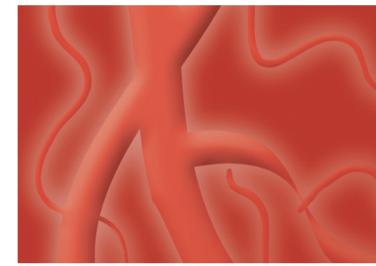


Практична ангіологія[©]



ЗМІСТ

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Практические рекомендации АНА/ASA
по первичной профилактике инсульта 35

Перспективы в диагностике,
терапии и профилактике инсульта
По материалам 8-го Международного конгресса 46

АКТУАЛЬНО

Ацетилсалициловая кислота у пациентов с высоким риском
тромботических осложнений
И.И. Князькова 5

ЛЕКЦІЯ

Метаболічні ефекти бета-блокаторів
О.М. Радченко 48

КОНФЕРЕНЦІЯ

Тринадцятий національний конгрес
кардіологів України
Ю.М. Сіренко, О.Й. Жарінов, О.І. Мітченко та ін. 12

Академия инсульта
Н.Е. Полищук, Т.С. Мищенко, Н.Ю. Бачинская 22

ОГЛЯД

Ожирение: терапевтические подходы к ведению пациентов
А.Н. Беловол, И.И. Князькова 58

ДАЙДЖЕСТ

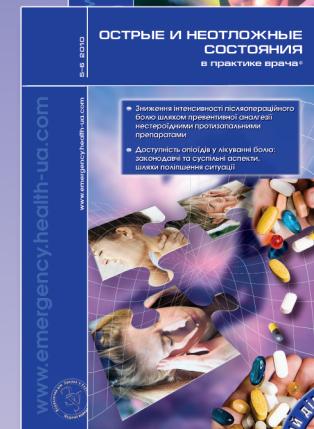
Здоровые клетки сердечной мышцы вырастили
из клеток кожи пациентов 21

Дигоксин сочили опасным для больных
мерцательной аритмии 34

Клетки сердца перепрограммировали
в биоэлектростимуляторы 57

«Острые и неотложные состояния в практике врача»

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



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

Засновник

Ігор Іванченко

Керівник проекту

Тетяна Артюніна

Видавець

**ТОВ «Медичні аспекти
здоров'я людини»**

Генеральний директор
Анастасія Чаплиженко

Медичний директор
Валерій Кідонь

Шеф-редактор
Марія Ареф'єва
arefieva@id-zu.com

Відповідальній секретар
Алла Яворська

Медичні редактори
Марина Малей
Ольга Жигунова

Літературні редактори
Алла Яворська
Анастасія Классен

Дизайн/верстка

Олена Заболотна

Директор з маркетингу і реклами
Галина Солом'яна

Solomyanaya@id-zu.com

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

Алла Калугіна

parubec@id-zu.com

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 10332 від 30.08.2005 р.

Підписано до друку 28.12.2012 р.
Друкарня — ТОВ «Видавничий дім
«Аванпост-Прим».

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3

Передплатний індекс — 94976

Тираж 10 000 прим.

**Редакція може публікувати матеріали,
не поділяючи точки зору авторів.**

**За достовірність фактів, цитат, імен,
географічних назв та інших відомостей несуть
відповідальність автори.**

**Матеріали з позначкою «Р» друкуються
на правах реклами. Позначка «Р»
використовується для публікацій рекламного
характеру, що містять інформацію про медичні
лабораторії, послуги медичних клінік, медичну
апаратуру, та інші, в т ч. лікарські, засоби, які
внесені в перелік заборонених до рекламиування.**

**Матеріали з позначкою «і» містять інформацію
про лікарські засоби та призначенні для
медичних і фармацевтичних працівників.
Правовий режим інформації, що подана
у даному виданні або надана для поширення
на спеціалізованих заходах з медичної
тематики, в першу чергу визначається Законом
України від 04.04.1996 р. № 123/96ВР
«Про лікарські засоби». Відповідальність
за зміст рекламих та інформаційних матеріалів
несуть особи, які подали вказані матеріали
для розміщення у журналі.**

**Передruk матеріалів допускається лише
з дозволу редакції.**

Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Адреса редакції:

**04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35А,
2-й поверх**
Тел./факс: (044) 391-31-40

www.angio.health-ua.com

Редакційна колегія

Беловол Александр Николаевич

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

Денисюк Виталий Иванович

Д.мед.н., професор, заведуючий кафедрою внутрішньої медицини № 3 Винницького
національного медичного університета імені Н.І. Пирогова (г. Винница)

Дзяк Георгий Викторович

Академік НАН України, д.мед.н., професор, ректор Дніпропетровської громадської
медицинської академії (г. Дніпропетровськ)

Долженко Марина Николаевна

Д.мед.н., професор кафедри кардіології і функціональної диагностики Національної
медицинської академії послідипломного обравовання імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Зербино Дмитрий Деонисович

Д.мед.н., академік НАН України і Української екологічної академії наук, директор
інституту клінічної патології Львівського національного медичного університета
імені Данила Галицького (г. Львов)

Кобалава Жанна Давидовна

Д.мед.н., професор кафедри внутрішніх хвороб та клінічної фармакології Российской
университета дружби народов (г. Москва)

Кулик Любомир Владимирович

К.мед.н., руководитель Львівського центру сердечної хірургії (г. Львов)

Маньковский Борис Никитович

Д.мед.н., професор, заведуючий кафедрою диабетології Національної медицинської академії
послідипломного обравовання імені П.Л. Шупика (г. Київ)

Митченко Елена Ивановна

Д.мед.н., професор, руководитель відділу дисліпідемії Національного наукового центра
«Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

Мищенко Тамара Сергеевна

Д.мед.н., професор, руководитель відділу сосудистої патології головного мозга Інститута
неврології, психіатрії та наркології НАН України, головний невролог МЗ України
(г. Харків)

Московко Сергей Петрович

Д.мед.н., заведуючий кафедрою нервних хвороб Винницького національного медичного
университета імені Н.І. Пирогова (г. Винница)

Никульников Павел Иванович

Д.мед.н., заведуючий відділом хірургії сосудів Інститута хірургії та трансплантування
НАН України (г. Київ)

Паньків Владимир Иванович

Д.мед.н., професор, заведуючий відділом профілактики ендокринних хвороб
Українського науково-практического центру ендокринної хірургії та трансплантування
ендокринних органів та тканей МЗ України (г. Київ)

Пархоменко Александр Николаевич

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

Сиренко Юрий Николаевич

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

Тронько Николай Дмитриевич

Член-корреспондент НАН і НАН України, д.мед.н., професор, директор Інститута
ендокринології та обмеження веществ (г. Київ)

Фонякин Андрей Викторович

Д.мед.н., руководитель лабораторії кардіоневрології Науково-дослідницького інститута
неврології РАМН (г. Москва)

Яворська Валентина Алексеевна

Д.мед.н., професор кафедри невропатології та нейрохірургії Харківської медичній
академії послідипломного обравовання (г. Харків)



И.И. Князькова, д.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Ацетилсалициловая кислота у пациентов с высоким риском тромботических осложнений

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) справедливо называют эпидемией XXI века. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], в 2008 г. от ССЗ умерло 17,3 млн людей, что составило 30% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,3 млн человек умерло от ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,2 млн – в результате инсульта. Предполагается, что к 2030 г. около 23,6 млн людей умрут от ССЗ, главным образом от болезней сердца и инсульта, которые, согласно прогнозам, останутся единственными основными причинами смертности. Наблюдается устойчивая тенденция к «омоложению» сердечно-сосудистой смертности. У лиц молодого возраста развитие артериальных тромбозов обусловлено, в первую очередь, нарушением тромбоцитарного гемостаза [2]. Важным условием сохранения нормальной работы сердечно-сосудистой системы является своевременное предупреждение острых кардиологических состояний путем раннего и достоверного определения возможных факторов риска патологических изменений миокарда. В клинической практике для блокирования процессов тромбоцитарной агрегации широко применяют аспирин (ацетилсалициловая кислота, АСК), блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (абциксимаб, эптифибатид, монафрам) и клопидогрел [3]. В данной статье рассмотрены клинические данные по применению АСК у пациентов с высоким риском развития тромботических осложнений.

История применения АСК начинается с древних времен. Ассирийцы и египтяне были хорошо осведомлены об обезболивающем эффекте отвара мирта и листьев ивы при боли в суставах [4]. Со времен Гиппократа, Цельса и Галена известно об использовании коры ивы в качестве жаропонижающего и анальгезирующего средства [5]. В 1838 г. итальянский химик Рафаэль Пирри обнаружил активный ингредиент коры ивы – салициловую кислоту [6]. Однако лишь в 1897 г. Феликс Хоффман, работавший

в фармацевтической компании Bayer, синтезировал ацетилированную форму салициловой кислоты, которая получила название «аспирин» и стала наиболее широко используемым препаратом всех времен [7]. Благодаря исследованиям британского фармаколога Джона Вейна, установившего, что основной механизм его действия связан с ингибиением синтеза простагландинов, с 1971 г. аспирин стали применять для профилактики ССЗ. В 1982 г. за свое открытие Джон Вейн получил Нобелевскую премию в области медицины, а королева Великобритании Елизавета II посвятила его в рыцари.

Последующие клинические и экспериментальные исследования показали, что АСК необратимо ацетилирует гидроксильную группу остатка серина в положении 529 (семенные пузырьки барана) или остатка серина в положении 530 (человеческие тромбоциты) в молекуле циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, вследствие чего блокируется синтез простагландинов G₂ и H₂, являющихся предшественниками мощного вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов – тромбоксана A₂ (рис. 1, 2) [8]. Это первая реакция в серийном преобразовании арахидоновой кислоты в мощный агонист тромбоцитов тромбоксан A₂, которая объясняет эффективность АСК у больных с ИБС и инсультом [9]. Помимо снижения синтеза тромбоксана A₂, прием АСК приводит к уменьшению образования простатаклина – вещества с вазодилатирующими и дезагрегационными свойствами [10]. Нарушение секреции простатаклина в результате действия АСК весьма нежелательно. Однако в отличие от безъядерных тромбоцитов эндотелиальные клетки способны синтезировать функционально активную молекулу ЦОГ-1 и делают это постоянно даже на фоне действия АСК. Для полного восстановления активности ЦОГ-1 в эндотелии требуется 3-6 ч [11].

Следует подчеркнуть, что АСК ингибирует действие ЦОГ-1 в тромбоцитах при их прохождении через печень. Здесь же АСК почти полностью инактивируется,

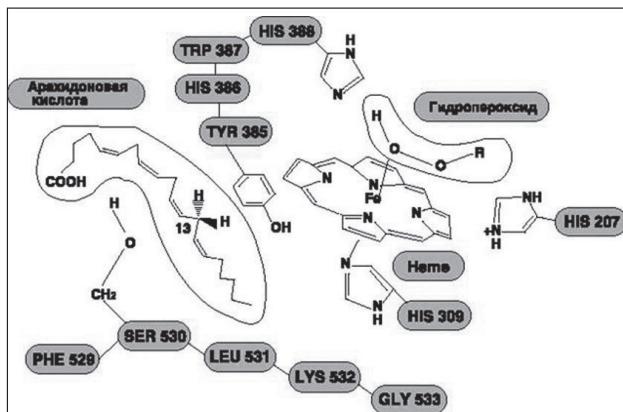


Рис.1 Молекулярный механизм ингибиции циклооксигеназы ацетилсалicyловой кислотой.
Ацетилирование остатка серина в положении 530 в молекуле циклооксигеназы в человеческих тромбоцитах приводит к ингибиции взаимодействия между этим ферментом и его субстратом арахидоновой кислотой (по Shimkawa и Smith , 1992).

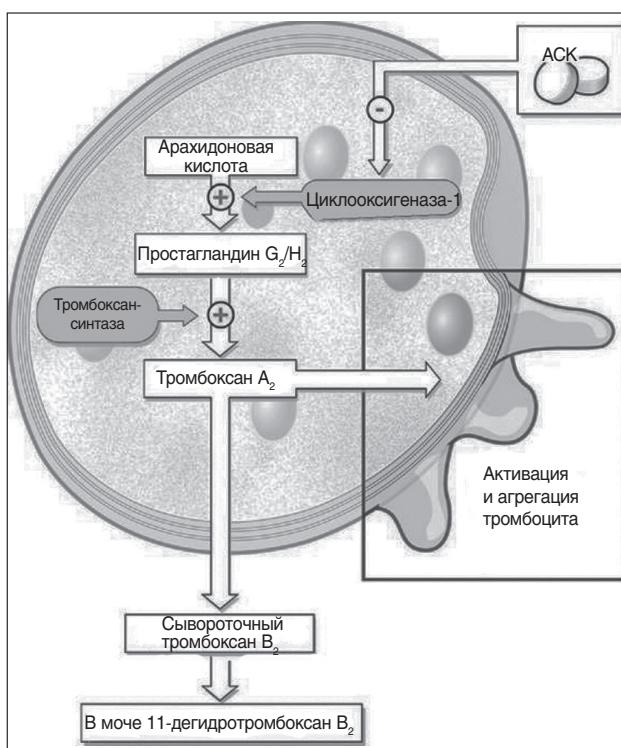


Рис. 2. Пути ингибиции тромбоксана A_2 тромбоцитов под действием низких доз АСК. Адаптировано Rob Flewell

поэтому лишь следовые ее количества попадают в системный кровоток. АСК применяется в качестве антиагреганта в невысоких дозах, а ее распределение по всему организму при этом весьма ограничено. Период полувыведения АСК составляет всего 15-20 мин, что сокращает длительность ее контакта с организмом [12]. Риск снижения продукции простациклина в эндотелии под влиянием аспирина минимален, особенно при использовании его в низких дозах.

