; 208. Phillips S.J., Whisnall J.P. Hypertension and stroke. In: Laragh J.H., Brenner B.M., editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press. 1995; 465.

Таблицы должны дополнять, а не дублировать текст. Нумерация таблиц в соответствии с порядком их цитирования в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название. Используемые в таблице сокращения подлежат расшифровке в конце таблицы.

Нумерация страниц в статье начинается с титульной. Номера страниц печатаются в верхнем или нижнем правом углу каждой страницы.