АСК характеризуется многообразием эффектов, и это существенно отличает данный препарат от других антиагрегантных средств. Отмечено, что анти тромботический эффект АСК включает воздействие

на формирование фибриногена и процесс фибринолиза. АСК ацетилирует остатки лизина в молекуле фибриногена и таким образом препятствует их окислению. Измененный фибриноген не может превратиться в фибрин и вызвать образование тромба [13]. Кроме того, ацетилирование остатков лизина, которые в норме стабилизируют сеть из элементов фибринина, способствует растворению тромба [14]. При этом АСК вызывает образование более толстых нитей фибринина и сетей с более крупными порами. У больных ССЗ, для которых характерно наличие плотных фибриновых сгустков, это дает дополнительный положительный эффект. Кроме того, увеличение пор облегчает доступ к фибриновым нитям активаторов плазминогена, вызывающих их растворение [14]. АСК подавляет образование тромбина, который катализирует превращение фибриногена в фибрин [15]. Показано, что высокие дозы аспирина могут оказывать как угнетающее, так и стимулирующее влияние на фибринолиз, причем стимулирующий эффект в таком случае доминирует [16].

АСК подавляет как экспрессию генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов, так и активацию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α и интерлейкина 1 β) [17], а также нормализует уровень С-реактивного белка [18]. Это имеет большое значение, так как воспалительные процессы повышают риск разрыва атеросклеротических бляшек и развития тромбообразования [19]. Кроме того, антиоксидантное действие АСК способствует стабилизации атеросклеротических бляшек [20]. Отмечено, что АСК и ее метаболиты защищают эндотелий сосудов от продуктов перекисного окисления, в частности от действия свободных гидроксильных радикалов (OH^-) [20]. Также АСК влияет на синтез витамина К в печени, разобщает окислительное фосфорилирование, истощает запасы АТФ, блокирует продукцию внеклеточного аденоцина [21]. По мнению ряда исследователей, эти свойства АСК не менее значимы, чем ее влияние на агрегацию тромбоцитов [22].

Эффект аспирина наиболее выражен, когда тромбоциты находятся в состоянии гиперактивности, т.е. имеют повышенную склонность к агрегации. Инфаркт миокарда (ИМ) или разрыв атеросклеротической бляшки – типичные состояния, при которых тромбоциты становятся активными [23]. Уровень тромбоксана A_2 в плазме крови после этих событий может оставаться повышенным в течение двух лет [24]. Значительно усиливает агрегацию тромбоцитов курение [25].

Доказательная база применения АСК в настоящее время является одной из самых больших и наиболее мощных. Назначение АСК приводит к снижению частоты ИМ и инсультов (как первичных, так и повторных), риска тромбоэмбологических осложнений и смертности от ССЗ. Причем АСК не влияет на клинические проявления стенокардии и прогрессирование атеросклероза. Подавление функции тромбоцитов сопровождается, по-видимому, угнетением



тромбообразования, что проявляется снижением частоты тромботических осложнений атеросклероза.

Показаниями к назначению АСК являются:

- острые стадии ИМ;
- постинфарктный кардиосклероз;
- нестабильная и стабильная стенокардия;
- коронарная реваскуляризация;
- транзиторные ишемические атаки (ТИА) и инсульты по ишемическому типу в анамнезе;
- острые фазы ишемического инсульта;
- мерцательная аритмия;
- облитерирующие заболевания периферических артерий;
- тромбоз глубоких вен;
- состояние после пересадки искусственных клапанов.

Первые данные о возможном антитромботическом действии АСК были получены в середине XX ст. У людей с повышенным риском возникновения ССЗ L. Craven [26] наблюдал снижение частоты возникновения ИМ при ежедневном употреблении АСК в дозах от 250 до 750 мг/сут. Позднее он предположил, что АСК может также предотвращать тромбоз мозговых сосудов. По мере развития понимания патофизиологических механизмов тромботической окклюзии кровеносных сосудов и значения функции тромбоцитов в данном процессе, а также их роли в патогенезе атеросклероза, научный интерес к использованию АСК при этих заболеваниях возрастал. С тех пор как статистически установили, что регулярное употребление АСК связано со снижением вероятности возникновения ИМ [27], было проведено множество клинических исследований, доказавших несомненную эффективность АСК в предотвращении тромбоэмбологических осложнений.

Первое большое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения АСК для профилактики повторных ИМ было проведено в начале 1970-х годов [28]. Это было многоцентровое исследование, включавшее 1239 больных в возрасте до 65 лет с подтвержденным ИМ, которым назначали АСК по 300 мг/сут ($n = 615$) либо плацебо ($n = 624$) в течение максимум 2 лет (в среднем 18 мес). В период наблюдения в группе плацебо умер 61 пациент, а в группе принимавших АСК было только 47 смертельных исходов. После 6 мес лечения общий уровень смертности среди больных, получавших АСК, был на 12% ниже, чем в контрольной группе. Через 12 мес эта разница в пользу группы пациентов, принимавших АСК, была еще более выражена и составляла 25%.

В рандомизированном плацебо-контролируемом втором международном исследовании выживаемости при ИМ (Second International Study of Infarct Survival, ISIS-2) [29] изучена эффективность АСК в острой фазе ИМ. В исследование вошли 17 187 больных ИМ с подъемом сегмента ST (по данным электрокардиографии), которые в первые 24 ч от развития симптомов были рандомизированы на терапию АСК (162,5 мг/сут), стрептокиназой (1,5 млн ЕД), их комбинацией либо плацебо. Через 35 дней наблюдения

отмечено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 23%, частоты повторных ИМ на 49% и частоты ишемических инсультов на 46%. При этом риск развития серьезных кровотечений, в т.ч. геморрагических инсультов, не повышался. Наиболее оптимальным было сочетание АСК с тромболитиком, при котором наблюдалось снижение показателей смертности на 42% по сравнению с группой плацебо. Снижение абсолютного риска развития серьезных сосудистых событий у пациентов с острым ИМ, получавших АСК в течение 1 мес, составило 38 на 1000 пролеченных больных, что является основой современных рекомендаций, в соответствии с которыми всем пациентам с подозрением на ИМ (с элевацией сегмента ST) следует назначать АСК в дозе 162-325 мг/сут. С формальной точки зрения результаты этого исследования относятся и к больным без подъема сегмента ST, так как исследование выполнялось по широким критериям, для включения требовалось лишь наличие подозрения на ИМ. Дальнейшее наблюдение за пациентами продемонстрировало сохранение достигнутого в первый месяц повышения выживаемости и в последующие годы (табл. 1) [30].

Таблица 1. Снижение риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с ИМ на фоне приема АСК в разные сроки наблюдения (исследование ISIS-2)

Сердечно-сосудистые события	Снижение риска (%)	
	Через 1 мес	После 5 лет
Нефатальный инсульт	46 ± 17	41 ± 11
Повторный ИМ	49 ± 9	31 ± 5
Сердечно-сосудистая смерть	23 ± 4	15 ± 5
Любое сердечно-сосудистое событие	28 ± 4	25 ± 5

Продемонстрировано, что подобно результатам у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST применение АСК имеет существенные преимущества в качестве вторичной профилактики у больных с нестабильным коронарным синдромом (不稳定ная стенокардия или ИМ без подъема сегмента ST). В четырех клинических исследованиях [31-34] с участием пациентов с данными формами коронарного синдрома доказана эффективность АСК в снижении риска смерти или рецидива ИМ на 50% и более. Отмеченные преимущества обусловили то, что в 1985 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration) одобрило применение АСК для лечения и вторичной профилактики острого ИМ.

В 2002 г. Сообщество исследователей по анти тромботической терапии (Antithrombotic Trialists' Collaboration, ATT) опубликовало крупнейший метаанализ рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения АСК и других антиагрегантов у больных



АКТУАЛЬНО

с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [35]. В метаанализ вошли 287 исследований с участием 212 тыс. пациентов с высоким риском развития осложнений, включая острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме, хроническую стабильную стенокардию, ишемический инсульт, периферический атеросклероз, а также артериальную гипертензию, сахарный диабет и другие серьезные факторы риска развития ССЗ. Продемонстрировано, что назначение АСК в качестве антиагреганта для указанной категории больных позволяет снизить риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, смерть от ССЗ) на 22% ($p < 0,0001$). Так, у пациентов, перенесших ИМ, применение АСК на протяжении 27 мес дает возможность предотвратить 36 серьезных сердечно-сосудистых эпизодов, в т.ч. 18 повторных нефатальных ИМ, 14 смертей от сердечно-сосудистых причин и 5 нефатальных инсультов на каждые 1000 леченых пациентов. Терапия АСК в дозе 75-150 мг/сут ассоциировалась со снижением риска сердечно-сосудистых событий на 32%.

По данным метаанализа [35], включавшего 12 рандомизированных клинических исследований, в которых принимали участие более 5 тыс. пациентов с нестабильной стенокардией, назначение АСК сопровождалось достоверным снижением риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 46% ($p < 0,0001$). Эти данные согласуются с проспективным рандомизированным исследованием RISK (1990), в котором оценивали эффективность АСК в дозе 75 мг/сут в сравнении с плацебо. Через 3 и 12 мес риск развития ИМ и смерти снижался на 64 и 48% соответственно.

В настоящее время представлены данные многочисленных исследований по влиянию АСК на клинику и прогноз стабильной стенокардии. Результаты исследования American Physicians' Health Study [36], в которое были включены 333 пациента, страдавшие стабильной стенокардией перед началом исследования, не показали изменения клиники стенокардии. Не отмечено и какого-либо влияния препарата на динамику коронарного атеросклероза у больных, принимавших АСК (по 325 мг через сутки) в течение 5 лет, по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем прием АСК у пациентов основной группы приводил к уменьшению у них количества первичных ИМ на 87% ($p < 0,001$), тогда как среди больных, не страдающих стабильной стенокардией, при употреблении АСК оно составило 44%. Доказательства профилактического эффекта АСК при стабильной стенокардии получены в проспективном рандомизированном исследовании Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) [37]. Действие низких доз АСК изучалось у 2035 больных со стабильной стенокардией, которые принимали 40-480 мг сotalола в сутки (средняя доза 160 мг). Кроме того, они получали 75 мг АСК ($n = 1009$) или плацебо ($n = 1026$). Период наблюдения составил в среднем 50 мес. Продемонстрировано снижение риска ИМ или

случаев внезапной смерти на 34% ($p = 0,003$) в группе АСК по сравнению с плацебо. Среди пациентов, принимавших АСК, было на 26% меньше смертельных исходов от ССЗ. Согласно данным метаанализа ATT [35], включавшего 7 рандомизированных клинических исследований с участием около 3 тыс. больных стабильной стенокардией, назначение АСК таким пациентам сопровождается достоверным ($p = 0,00004$) снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 33%.

У лиц, перенесших операции на коронарных артериях, польза от применения АСК также высокая. По данным метаанализа ATT [35], в который вошли 9 рандомизированных клинических исследований, назначение АСК больным после коронарной ангиопластики сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистых осложнений на 53% ($p < 0,0001$). Результаты приема АСК у пациентов после аортокоронарного шунтирования выглядят «скромнее» – риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений снижается всего на 4% (даные 25 рандомизированных исследований, включающих более 6 тыс. лиц).

В 2009 г. представлен следующий этап работы ATT, посвященный изучению эффективности и безопасности применения АСК как для вторичной, так и для первичной профилактики сосудистой патологии [38]. Были использованы данные 16 исследований по вторичной профилактике (17 тыс. больных категории высокого риска, 43 тыс. человеко-лет, 3306 серьезных сосудистых событий). Прием АСК приводил к абсолютному снижению риска сосудистых осложнений примерно на 20% (6,7% на фоне приема АСК и 8,2% без АСК за год наблюдения; $p < 0,0001$), включая все случаи возникновения инсульта (2,08 и 2,54% в год соответственно; $p = 0,002$) и коронарные события (4,3 и 5,3% в год соответственно; $p < 0,0001$). При этом не отмечено достоверного повышения частоты геморрагического инсульта.

Оценка оптимальной дозы АСК в различных клинических ситуациях проведена в ряде крупномасштабных слепых контролируемых исследований, а также в нескольких метаанализах плацебо-контролируемых исследований. Следует отметить, что в большинстве исследований не выявлено взаимосвязи между повышением дозы АСК и улучшением эффективности. При этом отмечена тенденция к усилению благоприятных эффектов при применении более низких доз препарата. По данным анализа маркетинговых исследований фармацевтического рынка, большинство (около 60%) врачей выбирают АСК в дозе 81 мг/сут и лишь небольшая часть (около 35%) назначает препарат в дозе 325 мг/сут. При этом дозировка АСК, по-видимому, не связана со специальностью врача. Однако кардиологи немного чаще использовали АСК в дозе 325 мг/сут [39].

Исследования по оценке клинических исходов в зависимости от применяемых доз АСК включили почти 10 тыс. пациентов практически со всеми клиническими проявлениями атеросклероза: инсульт,



ТИА, чреспожные коронарные и периферические сосудистые вмешательства, каротидная эндартерэктомия и ИМ (табл. 2). Дозировка АСК составляла от 30 до 1300 мг/сут. Не было отмечено существенных преимуществ использования более высоких доз АСК, а по данным большинства исследований более низкая частота событий отмечалась среди пациентов, рандомизированных на прием низких доз АСК. В одном из лучших исследований [40] по длительной терапии с участием 3131 больного после ТИА или инсульта, рандомизированных на прием АСК в дозе 283 или 30 мг/сут, продемонстрировано, что комбинированная конечная точка (инфаркт, ИМ или смерть от сосудистых событий) была одинаковой

в обеих группах (14,7% для 30 мг/сут против 15,2% для 283 мг/сут; отношение рисков [ОР] 0,91; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,76 до 1,09). Период наблюдения составил в среднем 2,6 года.

Влияние дозировки АСК на клинические исходы изучено в нескольких метаанализах. При анализе 11 клинических исследований с участием 5228 пациентов, рандомизированных на прием АСК или плацебо, после ТИА или инсульта установлена сходная эффективность АСК в дозе от 50 до 1500 мг/сут [41]. В ходе метаанализа более чем 60 исследований также не обнаружено взаимосвязи между дозой АСК и эффективностью терапии [35]. Причем наибольшее снижение риска наблюдалось в исследованиях

Таблица 2. Данные проспективных исследований по оценке влияния различных дозировок АСК на клинические исходы (Campbell)

Источник	Группа больных	Средний период наблюдения	Клиническая конечная точка	Доза АСК	Количество больных	Частота клинической конечной точки, %
Farell et al. [32]	ТИА или малый ишемический инсульт	4 года	Смерть от сосудистых событий, ИМ или большой инсульт	Плацебо	814	22,9
				300 мг/сут	806	20,1
				По 600 мг в два приема	815	19,9
Голландское исследование по ТИА [33]	ТИА или малый ишемический инсульт	2,6 года	Смерть от сосудистых событий, ИМ или ишемический инсульт	30 мг/сут	1555	14,7
				283 мг/сут	1576	15,2
Taylor et al. [34]	Плановая каротидная эндартерэктомия	3 мес	Смерть, ИМ или ишемический инсульт	81 мг/сут	709	
				325 мг/сут	708	6,2 ¹
				325 мг 2 р/сут	715	
				650 мг 2 р/сут	717	8,4 ² (p = 0,03)
Hoffman et al. [36]	После острого ИМ	2 года	Смерть/повторный ИМ	30 мг/сут	179	7,3/6,7 ³
				60 мг/сут	245	8,7/8,2 ³
				1000 мг/сут	277	11,2/15,9 ³
Husted et al. [37]	Острый ИМ	3 мес	Сердечная смерть или нефатальный ИМ	Плацебо	97	20,6
				100 мг/сут	99	15,1
				1000 мг/сут	97	23,7
Lee et al. [37]	После ангиопластики периферических сосудов	24 мес	ТИА, фатальное и нефатальное цереброваскулярное событие или фатальный и нефатальный ИМ	100 мг/сут	145	7,5
				300 мг/сут	138	10,8
Minar et al. [38]	После ангиопластики периферических сосудов	24 мес	Смерть	10 мг/сут	109	12,3
				1000 мг/сут	107	13,4
O'Connor et al. [39]	Острый ИМ после тромболизиса	В стационаре	Смерть	81 мг/сут	79	1,3
				325 мг/сут	83	4,8

¹ Различие в частоте событий среди групп больных, получавших 81 или 325 мг/сут.

² Различие в частоте событий среди групп больных, получавших 325 или 650 мг/сут.

³ Повторные ИМ наблюдались существенно реже у больных, получавших АСК в дозе 30-60 мг/сут, по сравнению с пациентами, которые принимали 1000 мг/сут (p < 0,01).



с применением 75-150 мг АСК. Анализ исследований по оценке эффективности АСК в сравнении с плацебо [42], включавших больных с острым коронарным синдромом, показал, что низкие дозы АСК ассоциируются с лучшими клиническими исходами.

Ретроспективный анализ ряда крупномасштабных клинических исследований не выявил преимущества в применении более высоких доз АСК. В исследовании Blockade of the Glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion (BRAVO) [43] участвовали 9190 больных с сосудистыми заболеваниями, рандомизированных на прием одной из двух доз антагониста гликопротеинов IIb/IIIa лотрафибана или плацебо в дополнение к АСК в дозе 75-325 мг/сут на усмотрение лечащего врача. В группе плацебо 2410 пациентов получали АСК в дозе 75-162 мг/сут и 2179 – выше 162 мг/сут. Период наблюдения составил в среднем 366 дней. Не выявлено достоверных различий по влиянию на первичную конечную точку ССЗ (смерть, ИМ, инсульт, рецидив ишемии, требующей госпитализации и ургентной реваскуляризации), однако отмечена тенденция в пользу более низких доз АСК. При анализе комбинированной конечной точки (смертность от всех причин, ИМ или инсульт) отличий между двумя когортами пациентов не отмечено. При многофакторном регрессивном анализе [43] установлено, что более высокие дозы АСК ассоциируются с более низкой летальностью (ОР 0,74; 95% ДИ от 0,56 до 0,97; $p = 0,03$), однако эти результаты больше нигде не дублировались. При многофакторном анализе исследований Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb и Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Antagonism Using Integrilin Therapy (PURSUIT) [44] представил доказательства того, что доза АСК >150 мг/сут связана с меньшей частотой инфаркта миокарда, но с большей частотой инсульта и отсутствием статистически значимого влияния на смертность. В исследовании Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) [45] 12 562 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST были разделены на группы клопидогрела или плацебо в дополнение к длительной терапии АСК в дозе 75-325 мг/сут на усмотрение исследователя. Важно отметить, что в указанных исследованиях не проводилась рандомизация по дозе АСК, однако полученные результаты почти у 35 тыс. пациентов подтверждают недостаточную эффективность АСК в случае повышения ее дозировки.

По данным метаанализа ATC [35], снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема АСК в дозе 500-1500 мг составило 19%, 160-325 мг – 26% и 75-150 мг – 32%. В то же время при применении АСК в дозах менее 75 мг/сут отмечен меньший эффект – снижение риска на 13% ($p = 0,05$). При этом риск развития больших кровотечений был одинаков при различных дозах АСК в пределах до 325 мг/сут: 1,7 для доз менее 75 мг; 1,5 – 75-150 мг; 1,4 – 160-325 мг.

Итак, АСК на сегодняшний день остается наиболее доступным и широко распространенным антитромботическим препаратом, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждена результатами многочисленных контролируемых исследований и метаанализов. Антиагрегантная терапия с применением АСК является краеугольным камнем в терапии большинства ССЗ. При правильном назначении (в рекомендуемых дозах) АСК является эффективным и хорошо переносимым средством профилактики тяжелых осложнений у больных с разными проявлениями атеротромбоза и ИБС.

Литература

1. Информационный бюллетень ВОЗ № 317. – 2011. – Сентябрь // <http://www.who.int>
2. Руксин В.В. Тромбозы в кардиологической практике / Минск.: Беларусь, 1998. – 126 с.
3. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Атеротромбоз. Современное состояние проблемы и пути ее разрешения // Клиническая медицина. – 2008. – Том 86, № 8. – С. 4-12.
4. Levesque H., Lafont O. Aspirin throughout the ages: a historical review // Rev Med Interne 2000. – Vol. 21 (Suppl 1). – P. 8S-17S.
5. Vane J.R. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs // J Physiol Pharmacol. – 2000. – Vol. 51. – P. 573-586.
6. Marson P., Pasero G. The Italian contributions to the history of salicylates // Reumatismo. – 2006. – Vol. 58. – P.66-75.
7. Vainio H., Morgan G. Aspirin for the second hundred years: new uses for an old drug // Pharmacol Toxicol. – 1997. – Vol. 81. – P. 151-152.
8. Лупанов В.П. Применение ацетилсалациловой кислоты с целью вторичной профилактики коронарной болезни сердца // Русский медицинский журнал. – 2005. – 13: 15: 1053-1056.
9. McAuliffe S.J., Moors J.A., Jones H.B. Comparative effects of anti-platelet agents as adjuncts to tissue plasminogen activator in a dog model of occlusive coronary thrombosis // Br J Pharmacol. – 1994. – Vol. 112. – P. 272-276.
10. Patrono C., Coller B., Garret A. et al. Platelet-Active Drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest 2004; 126: 234S-264S.
11. Vesterqvist O. Rapid recovery of vivo prostacyclin formation after inhibition by aspirin-evidence from measurements of the major urinary metabolite of prostacyclin by GC-MS // Eur Clin Pharmacol. – 1986. – Vol. 30. – P. 69-73.
12. Schror K. Acetylsalicylsaur. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1992.
13. Upchurch R.G. et al. Prothrombotic consequences of oxidation of fibrinogen and their inhibition by aspirin // J. thrombosis and thrombolysis. – 1998. – Vol. 5. – P. 9-14.
14. Williams S. et al. Greater increase in fibrinogen gel porosity by low dose than intermediate dose acetylsalicylic acid // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1666-1672.



15. Wallen N.H. et al. Influence of low- and high-dose aspirin treatment on thrombin generation in whole blood // Thrombosis Research. – 1998. – Vol. 92. – P. 189-194.
16. Roux S. et al. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis // J Am Coll Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 671-677.
17. Yin M. et al. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of IkappaB kinase-beta // Nature. – 1998. – Vol. 396. – P. 77-80.
18. Ikonomidou I. et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 793-798.
19. Husain S. et al. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 716-20.
20. Shi X. et al. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF- κ B activation // Mol Cell Bioch. – 1999. – Vol. 199. – P. 93-102.
21. Roncaglioni M.C. et al. The vitamin K-antagonism of salicylate and warfarin // Thromb Res. – 1986. – Vol. 42. – P. 727-736.
22. Metha J.L. Salutary effects of aspirin in coronary artery disease are not limited to its platelet inhibitory effects // Clin Cardiol. – 1998. – Vol. 21. – P. 879-884.
23. Александров А.А. Аспирин и сахарный диабет: реалии профилактики сердечно-сосудистых осложнений // Фарматека. – 2005. – № 3 (99).
24. Martines-Sales V. et al. Elevated thrombotic activity after myocardial infarction: a 2-year follow-up study // Haemostsis. – 1998. – Vol. 28. – P. 301-306.
25. Putter M. et al. Inhibition of smoking-induced platelet aggregation by aspirin and pycnogenol // Thrombosis Research. – 1999. – Vol. 95. – P. 155-161.
26. Craven L.L. Experiences with aspirin (acetylsalicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis // Miss Valley Med J. – 1953. – Vol. 75. – P. 38.
27. Jick H. and Miettinen O.S. Regular aspirin use and myocardial infarction // Br Med J. – 1976. – Vol. 1 (6017). – P. 1057.
28. Elwood P.C. and Williams W.O. A randomized controlled trial of aspirin in the prevention of early mortality in myocardial infarction // J R Coll Gen Pract. – 1979. – Vol 29 (204). – P. 413, 415-416.
29. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // Lancet. – 1988. – Vol. 2. – P. 349.
30. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Short- and long-term risk reduction in vascular events with aspirin // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2008. – Vol. 6 (1). – P. 95-107.
31. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease: the RISC Group. Lancet. 1990; 336: 827-830.
32. Cairns J.A., Gent M., Singer J. et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial // N Engl J Med. – 1985. – Vol. 313. – P. 1369-1375.
33. Lewis H.D., Davis J.W., Archibald D.G. et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study // N Engl J Med. – 1983. – Vol. 309. – P. 396-403.
34. Theroux P., Ouimet H., McCans J. et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina // N Engl J Med. – 1988. – Vol. 319. – P. 1105-1111.
35. 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.
36. Ridker P.M., Manson J.E., Gaziano J.M. et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial // Ann Intern Med. – 1991. – Vol. 114 (10). – P. 835-839.
37. Juul-Muller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group // Lancet. – 1992. – Vol. 340 (8833). – P. 1421-1425.
38. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // Lancet. – 2009. – Vol. 373 (9678). – P. 1849-1860.
39. National Disease and Therapeutic Index [database]. Norwalk, Conn: IMS Health; September 2006.
40. Dutch TIA Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after transient ischemic attack or minor ischemic stroke // N Engl J Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 1261-1266.
41. Johnson E.S., Lanes S., Wentworth C. et al. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke // Arch Intern Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 1248-1253.
42. Kong D.F., Hasselblad V., Kandzari D.E. et al. Seeking the optimal aspirin dose in acute coronary syndromes // Am J Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P. 622-625.
43. Topol E.J., Easton D., Harrington R.A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 399-406.
44. Quinn M.J., Aronow H.D., Califf R.M. et al. Aspirin dose and six-month outcome after an acute coronary syndrome // J Am Coll Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 972-978.
45. Peters R.J., Mehta S.R., Fox K.A. et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1682-1687.

Тринадцятий національний конгрес кардіологів України

У Києві 26-28 вересня цього року відбувся XIII Національний конгрес кардіологів, у рамках якого були висвітлені передові здобутки вітчизняної науки, що мають велике значення для боротьби із серцево-судинними захворюваннями. Максимально насичена програма конференції та чітка організація заходу сприяли продуктивному обговоренню актуальних проблем, обміну новими ідеями.

Д.мед.н., професор, завідувач відділення симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ „Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска” НАМН України» Ю.М. Сіренко виступив із доповіддю «Комбінація як основа лікування артеріальної гіпертензії», у якій розповів про переваги комбінованої терапії цієї патології.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є основною причиною розвитку серцевих, церебральних та судинних ускладнень. Проблема лікування хворих на АГ є дуже актуальну, оскільки сьогодні відмічається його неефективність як в Україні, так і в усьому світі. У Європі у більшості пацієнтів (60-80%) не вдається досягти цільового рівня артеріального тиску (АТ).

АГ є багатокомпонентним захворюванням, патогенез якого включає збільшення об'єму циркулюючої крові, вазоконстрикцію, гіперактивність симпатичної та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, метаболічні порушення. За даними більшості контролюваних досліджень, приблизно у половини хворих спостерігається відповідь на монотерапію антигіпертензивними препаратами 1-го ряду. Разом з тим відомо, що їх антигіпертензивний ефект досить обмежений. Таким чином, раціональним підходом до лікування АГ слід вважати застосування кількох препаратів, синергізм дії яких забезпечується завдяки впливу на різні ланки патогенезу захворювання. Як показує практика, для досягнення цільового рівня АТ необхідно використовувати в середньому 2,5-3,5 препарату.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії (The European Society of Hypertension, ESH) та Європейського товариства кардіологів (The European Society of Cardiology's, ESC) (2007) щодо медикаментозного лікування хворих на АГ, поряд із монотерапією пропонується комбінація низьких доз двох препаратів як терапія 1-го ряду при значному

підвищенні рівня АТ, високому/дуже високому серцево-судинному ризику, низькому цільовому рівню АТ. У рекомендаціях також окреслено три стратегії продовження лікування: підвищення дози препарату, що застосовується для монотерапії, й подальше його комбінування з іншим засобом; заміна препарату на інший з метою покращення контролю АТ, а також вихідне призначення комбінації препаратів повною дозою. Отже, застосування фіксованих комбінацій двох засобів можливе після початкової монотерапії у випадку, якщо необхідно додати другий препарат для контролю АТ, або має бути першим кроком лікування при високому кардіоваскулярному ризику, коли бажано досягти раннього контролю АТ.

Більш висока ефективність раціональної комбінованої антигіпертензивної терапії забезпечується в результаті:

- використання різних механізмів дії і впливу на різні ланки патогенезу;
- потенціювання ефекту одного засобу дією іншого;
- збільшення тривалості дії препаратів;
- зниження частоти побічних ефектів через можливість використання низьких доз компонентів.

При порівнянні прихильності пацієнтів до прийому вільної (прийом двох антигіпертензивних препаратів) та фіксованої (два антигіпертензивні засоби поєднані в одній таблетці) комбінацій препаратів з'ясувалося, що остання на 24% краще переноситься хворими порівняно з першою.

Слід зазначити, що важливим показником, який впливає на ризик серцево-судинної смертності в осіб з АГ, є частота серцевих скорочень (ЧСС). Дослідження P. Palatini et al. показують, що існує чіткий позитивний корелятивний зв'язок між ЧСС та серцево-судинною смертністю, не залежний від інших факторів ризику розвитку атеросклерозу та серцево-судинних подій. Кореляція спостерігається

в різних клінічних умовах та у пацієнтів різних вікових груп, причому нижчою вона є у жінок.

До препаратів, що використовуються для початкової комбінованої терапії, відносяться: діуретики, блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ), антагоністи кальцію. При цьому призначення комбінації «діуретик + антагоніст кальцію» визнане більш раціональним порівняно з комбінацією «ІАПФ + БРА» (ESH/ESC, 2009).

Окремої уваги потребує комбінація «ІАПФ + антагоніст кальцію». Механізм дії ІАПФ добре відомий і полягає у зниженні синтезу ангіотензину II, що зумовлює вазодилатацію. Антагоніст кальцію так само зменшує чутливість судинної стінки до вазоконстрикторних впливів, сприяючи вазодилатації. У результаті вазодилатації відбувається активація відповідних систем контррегуляції, затримка рідини в організмі пацієнта, вазоконстрикція, активація симпатоадреналової та ренін-ангіотензинової систем, які вже заблоковані антагоністом кальцію та ІАПФ. Таким чином, вказанана комбінація чинить синергічну дію на структуру і функцію артерій. Тому поєднання позитивного впливу антагоніста кальцію й ІАПФ може успішно застосуватись як метод запобігання прогресуванню ураження судинної стінки.

Одним із комбінованих антигіпертензивних препаратів, представлених на фармацевтичному ринку України, є енеас, що містить ІАПФ еналаприл (10 мг) у поєднанні з антагоністом кальцію нітрендипіном (20 мг). У ряді досліджень було доведено ефективність такої комбінації діючих речовин, зокрема у порівнянні з комбінацією ІАПФ і діуретика.

Отже, для досягнення цільових рівнів АТ багатьом пацієнтам необхідно використовувати кілька препаратів. Результати численних досліджень свідчать про ефективність призначення комбінацій антигіпертензивних засобів для зниження серцево-судинного ризику. Поєднання двох антигіпертензивних препаратів має переваги в якості стартової терапії АГ, особливо у хворих із високим рівнем АТ. Також призначення комбінованої антигіпертензивної терапії дає змогу знизити частоту побічних ефектів кожного з компонентів.

Д.мед.н., професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика О.Й. Жарінов представив увазі слухачів доповідь на тему «Антигіпертензивна терапія у хворих на ішемічну хворобу серця».

АГ та ішемічна хвороба серця (ІХС) є найпоширенішими захворюваннями, що можуть привести до смерті, про що свідчать статистичні дані та результати багатьох досліджень.

До найпоширеніших ускладнень АГ, що поєднується з ІХС, відносять ускладнення, зумовлені підвищеннем АТ (злюкісна АГ, енцефалопатія, церебральний крововилив, гостра лівошлуночкова недостатність, хронічна ниркова недостатність, розшарування аорт) та прогресуванням атеросклерозу (цере-

бральний тромбоз, інфаркт міокарда, стенозуючий атеросклероз периферичних артерій, у т.ч. мозкових судин).

До методів діагностики хронічної ІХС належать:

- оцінка больового синдрому;
- велоергометрія (тредміл);
- стрес-ехокардіографія (фізичне/фармакологічне навантаження);
- стрес-ОФЕКТ (однофотонна емісійна комп'ютерна томографія у поєднанні зі стрес-тестом з фізичним/фармакологічним навантаженням);
- коронарографія.

Основною особливістю діагностики ІХС у пацієнтів з АГ є певні обмеження щодо проведення та інтерпретації навантажувальних проб (НП). У частини хворих на АГ використання НП обмежене через надмірну реакцію АТ на дозовані фізичні навантаження. Одним із критеріїв припинення навантаження є підвищення АТ понад 230/120 мм рт. ст. Незважаючи на це, неконтрольована АГ є лише відносним протипоказанням до проведення НП. Натомість зниження або відсутність підвищення АТ на фоні виконання навантаження може свідчити про багатосудинне або стовбурове ураження коронарних артерій. Варто також зазначити, що в осіб з АГ нерідко відмічаються вихідні зміни сегмента ST, зубця T, зумовлені гіпертрофією лівого шлуночка і його перевантаженням. Лікування деякими антигіпертензивними препаратами, особливо блокаторами β -адренорецепторів, може впливати на переносимість фізичних навантажень та обмежувати інтерпретацію результатів НП.

Зниження і досягнення цільових рівнів АТ є одним із визнаних і найважливіших компонентів лікування пацієнтів з ІХС у поєднанні з АГ. Водночас потужним додатковим фактором ризику ІХС у хворих зі стійким підвищенням систолічного АТ (САТ) є рівень діастолічного АТ (ДАТ) нижче 70 мм рт. ст. Цю особливість потрібно обов'язково брати до уваги при визначенні рекомендацій щодо оптимального зниження АТ, особливо у пацієнтів старших вікових груп. Існує припущення про наявність кривої типу J щодо зв'язку рівня ДАТ і ризику подій, пов'язаних з ІХС. Підвищення ризику коронарних подій спостерігається при вираженому зниженні ДАТ в осіб з ІХС та високим пульсовим тиском (> 60 мм рт. ст.).

У рекомендаціях з лікування АГ Об'єднаного національного комітету США (JNC-VII) вказано, що з позицій доказової медицини у хворих із супутньою ІХС і високим ступенем ризику доведена ефективність використання представників чотирьох груп антигіпертензивних засобів: діуретиків, β -адреноблокаторів, ІАПФ і антагоністів кальцію.

Визначати препарат першого вибору немає сенсу, оскільки у більшості пацієнтів для досягнення цільових рівнів АТ необхідно застосовувати засоби двох або більше класів.

Поєднання ІХС і АГ розглядається як безпередбачене показання до застосування β -адреноблокаторів та одного з блокаторів ренін-ангіотензинової системи (ІАПФ або сартанів); в якості третього

КОНФЕРЕНЦІЯ

антигіпертензивного препарату можна розглядати тіазидовий діуретик. За наявності протипоказань до застосування β -адреноблокаторів рекомендовано обирати недигідропіридинові антагоністи кальцію (верапаміл, ділтіазем), окрім випадків вираженої брадикардії, дисфункції лівого шлуночка, серцевої недостатності. Якщо на фоні базисної терапії (β -адреноблокатор, ІАПФ і тіазидовий діуретик) не вдається досягнути адекватного контролю стенокардії або АГ, тоді до лікування додають дигідропіридиновий антагоніст кальцію тривалої дії.

Серед існуючих β -адреноблокаторів бісопролол найчастіше застосовують для лікування ХС і АГ. Це високоселективний β -адреноблокатор, який характеризується метаболічною безпекою, не виявляє внутрішньої симпатоміметичної активності, має ліпофільні властивості, при одноразовому прийомі залишає тривалу та стійку антигіпертензивну й антишемічну дію протягом доби.

У комбінації з бісопрололом часто використовують антагоніст кальцію дигідропіридинового ряду амлодіпін, якому притаманний виражений дозозалежний антигіпертензивний ефект, однаковий для осіб різного віку, статі та етнічної належності. Також у нього відсутні такі побічні ефекти, як серцева недостатність, цукровий діабет (ЦД), аритмії. Ефективність амлодіпіну у хворих на АГ переконливо доведена в численних контролюваних дослідженнях (VALUE, ALLHAT, CAMELOT, ACCOMPLISH, PREVENT, Syst-Eur).

Сьогодні в Україні існує фіксована комбінація препаратів з груп β -адреноблокаторів і антагоністів кальцію (бісопрололу й амлодіпіну), виправдана завдяки потенціюванню антигіпертензивного та антишемічного ефектів обох компонентів, які на сучасному етапі дуже часто застосовують в лікуванні хворих на ХС і АГ. Існують різні варіанти дозування діючих речовин бісопрололу/амлодіпіну (5/5, 5/10, 10/5 і 10/10 мг), завдяки яким забезпечуються широкі можливості фіксованої комбінації для початку антигіпертензивної терапії у хворих із супутньою ХС, що сприяє підвищенню їх прихильності до лікування.

О.І. Мітченко, д.мед.н., професор, науковий керівник відділу дисліпідемії ДУ «ННЦ „Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска” НАМН України» виступила із доповіддю «Високий кардіоваскулярний ризик: реальність проблеми дисліпідемії і можливості її вирішення».

У нових європейських рекомендаціях з лікування дисліпідемії (консенсус Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства атеросклерозу, 2011) визначені такі принципи оцінки кардіоваскулярного ризику.

1. Пациєнти зі встановленим серцево-судинним захворюванням (ССЗ), ЦД 2-го типу, ЦД 1-го типу з мікроальбумінурією, з дуже високим показником тільки одного чинника ризику (загальний холестерин [ХС] > 8 ммоль/л, ХС ліпопротеїнів низької щільності [ЛПНІЩ] > 6 ммоль/л, АТ > 180/110 мм рт. ст.), хронічним захворюванням нирок класифікуються як пацієнти з високим і дуже високим рівнем кардіовас-

кулярного ризику і потребують активної модифікації всіх факторів ризику.

2. Для всіх інших пацієнтів треба використовувати таблицю SCORE з метою оцінки загального кардіоваскулярного ризику, оскільки дуже багато хворих мають комбінацію чинників ризику, що може привести до несподівано високого рівня ризику, який негайно треба модифікувати. Індивідуальний 10-річний ризик серцево-судинної смертності визначається за таблицями SCORE відповідно до статі пацієнта, статусу куріння, віку, рівня АТ та концентрації загального ХС.

Мультифакторний підхід у лікуванні хворих з високим кардіоваскулярним ризиком включає:

- відмову від куріння, дотримання діети, фізичну активність, контроль маси тіла;
- ліпідомодифікуючу терапію;
- зниження і контроль АТ;
- контроль глікемії;
- антитромботичне лікування.

Як сказано в рекомендаціях, найчастіше шляхом лабораторних досліджень визначають три складові ліпідного спектра крові: загальний ХС, тригліциди і ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Згідно з Європейськими рекомендаціями (2007), слід використовувати такі цільові рівні загального ХС: < 5 ммоль/л для загальної популяції, < 4,5 ммоль/л для пацієнтів з високим ризиком та < 4,0 ммоль/л – з дуже високим ризиком.

Відповідно до проведених нами досліджень, поширеність факторів високого кардіоваскулярного ризику в Україні така: підвищений рівень загального ХС (> 5 ммоль/л) – 69,3%; низький рівень ХС ЛПВЩ (< 1,0 ммоль/л) – 10,7%; гіперглікемія – 38,9%; ЦД – 7,3%.

Препарати для лікування гіперхолестеринемії, гіпертригліцидемії та зниження рівня ХС ЛПВЩ згідно з рекомендаціями ESC/EAS 2011 р. по веденню пацієнтів з дисліпідеміями представліні в таблиці 1.

Хворим з високим кардіоваскулярним ризиком, у яких досягнуто цільові рівні ХС ЛПНІЩ, але рівень тригліцидів > 1,7 ммоль/л і/або ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л, рекомендується модифікувати спосіб життя, виключити вторинні причини серцево-судинного ризику, дотримуватись режиму терапії. При недостатньому покращенні варто додатково приймати фенофібрат. Застосування фенофібрату на 31% знижує частоту виникнення макросудинних випадків у пацієнтів з рівнем тригліцидів > 2,3 ммоль/л і ХС ЛПВЩ < 0,9 ммоль/л.

Результати метааналізу 21 рандомізованого клінічного дослідження показали, що статини достовірно знижують серцево-судинний ризик (на 22%, $p < 0,0001$). Проте незважаючи на досягнутий цільовий рівень ХС ЛПНІЩ (< 1,8 ммоль/л) при застосуванні високих доз статинів, у пацієнтів з низьким рівнем ХС ЛПВЩ (< 0,96 ммоль/л) та високим рівнем тригліцидів (> 2,3 ммоль/л) все-таки має місце високий залишковий кардіоваскулярний ризик (64 та 67% відповідно). Також статини володіють не сильно вираженим, проте клінічно значимим антигіпертензивним

Таблиця 1. Препарати для лікування гіперхолестеринемії, гіпертригліцидемії та зниження рівня ХС ЛПВЩ

Ліпідний статус	Група препаратів	Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Гіперхолестеринемія	Статини	I	A
	При нечутливості до статинів – сексвестранти жовчних кислот (СЖК)/ нікотинова кислота (НК)	IIa	B
	Інгібтори абсорбції ХС + СЖК чи НК	IIb	C
	При відсутності досягнення цільових рівнів – статини + інгібтори абсорбції ХС/СЖК/НК	IIb	C
Гіпертригліцидемія	Фібратори	I	B
	НК	IIa	B
	НК + ларопіпрант	IIa	C
	Омега-3-поліненасичені жирні кислоти	IIa	B
	Статини + НК	IIa	A
	Статини + фібратори	IIa	C
	Комбінація з омега-3-поліненасиченими жирними кислотами	IIb	B
↓ ХС ЛПВЩ	НК	IIa	A
	Статини і фібратори	IIb	B

ефектом, особливо у хворих з високим нормальним АТ. Використання комбінації статинів, зокрема з препаратами, які покращують функцію ендотелію судин (ІАПФ, блокатори кальцієвих каналів), приводить до посилення їх антигіпертензивної дії.

Ми провели дослідження за участю 30 пацієнтів з високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Метою його було вивчення клінічної ефективності та безпечності комбінованого препарату амлодіст (S-амлодіпін 2,5 мг + аторвастатин 10 мг) у даної категорії хворих. У результаті аналізу отриманих під час дослідження даних було зроблено наступні висновки:

- комбінація S-амлодіпіну з аторвастатином дає можливість проводити одночасну ефективну корекцію двох факторів серцево-судинного ризику: підвищеного АТ та дисліпідемії;
- доза препарату 5/20 мг (2 таблетки на добу) дає змогу досягнути ефективного контролю АТ та цільових рівнів ХС ЛПНЩ у 60% пацієнтів з високим та у 33% осіб з дуже високим кардіоваскулярним ризиком;
- для отримання ефективного антигіпертензивного та ліпідознижуючого ефекту у хворих з дуже високим ризиком варто розглянути можливість дозування 5/40 мг;
- застосування препарату дозою 5/20 мг у пацієнтів з ІХС достовірно підвищує порогову потужність навантаження (в середньому на 20 Вт) та збільшує час навантаження (на 118 с) при велоергометрії;
- препарат дає змогу підвищити прихильність пацієнтів до терапії за рахунок зручності прийому, зменшення кількості таблеток та зниження вартості лікування.

Отже, застосування статинів, особливо у складі комбінованої антигіпертензивної терапії, є цілком виправданим, оскільки відмова від корекції такого важливого чинника серцево-судинного ризику як дисліпідемія підвищує імовірність кардіоваскулярних випадків, які є основними причинами смертності й інвалідності в нашій країні.

Академік НАН України, професор, президент Асоціації кардіологів України, директор ДУ «ННЦ „Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска” НАН України» В.М. Коваленко виступив із доповіддю «Поєднання серцево-судинних та ендокринних захворювань: актуальність та невирішенні проблеми».

Як відомо, патологія серцево-судинної системи посідає провідне місце серед причин смертності та захворюваності як у світі, так і в Україні. У свою чергу серед хвороб системи кровообігу основна частка припадає на АГ та ІХС. У разі поєднання вказаних захворювань з ендокринною патологією проблема поглибується, адже в такому випадку проводити ефективну терапію стає набагато важче.

Якщо шукати спільні аспекти патогенезу серцево-судинних та ендокринних захворювань, то врешті-решт з'ясовується, що спільним тригером, який призводить до виникнення кардіоваскулярної патології у людей з різними ендокринними хворобами, виявляється метаболічний синдром. Останній у свою чергу виникає на фоні інсульнорезистентності, гіперліпідемії та, як результат, – дисліпідемії, поширеність яких серед дорослого населення становить більше 60%. Тому метаболічному синдрому як фактору ризику розвитку ІХС сьогодні приділяють велику увагу.

КОНФЕРЕНЦІЯ

IХС, поєднана з ЦД, характеризується швидким прогресуванням атеросклеротичного ураження судин, особливо при недотриманні хворими адекватної терапії, а також множинним, багатосудинним та «циркулярним» ураженням коронарного русла, внаслідок чого унеможливлюється проведення реваскуляризації шляхом стентування і перевага надається шунтуванню.

Важливу роль у виникненні ССЗ відіграє також патологія щитоподібної залози, адже її гормони чинять прямий вплив на міокард. При тиреотоксикозі може розвиватись дилатаційна кардіоміопатія, при субклінічному тиреотоксикозі – порушення ритму серця, а при маніфестному – порушення ритму та тиреотоксична кардіопатія.

У жінок із субклінічним гіпотиреозом та метаболічним синдромом найбільш сильний кореляційний зв’язок був встановлений між рівнями тиреотропного гормона гіпофіза та загального ХС і ХС ЛПНЩ, що підтверджує атерогенний потенціал гіпофункції щитоподібної залози. У разі поєднання метаболічного синдрому з полікістозом яєчників дисліпідемії виникають у 89% випадків.

Отже, як видно із вищепереданих прикладів, поєднання ендокринної та кардіоваскулярної патології є досить актуальною проблемою, для ефективного вирішення якої необхідно є взаємодія первинної (сімейні лікарі) та вторинної, кваліфікованої (кардіологи, ендокринологи) ланок надання медичної допомоги.

Лікування та попередження ускладнень у даної категорії пацієнтів має включати:

- вплив на фактори ризику;
- дієту;
- зменшення маси тіла;
- підвищення фізичної активності;
- лікування АГ;
- гіполіпідемічну терапію.

Велике значення має модифікація факторів ризику розвитку ССЗ. Як показують дослідження, ця складова лікування може покращити прогноз хворих більш суттєво, ніж фармакотерапія.

Розглянемо рекомендації ESC щодо лікування АГ при ЦД. Передусім слід приділяти велику увагу фізичним навантаженням та здоровому харчуванню (низьковуглеводному, низькокалорійному, з великою кількістю харчових волокон, овочів і фруктів). У даному випадку бажано використовувати ефективні та безпечні антигіпертензивні препарати; перевагу надають комбінованій терапії. Цільовий рівень АТ становить 130/80 мм рт. ст. З метою ренопротекції застосовують ІАПФ при ЦД 1-го типу та БРА при ЦД 2-го типу. У пацієнтів із ЦД 2-го типу з м’якою АГ препаратом першої лінії виступає ІАПФ. Виявлення мікроальбумінурії є показанням для призначення антигіпертензивної терапії з блокадою ренін-ангіотензинової системи незалежно від рівня АТ. Також таким хворим призначають ацетилсаліцилову кислоту аналогічно до алгоритму лікування при стабільній стенокардії. Згідно з результатами дослідження CARDs, важливу роль відіграє гіполіпідемічна тера-

пія. Так, аторвастатин продемонстрував позитивний вплив у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Таким чином, для ефективного вирішення проблеми поєднаних ендокринних та серцево-судинних захворювань необхідна якісна підготовка висококваліфікованих медичних кадрів відповідно до сучасних умов інформаційного забезпечення, міжнародних стандартів та протоколів; проведення наукових досліджень у сфері діагностики та лікування поєднаних хвороб; розробка оптимальних стратегій ведення пацієнтів із коморбідними станами; призначення ефективної медикаментозної терапії згідно із сучасними рекомендаціями та протоколами лікування.

Академік НАМН України, д.мед.н., професор, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» М.Д. Тронько у своїй доповіді «Серцево-судинна патологія та цукровий діабет» висвітлив актуальність цієї проблеми та сучасні тенденції лікування.

ЦД належить до значущих медико-соціальних проблем і визначений пріоритетом для національних систем охорони здоров’я в усьому світі. Якщо нині у світі налічується близько 250 млн хворих на ЦД, то, за одними даними, у 2030 р. їх буде приблизно 320 млн, а за іншими – понад 530 млн. Якщо ж врахувати пацієнтів із порушеном толерантністю до глюкози, то зараз їх кількість сягає 480 млн, тобто кожний 8-10-й мешканець нашої планети має порушену інкреторну функцію підшлункової залози. Щорічно реєструється 3 млн смертей, зумовлених цією хворобою.

В Україні, як і в інших країнах світу, показник захворюваності на ЦД щорічно зростає, і станом на 2011 р. ця цифра становила близько 255 чоловік на 100 тис. населення.

Проблема ЦД є досить складною не лише через значну його поширеність та швидкі темпи збільшення кількості хворих, а й унаслідок високого рівня інвалідизації, смертності та вартості лікування.

У результаті численних досліджень виявлено, що в загальній структурі смертності хворих на ЦД значна частка належить ССЗ. Так, ризик розвитку інфаркту міокарда, ішемічного інсульту головного мозку у пацієнтів з ЦД підвищений у 2-3 рази порівняно з показниками в осіб того ж віку без порушень вуглеводного обміну. При цьому перебіг даних захворювань у них характеризується гіршими наслідками, а показники інвалідності та смертності більш високі. Так, у віці 30-55 років від ускладнень IХС помирають близько 35% хворих на ЦД, тоді як у загальній популяції кардіоваскулярні ускладнення є причиною смерті 8% чоловіків і 4% жінок. Вважається, що висока частота виникнення IХС в осіб з ЦД зумовлена раннім та прискореним розвитком атеросклерозу коронарних судин, так званою діабетичною макроангіопатією. Також до клінічних особливостей IХС у пацієнтів із ЦД відносять:

- високу частоту безболівих форм IХС та інфаркта міокарда;

- високу частоту виникнення постінфарктних ускладнень;
- високий рівень госпітальної летальності та смертності у віддалений період після інфаркту міокарда.

Оскільки основним патогенетичним механізмом, що призводить до розвитку атеросклерозу у хворих на ЦД, є генералізована дисфункція ендотелію судин, викликана гіперглікемією, провідним стратегічним напрямком терапії є зниження рівня глюкози в крові. Зниження рівня глікозильованого гемоглобіну Hb1Ac на 1% сприяє зниженню частоти виникнення мікроангіопатії на 37%, інфаркту міокарда на 14%, ураження периферичних судин на 43%, летальності, пов'язаної із ЦД, на 21%.

Отже, основною метою терапії є досягнення цільового рівня Hb1Ac, що становить < 7% у разі відсутності ССЗ. Менш жорсткий контроль за рівнем глікозильованого гемоглобіну (Hb1Ac – 7-7,5%) допустимий у пацієнтів із тяжкою супутньою патологією, наявністю серцево-судинних ускладнень ЦД, з тяжкою гіпоглікемією та великою тривалістю захворювання при неможливості протягом усього періоду хвороби досягти хорошого контролю.

Характеристика цукрознижувальної терапії наведена в таблиці 2.

У пацієнтів із ЦД та ризиком розвитку ССЗ поряд із цукрознижувальною терапією важливим напрямом лікування залишається контроль АТ. Цільовий рівень АТ у цієї категорії хворих становить 130-140/80-85 мм рт. ст.

У якості гіполіпідемічної терапії препаратами першої лінії виступають статини, які застосовуються незалежно від початкового рівня ХС ЛПНЩ для досягнення їх цільового рівня (< 1,8-2,0 ммоль/л).

Крім антигіпертензивних, гіполіпідемічних і глюкознижувальних засобів, для профілактики виникнення ССЗ в клінічній практиці використовують такі препарати:

- ацетилсаліцилову кислоту або інші антитромбозитарні засоби фактично у всіх хворих із ССЗ;
- β-адреноблокатори після інфаркту міокарда або за наявності дисфункції лівого шлуночка, пов'язаної з ІХС;
- ІАПФ в осіб з дисфункцією лівого шлуночка, асоційованою з ІХС і/або АГ;
- антикоагулянти у пацієнтів з ІХС і високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Серцево-судинна патологія залишається основною причиною інвалідності та передчасної смертності хворих на ЦД. Традиційний підхід, що полягає у лікуванні наявних ускладнень, не має значної ефективності. Очевидно, що в боротьбі із ССЗ необхідна превентивна стратегія лікування, яка полягає в усуненні основних факторів ризику.

У пацієнтів із ЦД зниження частоти первинних і повторних коронарних ускладнень, ішемічного інсульту, ураження периферичних артерій, а також зниження показників інвалідності досягається шляхом здійснення медикаментозної профілактики ССЗ.

Професор О.І. Мітченко представила увазі слухачів ще одну доповідь на тему «**Кардіоваскулярний ризик у хворих на цукровий діабет. Погляд кардіолога».**

ЦД становить значну проблему для лікарів-кардіологів з огляду на те, що більше половини іхніх пацієнтів мають синдром інсулінорезистентності. Наприклад, 66% осіб з уперше виявленим інфарктом міокарда мають порушену толерантність до глюкози (35%) та недіагностований ЦД (31%). До того ж у наш час спостерігаються високі темпи збільшення кількості хворих на ЦД, особливо 2-го типу. Можливими причинами «епідемії» ЦД 2-го типу є надмірне споживання жирів та безперервне збільшення кількості людей з ожирінням, що призводить до інсулінорезистентності та гіперглікемії; сидячий спосіб життя та, як наслідок, недостатня фізична активність; діабетогенічні екологічні фактори та лікарські засоби.

Таблиця 2. Переваги та недоліки засобів, що використовуються у лікуванні ЦД

Складова цукрознижувальної терапії	Зниження Hb1Ac	Переваги	Недоліки
1. Початок терапії			
Зміна стилю життя	1-2%	Низька вартість	Втрачає ефективність приблизно через 1 рік
Метформін	1-1,5%	Не спостерігається збільшення маси тіла, відсутні гіпоглікемії, низька вартість	Побічні ефекти зі сторони шлунково-кишкового тракту
2. Продовження терапії			
Інсулін	1,5-2%	Швидкий ефект, немає обмежень в дозі	Гіпоглікемії, збільшення маси тіла, необхідність в ін'єкціях
Препарати сульфонілсечовини	1-1,5%	Швидкий ефект, низька вартість	Гіпоглікемії, збільшення ваги
Тіазолідиніони	0,5-1,2%	Поліпшують ліпідний профіль	Затримка рідини, збільшення маси тіла, кардіотоксичність (розіглітазон)
Інгібітори DPP-4 інкретину (аналоги)	0,5-0,8% 0,5-1,0%	Не впливають на масу тіла	Побічні ефекти зі боку шлунково-кишкового тракту

КОНФЕРЕНЦІЯ

Результати дослідження East West Study показали, що кардіоваскулярний ризик у хворих на ЦД майже такий, як і у пацієнтів без ЦД, але з перенесеним інфарктом міокарда. Також доведено, що ризик ССЗ підвищується зі зростанням інсульнорезистентності. Більш високий кардіоваскулярний ризик у хворих на ЦД можна пояснити тим, що у них фактори ризику більш поширені та агресивні, поєднуються між собою у вигляді метаболічного синдрому та наявні вже у молодому віці. Крім того, у таких пацієнтів частіше виявляються порушення системи згортання крові та циркуляції АТ, більш часто виникають запальні процеси. Як показали результати дослідження PROCAM, комбінація факторів ризику у хворих на ЦД підвищує ймовірність розвитку інфаркту міокарда.

Варто зазначити, що при метаболічному синдромі дисліпідемія, яка теж є фактором ризику розвитку ССЗ, має особливий характер. Вона проявляється поєднанням гіпертригліцидемії, зниження рівня ХС ЛПВЩ та підвищення – ХС ЛПНЩ, аполіпопротеїну В, тому й набагато важче піддається корекції. За результатами дослідження CARDs, було відзначено ефективність аторвастатину в якості гіполіпідемічної терапії при ЦД та метаболічному синдромі.

Варто розглянути стандарти діагностики і лікування ЦД, а саме деякі положення рекомендацій Американської та Європейської діабетичних асоціацій.

Для встановлення діагнозу ЦД у невагітних дорослих використовують такі критерії: рівень глікозильованого гемоглобіну $\geq 6,5\%$ або глюкози плазми крові натще $\geq 7,0$ ммоль/л, а також концентрація глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л в ході орального тесту толерантності до глюкози. Також варто проводити тестування безсимптомних пацієнтів на наявність діабету та виконувати оцінку ризику розвитку в них ЦД при надлишковій масі тіла (індекс маси тіла ≥ 25 кг/м²) і за наявності додаткових факторів ризику діабету.

Лікування в кожному конкретному випадку залежить від віку/очікуваної тривалості життя, супутніх станів, тривалості діабету, епізодів гіпоглікемії, наявності серцево-судинних/мікросудинних ускладнень. Основні цілі лікування ЦД такі:

- модифікація способу життя (відмова від шкідливих звичок, спеціальне навчання пацієнтів, самоспостереження);
- досягнення цільового рівня глікозильованого гемоглобіну – $\leq 6,5\%$, глюкози натще – 3,8-7,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – $< 1,8$ ммоль/л;
- досягнення цільового рівня АТ – 130/80 мм рт. ст.

Доведено, що інтенсивна інсульнотерапія при ЦД 1-го типу знижує смертність та захворюваність на серцево-судинну патологію. У пацієнтів з ЦД 2-го типу та збільшеною масою тіла як препарат 1-го ряду рекомендується метформін. При невдалих спробах досягти цільового рівня глюкози при ЦД 2-го типу повинна бути розглянута можливість раннього призначення інсульнотерапії. При лікуванні АГ у хворих на ЦД перевага надається комбінованій терапії. З метою ренопротекції рекомендується використовувати ІАПФ при ЦД 1-го типу та БРА при ЦД 2-го типу.

Також прогностично важливо проводити адекватне лікування IXС у пацієнтів з ЦД.

Таким чином, відповідно до існуючих даних, можна зробити висновок, що поширеність факторів ризику ССЗ значно вища серед осіб із ЦД, ніж у загальній популяції. Контингент хворих на ЦД та АГ потребує особливої уваги лікарів багатьох профілів (сімейних лікарів, кардіологів, ендокринологів) для покращання діагностики та лікування цієї мультифакторної патології.

У доповіді «Національні рекомендації з артеріальної гіпертензії: клінічна настанова та протокол лікування» професор Ю.М. Сіренко представив слухачам оновлені національні рекомендації з лікування АГ (клінічна настанова). До складу робочої групи, яка брала участь у їх розробці, увійшли представники Української асоціації кардіологів, спеціалісти МОЗ України та Державного експертного центру МОЗ України, що є членом Міжнародної мережі настанов (Guidelines International Network) та Міжнародного проекту з адаптації клінічних настанов (ADAPTE, Франція).

В основу представленої оновленої та адаптованої клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія» покладено рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ (2008), які відповідають сучасним науковим розробкам, зокрема положенням клінічної настанови з АГ, розробленої ESH та ESC (2007). Крім того, робоча група використовувала американські рекомендації Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC), рекомендації Міжнародного товариства гіпертензії та комітету експертів ВООЗ, британську клінічну настанову National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). У результаті ці настанови та протокол лікування лягли в основу наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384.

Згідно з класифікацією, АГ – це підвищення САТ до 140 мм рт. ст. і вище або ДАТ до 90 мм рт. ст. і вище, якщо таке підвищення є стабільним, тобто підтверджується при повторних вимірюваннях АТ (не менше ніж 2-3 рази у різні дні протягом 4 тиж.).

Основною метою лікування АГ є зниження смертності від ССЗ. Чим вищий АТ, тим вищим є ризик мозкового інсульту, IXС та передчасної смерті. Довготривала АГ призводить до ураження органів-мішней, у т.ч. до гіпертрофії лівого шлуночка, серцевої недостатності, ураження нирок аж до розвитку ниркової недостатності тощо. Алгоритм оцінки стану хворого та вибору лікування при виявленні у пацієнта АГ представлений на схемі 1.

Досягнення мети лікування можливе тільки у разі максимального зниження сумарного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і передбачає:

- досягнення та підтримання цільового рівня АТ – $< 140/90$ мм рт. ст. для усіх хворих при хорошій переносимості лікування; $< 130/80$ мм рт. ст. при ЦД, IXС; $< 125/70$ мм рт. ст. при ураженні нирок та протеїнурії ≥ 1 г/доб;

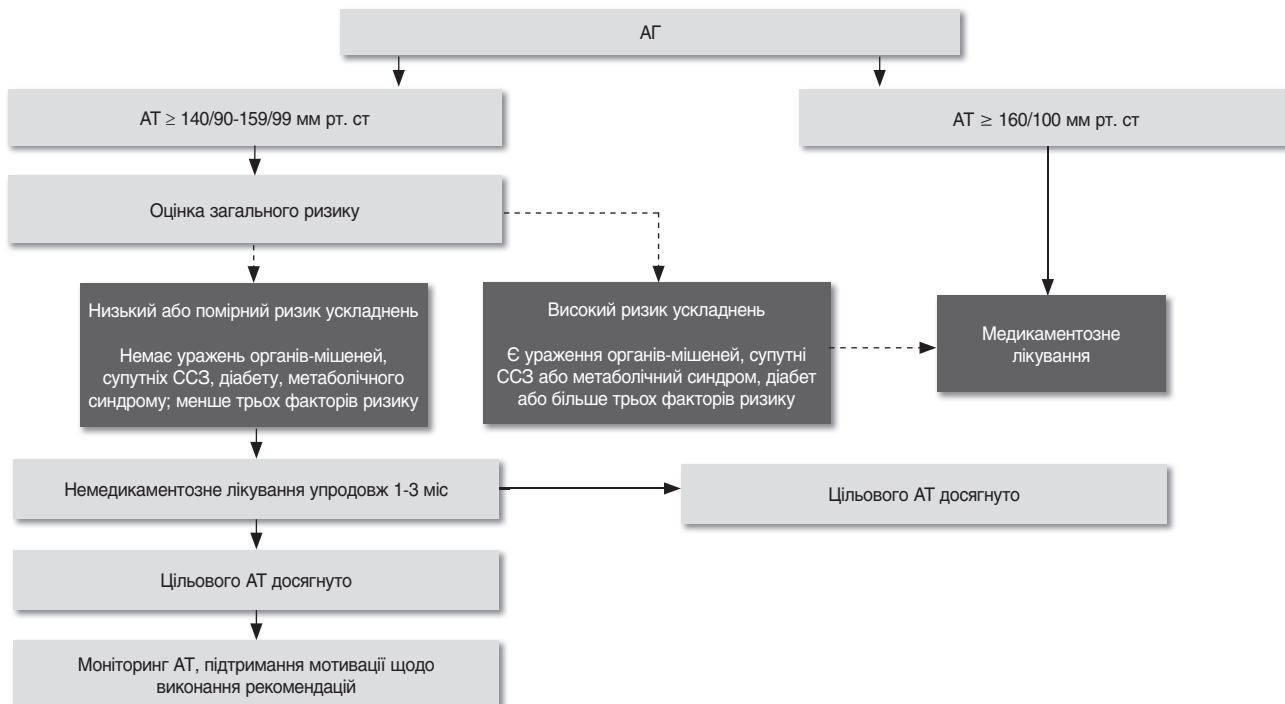


Схема 1. Тактика лікування при виявленні АГ

- модифікацію факторів ризику (відмова від паління, дотримання здорової дієти, обмеження вживання солі та алкоголю, підвищення фізичної активності тощо);
- ефективне лікування супутніх клінічних станів (ЦД, гіперхолестеринемії тощо).

Основні позитивні результати медикаментозної терапії зумовлені не використанням конкретних груп антигіпертензивних препаратів, а лише фактам зниження АТ. Доведено, що препарати першої лінії (діуретики, ІАПФ, антагоністи кальцію тривалої дії, антагоністи рецепторів ангіотензину II, β-адреноблокатори) при застосуванні еквівалентними дозами приводять до однакового зниження АТ та суттєвого зниження ризику серцево-судинних ускладнень. Також у лікуванні хворих на АГ використовують препарати другої лінії: α_1 -адреноблокатори, алкалойди раувольфії, центральні α_2 -агоністи (клонідин, гуанфацин, метилдопа), агоністи імідазолінових рецепторів (моксонідин), прямі інгібітори реніну (аліскірен). Усі класи гіпертензивних препаратів мають свої позитивні та негативні сторони, будь-яке їх ранжування для загальної популяції хворих на АГ є непотрібним і може привести до помилок.

Комбінована терапія необхідна 50-75% пацієнтів з АГ. У випадку неефективності монотерапії не слід підвищувати дозу лікарського засобу до максимальної, оскільки це підвищує вірогідність виникнення побічних ефектів. Краще застосовувати комбінацію з двох, а за необхідності — трьох-чотирьох препаратів. Продовжує збільшуватися кількість доказів того, що у переважної частини пацієнтів з АГ ефективний контроль АТ може бути досягнутий тільки шляхом призначення принаймні двох антигіпертензивних лікарських засобів різних фармакологічних груп.

Застосування комбінації двох антигіпертензивних препаратів має перевагу і для стартової терапії, зокрема у хворих з високим серцево-судинним ризиком, для яких бажаним є ранній контроль АТ. За можливості слід використовувати фіксовані комбінації (в одній таблетці), оскільки спрощення режиму прийому препаратів сприяє підвищенню прихильності до лікування.

Результати нещодавно проведених досліджень свідчать про підвищення ефективності лікування АГ при використанні комбінації діуретика з ІАПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II, або блокатором кальцієвих каналів, а в останніх великомасштабних випробуваннях продемонстровано ефективність комбінації ІАПФ та блокатора кальцієвих каналів. Поєднання антагоніста рецепторів ангіотензину II та блокатора кальцієвих каналів також є раціональним і ефективним. Наведені комбінації можуть бути рекомендовані для пріоритетного використання. Прийом комбінації двох антигіпертензивних препаратів не дає змоги досягти адекватного контролю АТ приблизно у 15-20% пацієнтів з АГ. За необхідності призначення трьох лікарських засобів найбільш раціональним є комбінація блокатора ренін-ангіотензинової системи, блокатора кальцієвих каналів та діуретика ефективними дозами.

Розглянемо також основні підходи до лікування гіпертензивних кризів (схема 2), які поділяються на:

- ускладнені кризи (з гострим або прогресуючим ураженням органів-мішеней), що становлять пряму загрозу життю хворого, потребують негайного, протягом однієї години, зниження АТ;
- неускладнені кризи (без гострого або прогресуючого ураження органів-мішеней), що становлять потенційну загрозу життю хворого, потребують швидкого, протягом кількох годин, зниження АТ.

КОНФЕРЕНЦІЯ



Схема 2. Тактика лікування при гіпертензивних кризах

Для профілактики гіпертензивних кризів вирішальне значення має регулярна терапія хронічної гіпертензії. Лікування поліпшує перебіг хвороби і знижує частоту ускладнень. Виявлення вторинних форм АГ на початку захворювання і диференційований підхід до їх лікування також є обов'язковими умовами запобігання гіпертензивним кризам.

Особливої уваги потребує поєднання АГ і ЦД. Серед хворих на АГ поширеність ЦД в 2-2,5 рази вища, ніж серед нормотензивних осіб. Необхідно знижувати АТ у даної категорії пацієнтів до 130/80 мм рт. ст. або нижче. Оптимальним є найнижчий рівень тиску, який добре переноситься хворим.

У пацієнтів з ЦД, у яких САТ перевищує пороговий рівень на 20 мм рт. ст. та/або ДАТ – на 10 мм рт. ст., доцільно розпочинати лікування із призначенням комбінованої антигіпертензивної терапії з використанням двох препаратів 1-го ряду.

Лікування хворих на АГ із супутнім ЦД потребує врахування індивідуального ризику ускладнень і застосування залежної від цього диференційованої тактики. Для осіб з дуже високим ризиком ускладнень пріоритетним завданням є зниження АТ. Можна використовувати будь-які препарати 1-го ряду, які у конкретного хворого ефективно знижують АТ і не викликають побічних ефектів. В осіб з помірним ризиком ускладнень доцільним є застосування метаболічно нейтральних препаратів — ІАПФ, БРА та антагоністів кальцію. У пацієнтів з більш низьким ризиком ускладнень також слід використовувати метаболічно нейтральні препарати — ІАПФ, БРА та антагоністи кальцію.

Окрім антигіпертензивної терапії, в загальній популяції хворих на АГ актуальним є призначення гіполіпідемічної та антитромбоцитарної терапії. Усі

пацієнти з АГ зі встановленими ССЗ або із ЦД 2-го типу повинні отримувати терапію статинами, спрямовану на зниження рівня загального ХС і ХС ЛПНЩ у крові до < 4,5 ммол/л та < 2,5 ммол/л відповідно і до більш низького рівня, якщо це можливо. Хворі на АГ, що не мають ССЗ, але у яких наявний високий серцево-судинний ризик ($\geq 20\%$ упродовж наступних 10 років), також повинні отримувати терапію статинами, навіть якщо рівень загального ХС або ХС ЛПНЩ у них не підвищений.

Антитромбоцитарні (антиагрегантні) засоби, зокрема ацетилсаліцилова кислота низькими дозами, слід призначати пацієнтам з АГ, які уже перенесли серцево-судинні події, за умови відсутності надмірного ризику виникнення кровотечі. Потрібно також розглянути доцільність застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти у хворих на АГ старше 50 років без серцево-судинних ускладнень в анамнезі, які мають високий та дуже високий додатковий ризик, та в осіб з підвищением вмісту креатиніну в крові, навіть у випадку помірного його зростання. Для зниження ризику геморагічного інсульту лікування антитромбоцитарними препаратами потрібно розпочинати після досягнення ефективного контролю АТ.

Таким чином, можна зробити висновок, що оптимальною для лікування АГ на сучасному етапі є комбінація «антигіпертензивний препарат + статин + антитромбоцитарний препарат (за показаннями)».

Д.мед.н., професор ДУ «ННЦ „Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска“ НАН України» Е.П. Свіщенко виступила із доповіддю «Ураження головного мозку у пацієнтів із гіпертонічною хворобою».

Патофізіологія уражень головного мозку при АГ складається з таких фрагментів: ураження дрібних судин (ремоделювання судин, артеріолосклероз, мікроаневризми), великих судин (атеросклероз) та гіпертрофія лівого шлуночка й фібріляція передсердь.

Пряма пошкоджуюча дія гіпертензії на судини проявляється пошкодженням ендотелію, внаслідок чого відбувається накопичення ліпідів в уражених ділянках артеріол, гіаліноз, звуження просвіту судин та, як результат, ішемічні інсульти. Це можуть бути як мікроінсульти (лакунарні), так і більш поширені ураження головного мозку, які виникають при закупорці тромбом чи емболом великих судин (сонної артерії або її гілок). Однією з найчастіших причин ішемічних інсультів при гіпертонічній хворобі є кардіоемболічні інсульти, що розвиваються в основному на фоні гіпертрофії лівого шлуночка (утворення пристінкових тромбів), поєднаної із фібріляцією передсердь.

Також при АГ може виникати інший вид інсультів – геморагічний, коли під дією високого тиску судини розриваються, що спричиняє крововиливи в різні ділянки мозку. Найбільш уразливою у цьому відношенні є основа мозку, де система кровообігу має свої анатомічні особливості (короткі малорозгалужені артерії).

Частота ішемічних інсультів значно перевищує частоту геморагічних – 85 і 15% відповідно.

При АГ у людей похилого віку страждає й когнітивна функція. Порушення її виникає внаслідок інфарктів мозку, ураження білої речовини мозку або його атрофії, яка частіше має місце в осіб з підвищеним АТ.

З огляду на вищесказане профілактика інсультів полягає, перш за все, у ефективній антігіпертензивній терапії. Також перспективними напрямами щодо зменшення кількості інсультів є лікування, направлене на профілактику гіпертрофії лівого шлуночка, антикоагулянтна терапія при фібріляції передсердь та застосування статинів для запобігання розвитку атеросклерозу.

Як показують дослідження, кожен додатковий рік лікування АГ в середньому від занижує ризик судинної деменції та хвороби Альцгеймера на 6%, і чим триває лікування, тим нижчий ризик деменції.

У керівництві ESH/ESC 2007 р. і в його оновленій редакції 2009 р. виділено 5 груп лікарських засобів 1-го ряду, що однаково ефективно знижують АТ і є основними в лікуванні АГ. Індивідуальний вибір препарату залежить від багатьох факторів, зокрема

від здатності запобігати ускладненням і ураженню органів-мішеней. Група БРА визнана особливо ефективною у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка. У дослідженнях останніх років продемонстровано здатність деяких препаратів цієї групи чинити більш виражену церебропротекторну дію в порівнянні з іншими препаратами 1-го ряду. Результати великих клінічних досліджень свідчать про неоднакову церебропротекторну дію БРА всередині групи. Переваги в запобіганні інсульту у хворих на АГ доведені для лозартану (у порівнянні з атенололом, LIFE), кандрасартану (порівняно з плацебо, SCOPE), епросартану (у порівнянні з нітренділіном, MOSES).

Таким чином, доказова база, сформована в результаті проведення вищевказаних досліджень, дає змогу рекомендувати призначення БРА для ефективного зниження АТ, профілактики розвитку цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів з АГ, а при виявленні гіпертрофії лівого шлуночка — для запобігання її прогресуванню.

Підготував Олександр Шмерхльов

ДАЙДЖЕСТ

Здоровые клетки сердечной мышцы вырастили из клеток кожи пациентов

Впервые в медицинской науке израильским ученым удалось превратить клетки кожи пациентов с сердечной недостаточностью в здоровые новые клетки сердечной мышцы.

Результаты исследования, проведенного под руководством Лиора Гепштейна (Lior Gepstein) из медицинского центра «Рамбам» (Хайфа, Израиль), были опубликованы в European Heart Journal.

Как отмечает профессор Гепштейн, из клеток кожи пожилых пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью можно получить сокращающиеся в лабораторных условиях здоровые молодые клетки, точно такие, из каких состояла сердечная мышца этих людей, когда они только родились.

Авторы исследования изъяли клетки кожи у двух мужчин в возрасте 51 и 61 год с сердечной недостаточностью. Этот материал перепрограммировали с помощью трех факторов транскрипции (Sox2, Oct4 и Klf4), которые вместе с известной лекарственной молекулой – валпроевой кислотой, изменяющей свойства натриевых каналов мембран, вносили в ядро изъятых клеток. В результате такого перепрограммирования были получены плuriпотентные стволовые клетки человека (human-induced pluripotent stem cells), подобные эмбриональным стволовым клеткам, из которых на следующем этапе работ вырастили клетки сердечной мышцы (кардиомиоциты). Последние не отличались от подобных клеток, полученных в контролльных экспериментах при использовании в качестве исходного

материала клеток кожи молодых и здоровых добровольцев. Новые клетки сердечной мышцы, внесенные в уже существующую подобную ткань, начинали биться в унисон через 24-48 ч. Полученную из новых кардиомиоцитов ткань трансплантировали в сердце здоровых крыс, где имплантат также синхронизировался с органом хозяина.

В отличие от первых экспериментов по перепрограммированию взрослых клеток в индуцированные плuriпотентные, в опытах израильских ученых не был задействован четвертый фактор транскрипции под названием c-Myc, который известен как онкоген. Кроме того, авторы использовали альтернативную предыдущим стратегию вирусного переноса факторов перепрограммирования в клеточное ядро: после того как информация достигала цели, они удаляли вирус во избежание онкогенеза, вызываемого встраиванием в генетический материал клетки вирусной генетической последовательности.

По мнению ученых, клинические испытания метода восстановления пораженной сердечной мышцы с помощью человеческих индуцированных плuriпотентных клеток могут начаться не раньше чем через пять-десять лет. Главным препятствием на этом пути, со слов профессора Гепштейна, является опасность онкогенеза: полученные в результате перепрограммирования клетки могут выйти из-под контроля и превратиться в опухолевые.

Несомненным преимуществом продемонстрированного подхода является то, что кардиомиоциты для замены поврежденного участка выращены из клеток пациента, следовательно, не должны отторгаться как чужеродный материал.

По материалам: www.medportal.ru

Академия инсульта

Всеукраинская общественная организация «Украинская ассоциация борьбы с инсультом» при поддержке МЗ Украины, Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Научного общества неврологов, психиатров и наркологов Украины, Всемирной организации по борьбе с инсультом (World Stroke Organization), Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation, ESO) в рамках просветительско-профилактической программы «Стоп инсульт» провела ряд мероприятий, посвященных Всемирному дню борьбы с инсультом (29 октября). В частности, 1-2 ноября этого года в Киеве в стенах НМАПО им. П.Л. Шупика проходил научно-просветительский форум «Академия инсульта», главной темой которого стали мультидисциплинарные вопросы современной инсультологии.



Н.Е. Полищук, д.мед.н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заведующий кафедрой нейрохирургии НМАПО им. П.Л. Шупика, президент Всеукраинской общественной организации «Украинская ассоциация борьбы с инсультом» открыл конференцию докладом «Здоровье нации, или как ценят здоровье украинцы?».

Демографическая ситуация в Украине продолжает ухудшаться несмотря на то, что за последние годы наметилась тенденция к снижению смертности и повышению рождаемости. По данным Госстата, за первое полугодие 2012 г. в Украине умерло на 91 980 человек больше, чем родилось. Таким образом сохраняется отрицательный естественный прирост населения. По состоянию на 1 июля этого года население Украины составило 45 млн 562 тыс. человек. При этом число пенсионеров увеличивается, а граждан трудоспособного возраста, напротив, – уменьшается, т.е. отмечается старение нации (табл. 1).

При неудовлетворительной медико-демографической ситуации в Украине наблюдается постоянное ухудшение состояния здоровья населения и халатное к нему отношение. Так, на 1000 украинцев приходится 1500 болезней. Общий уровень заболеваемости на 100 тыс. населения за последний год повысился на 0,6% (удельный вес – 7,2%), общий уровень распространенности заболеваний – на 4,7%, при этом патологии системы кровообращения – на 2,2%.

В структуре смертности в Украине в 2011 г. лидирующую позицию занимают сердечно-сосудистые

Таблица 1. Медико-демографическая ситуация в Украине в 2009-2011 гг.

Демографические показатели	2009 г.	2011 г.
К-во населения, млн	46,0	45,6
Смертность (число умерших на 1000 человек населения)	15,3	14,5
Рождаемость (к-во родившихся на 1000 человек населения)	11,1	11,0
Естественный прирост населения, %	-4,2	-3,5
Средняя ожидаемая продолжительность жизни, лет		
Женщины	74,85	74,7
Мужчины	64,36	65,8

заболевания – 66,3%. На долю онкопатологии приходится 13,4%, несчастных случаев – 6,3%, заболеваний органов пищеварения – 3,8%, заболеваний дыхательной системы – 2,7%, инфекционных и паразитарных болезней – 2,1%, других – 5,4%. Более чем у половины украинцев диагностируют заболевания системы кровообращения, из них у 12 млн лиц – гипертоническую болезнь, которая является основным фактором риска инфаркта миокарда и мозгового инсульта (табл. 2).

Количество случаев смерти на 100 тыс. населения в результате инсульта в Украине уменьшилось с 832 случаев в 2005 г. до 557 – в 2011 г. (рис. 1).

Число курящего населения с 2006 г. уменьшилось на 1,5 млн, при этом уровень заболеваемости аллергической патологией снизился на 18%. Суммарная смертность от внешних причин в 2010 г. снизилась по сравнению с 2007 г., в

Таблица 2. Распространенность основных заболеваний системы кровообращения среди взрослого населения в Украине (2010 г.)

Заболевания	Распространенность	
	Абсолютное количество	На 100 тыс. населения
Кардиоваскулярные заболевания	25 896 126	68 687,3
Гипертоническая болезнь	12 122 512	32 154,0
Ишемическая болезнь сердца	8 843 165	23 455,8
Острый инфаркт миокарда	50 004	132,6
Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ)	3 198 061	8 482,6
Инсульт	106 427	282,3

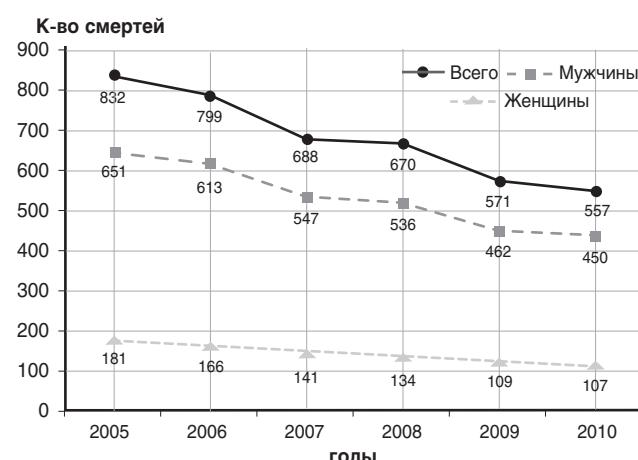


Рис. 1. Количество смертей от инсульта на 100 тыс. трудоспособного населения в год в Украине за 2005-2012 гг. (по данным Госкомстата)

частности от патологий органов дыхания – на 26%; от астмы и бронхобструктивных заболеваний – на 40%, эмфиземы – на 80%; от алкоголизма – на 30%; вследствие дорожно-транспортных происшествий в 2011 г. – на 40%.

Употребление алкоголя в 2011 г. уменьшилось на 17,8% по сравнению с 2010 г., но уже в 2012 г. увеличилось на 15%. По состоянию на сентябрь 2012 г. средний уровень употребления алкоголя в Украине составил 13 л абсолютного спирта на душу населения в год. В результате этого можно спрогнозировать возрастание уровня смертности украинцев в ближайшие годы.

Докладчик акцентировал внимание на том, что профилактика и мотивация к здоровому образу жизни стоят гораздо меньше, чем какое-либо лечение, но при этом, несомненно, требуют намного больше усилий. Поэтому среди нашего населения необходимо проводить санитарно-просветительскую работу касательно более сознательного отношения к состоянию своего здоровья, в частности отказа от вредных привычек, пользы физической активности и т.д.



Т.С. Мищенко, д.мед.н., профессор, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Неврология», руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», член правления Всеукраинской общественной организации «Украинская ассоциация борьбы с инсультом» представила доклад «Состояние и перспективы развития ангионеврологии в Украине».

По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется 16 млн новых случаев мозгового инсульта, по причине этого заболевания умирают 5,7 млн человек в год, что составляет 10% смертности населения планеты. К 2030 г. количество новых случаев инсульта достигнет 23 млн, летальных случаев – 7,8 млн ежегодно, перенесут инсульт 77 млн человек.

В Украине в 2011 г. зарегистрировано 3 192 923 случая всех форм ЦВЗ, что на 100 тыс. населения составляет 8493, и 110 753 случая инсультов – 294,6 на 100 тыс. населения (рис. 2).



Рис. 2. Распространенность ЦВЗ в Украине в 2000-2011 гг. (по данным статистики МЗ Украины)

Рост распространенности ЦВЗ в нашей стране объясняют старением населения, повышением частоты артериальной гипертензии, сахарного диабета, курением, злоупотреблением алкоголем, нерациональным питанием, гиподинамией, ожирением, хроническим стрессом, депрессией, неблагоприятной экологической ситуацией.

В Украине в структуре ЦВЗ львиная доля принадлежит хроническим нарушениям мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга); в остальных случаях имеют место транзиторные ишемические атаки (ТИА) и мозговые инсульты. Согласно статистике МЗ Украины, в 2011 г. насчитывалось 37 942 новых случаев ТИА (100,9 на 100 тыс. населения) и 106 427 (294,6 на 100 тыс. населения) – мозгового инсульта

КОНФЕРЕНЦІЯ

(рис. 3, 4). Каждую пятую минуту кто-то из наших соотечественников впервые переносит инсульт. В одной трети случаев это заболевание поражает людей трудоспособного возраста.



Рис. 3. Уровень заболеваемости ТИА в Украине за период 2000-2011 гг.



Рис. 4. Уровень заболеваемости мозговым инсультом в Украине за период 2000-2011 гг. (по данным статистики МЗ Украины)

Традиционно все мозговые инсульты подразделяют на ишемические и геморрагические. Определение подтипа инсульта является принципиально важным, так как от этого зависит тактика лечения и профилактики у данной категории больных. Ишемические инсульты (инфаркты мозга) вызваны локальной ишемией участка головного мозга со стойкими (более 24 ч) либо приводящими к летальному исходу нарушениями его функций. В зависимости от патогенетического подтипа выделяют криптогенный (30%) лакунарный (25%), кардиоэмболический (20%), атеротромботический (в результате атеросклероза церебральных артерий – 20%) и другие (гемодинамический, гемореологический – 5%) инфаркты мозга. Геморрагические мозговые инсульты обычно различают по виду кровоизлияния в мозг: паренхиматозные, субарахноидальные (подоболочечные), спонтанные (нетравматические) эпидуральные и субдуральные кровоизлияния. В структуре мозговых инсультов преобладают инфаркты мозга: до 88% всех случаев приходится на ишемический инсульт и соответственно 12% – на геморрагический (Albers G.W. et al., 2004; Thom T. et al., 2006). Соотношение между ишемическим и геморрагическим инсультом

в нашей стране составляет 4:1. Именно с геморрагическими инсультами связан высокий процент смертности у этой категории пациентов, до 50% из них умирают в острейшем периоде заболевания.

Выделяют некорригируемые (возраст, пол, расовая принадлежность, генетическая предрасположенность) и корригируемые (артериальная гипертензия – в 63,5% случаев, гиперхолестеринемия, болезни сердца, сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем, каротидный стеноз, метаболический синдром) факторы риска развития мозгового инсульта. На сегодняшний день нет единого мнения по поводу того, могут ли повышать риск мозгового инсульта воспаление (С-реактивный белок), повышенный уровень гомоцистеина в крови, дефицит витаминов и фолиевой кислоты, сонное апноэ, депрессия, мигрень, инфекции верхних дыхательных путей (*Chlamydia pneumoniae*), изменение метеоусловий (потепление), сухой воздух, загрязнение окружающей среды.

Риск развития инсульта зависит от уровня артериального давления. Так, повышение последнего на 10 мм рт. ст. приводит к возрастанию риска инсульта на 20-30% (Collins R., MacMahon S., 1994). В свою очередь, сахарный диабет является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. При его наличии у пациента наблюдается повышение риска ишемической болезни сердца в 2-4 раза, инфаркта миокарда – в 6-10 раз, мозгового инсульта – в 2-6 раз. В странах Европы сахарным диабетом страдает 4% населения, из них 1-2% – лица моложе 50 лет, 10% – старше 65 лет. В Украине это заболевание диагностировано у 2,4% населения, хотя истинная его распространенность в 3-4 раза выше. Число больных сахарным диабетом удваивается каждые 12-15 лет.

В 2011 г. Украина заняла пятое место из 188 стран мира (после Молдовы, Чехии, Венгрии, России) по уровню потребления алкоголя на душу населения в возрасте 15 лет и старше – 15,6 л. По количеству выкуриваемых сигарет на душу населения наша страна занимает третье место в мире после Греции и Словении.

Выделяют такие факторы риска внутримозговых кровоизлияний, как:

- артериальная гипертензия;
- аномалии артериальной системы головного мозга (аневризмы, ангиомы, артериовенозные мальформации);
- ишемический инсульт (геморрагическая трансформация инфаркта);
- сахарный диабет;
- курение;
- злоупотребление алкоголем;
- употребление кокаина;
- использование варфарина, ацетилсалicyловой кислоты (АСК) или других антитромботических средств;
- заболевания крови, коагулопатии;
- соматические заболевания;
- перенесенные черепно-мозговые травмы.

Отдельного внимания заслуживает ятrogenный инсульт, обусловленный назначением тромболитической, пероральной антикоагулантой, гормональной пульс-терапии (вызывают интракраниальные кровоизлияния), гипотензивных средств (при чрезмерном снижении артериального давления может развиться ишемический инсульт).

По данным статистики МЗ Украины, в 2011 г. в структуре смертности от ЦВЗ (209,3 на 100 тыс. населения) в нашей стране первое место принадлежит ишемическому инсульту (45,2%), на втором месте находятся внутримозговые кровоизлияния (28,9%), на третьем – инсульт неуточненной этиологии (14,3%), четвертую позицию занимает субарахноидальное кровоизлияние (2,9%). Смертность от мозгового инсульта составила 86,6 на 100 тыс. населения (рис. 5), при этом данный показатель в экономически развитых странах не превышает 37-47 на 100 тыс. человек. ЦВЗ являются ведущей причиной первичной инвалидизации взрослого населения трудоспособного возраста (рис. 6).

К-во случаев на 100 тыс. населения

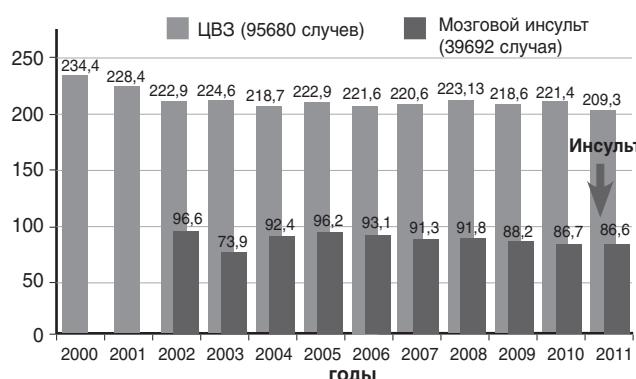


Рис. 5. Уровень смертности от ЦВЗ и мозгового инсульта в Украине за период с 2000 по 2011 гг. (по данным статистики МЗ Украины)

К-во случаев на 100 тыс. населения

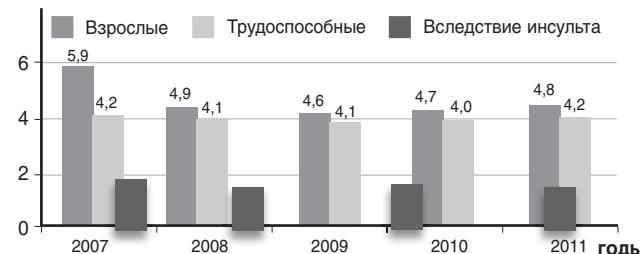


Рис. 6. Первичная инвалидизация больных ЦВЗ в Украине за период с 2007 по 2011 гг. (по данным Украинского государственного НИИ медико-социальных проблем инвалидности)

Организация помощи больным мозговым инсультом должна включать первичную и вторичную профилактику, меры неотложной помощи, а также проведение реабилитационных мероприятий в инсультном отделении. Специалист должен в течение нескольких часов диагностировать заболевание с помощью нейровизуализации и провести соответству-

ющее лечение. Своевременно оказанная медицинская помощь предотвратит обширный инсульт и минимизирует его осложнения (табл. 3).

Экстренная помощь пациенту с острым инсультом и ТИА основывается на четырех последовательных шагах (ESO, 2008):

- быстрое распознавание признаков и немедленное реагирование на инсульт или ТИА (класс II, уровень В);
- немедленное обращение за экстренной помощью и приоритет для скорой медицинской помощи (класс II, уровень В);
- первоочередная транспортировка больного с оповещением принимающего стационара (класс III, уровень В);
- немедленная госпитализация в отделение интенсивной терапии, клинический осмотр, лабораторные тесты, нейровизуализация и назначение адекватной терапии в принимающем стационаре (класс III, уровень В).

С точки зрения доказательной медицины лечение в остром периоде ишемического инсульта предполагает пребывание пациента в специализированном инсультном отделении, назначение тромболитической терапии, при непроведении таковой – введение АСК, при наличии отека мозга показана хирургическая декомпрессия. Базисная терапия включает коррекцию нарушений дыхания, регуляцию функций сердечно-сосудистой системы, нормализацию водно-электролитного баланса, контроль метаболизма глюкозы и температуры тела, купирование возникших осложнений (тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, отека мозга, судорог, пневмонии, инфекций мочевыводящих путей, пролежней и др.). Нейрореабилитация должна осуществляться мультидисциплинарной бригадой, основным координирующим звеном которой является невролог. Также в нее должны входить физиотерапевт, врач и методист ЛФК, массажист, рефлексотерапевт, логопед, эрготерапевт, психолог, медицинская сестра, социальный работник.

Стратегия вторичной профилактики инсульта состоит из следующих направлений:

- определение подтипа (механизма развития) первого инсульта или ТИА;
- коррекция факторов риска;
- применение антитромбоцитарных препаратов;
- использование антикоагулянтов у больных кардиоэмболическим инсультом;
- назначение статинов;
- каротидная эндартерэктомия.

Согласно рекомендациям ESO (2008), пациентам, которые перенесли ТИА или ишемический инсульт, показано лечение статинами. В частности, аторвастатин снижает риск мозгового инсульта на 23-25%. Результаты исследования Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL, 2006) продемонстрировали выраженный гиполипидемический эффект статинотерапии у больных атеросклеротическим инсультом или ТИА без

КОНФЕРЕНЦІЯ

Таблица 3. Оценка нейрональных потерь при типичном супратенториальном остром ишемическом инсульте с поражением крупного сосуда

Временной интервал	Утрата нейронов	Утрата синапсов	Утрата миелинизированных волокон	Старение на
За инсульт	1,2 млрд	8,3 трлн	7 140 км	36 лет
За час	120 млн	830 млрд	714 км	3,6 года
За минуту	1,9 млн	14 млрд	12 км	3,1 нед
За секунду	32 тыс.	230 млн	200 м	8,7 ч

ишемической болезни сердца, назначенной для снижения риска инсульта и кардиоваскулярных событий в будущем.

Антитромбоцитарная терапия – основная составляющая вторичной профилактики ишемического инсульта (атеротромботического, лакунарного или криптогенного) (табл. 4). К недостаткам такого лечения можно отнести резистентность к препаратам, ультерогенность, повышенный риск кровотечений.

Таблица 4. Выбор антитромбоцитарного препарата с целью профилактики ишемического инсульта

Показания	Препарат
Первый инсульт или ТИА (низкий риск)	АСК или АСК + дипиридамол
Перенесенная ТИА или инсульт (наличие в анамнезе заболеваний сердца и/или периферических артерий)	Клопидогрел
Резистентность к АСК	Клопидогрел
Новые события на фоне приема клопидогрела (пациенты высокого риска), стентирование, патология интракраниальных сосудов	Клопидогрел + АСК

Докладчик акцентировала внимание аудитории на том, что совершенствование системы оказания помощи больным с неврологической патологией возможно только при своевременной и быстрой диагностике заболевания с применением современных технологий; лечении, основанном на принципах доказательной медицины; контроле качества терапии; наличии высококвалифицированных кадров и объединении усилий врачей различных специальностей. Необходимым также является создание специализированных отделений, кабинетов оказания помощи пациентам с неврологическими нарушениями.

Т.С. Мищенко выступила с еще одним докладом «Почему мы не ставим диагноз мигрени или головной боли напряжения?».

Согласно данным J. Olesen, M. Leonardi (2003), в структуре патологии нервной системы в Европе преобладает мигрень – ею страдает около 41 млн человек. При этом на долю деменции приходится 5 млн больных, эпилепсии – 3,8 млн, вертебробогенных заболеваний – 3 млн, воспалительных – 2,8 млн, болезни Паркинсона – 1,5 млн, инсульта – 1 млн, черепно-мозговых травм – 0,8 млн, рассеянного склероза –

0,5 млн. В среднем мигрень отмечается у 10-12% (580 млн) населения земного шара, при этом у женщин она наблюдается в 2-2,5 раза чаще, чем у мужчин. Зачастую (в 68% случаев) мигреню страдают люди в возрасте 25-54 лет, при этом с возрастом частота ее проявлений снижается.

Заболевания нервной системы представляют серьезное экономическое бремя для общества. Так, результаты исследований вышеупомянутых авторов показали, что финансовые затраты на ведение пациентов с заболеваниями мозга в Европе составляют 35% от общего показателя для всех болезней. Ежегодные прямые и косвенные экономические потери от мигрени превышают 15 млрд дол. в США и 27 млрд евро в Европе. Амбулаторная экстренная помощь и госпитализация по причине мигрени обходятся в 817 дол. США на одного больного в год.

Мигрень (G43) – заболевание, предположительно связанное с дисфункцией вазомоторной регуляции и проявляющееся приступами интенсивной головной боли пульсирующего характера, чаще односторонней, локализующейся преимущественно в глазнично-лобно-височной области. Часто сопровождается тошнотой, рвотой, свето- и звукобоязнью, а также сонливостью и вялостью после приступа. Приступы начинаются в молодом возрасте и имеют наследственный характер.

Как правило, мигреню страдают люди довольно честолюбивые, обладающие высоким уровнем привязанностей, ответственные и добросовестные, любящие быть в центре внимания и в то же время уязвимые. Они упрямые, требовательны к себе и другим, склонны перегружать себя работой. Известно, что этому недугу были подвержены Юлий Цезарь, Фредерик Шопен, Чарльз Дарвин, Зигмунд Фрейд, Эдгар По и др.

Патогенез мигрени до конца не изучен, при этом существует несколько различных его теорий:

- биохимическая (при участии нейротрансмиттера 5-гидрокситриптамина [серотонин, 5-HT]);
- сосудистая (сужение мозговых сосудов приводит к компенсаторному снижению тонуса сосудов бассейна наружной сонной артерии);
- нейрогенная (нарушение гипotalамической регуляции);
- тригеминоваскулярная.

Наиболее распространенным (80%) типом является мигрень без ауры (простая мигрень), но в 20% случаев это заболевание ассоциируется с аурой (Linde M.,

2006). Течение приступов мигрени состоит из трех фаз – продромальной, фазы гемикрании и постпродромальной. Аура – комплекс фокальных неврологических симптомов, предшествующих приступу боли, реже возникающих одновременно или на фоне уже развернувшегося приступа боли.

К наиболее частым факторам риска возникновения приступов мигрени (триггерам) относят:

- гормональные: менструация, овуляция, прием оральных контрацептивов, заместительная гормональная терапия;
- диетические: употребление алкоголя (сухие красные вина, шампанское, пиво), богатых нитратами продуктов, шоколада, какао, орехов, яиц, сельдерея, выдержаных сортов сыра; пропущенный прем пищи;
- психогенные: стресс, послестрессовый период (выходные, отпуск), тревога, беспокойство, депрессия;
- средовые: яркий свет, сверкающие огни, флуоресцентное освещение, запахи, изменения погоды;
- связанные со сном: недостаток сна, пересыпание (мигрень «выходного дня»);
- вестибулярные: езда в поезде, автомобиле, перелеты, морское путешествие, катание на качелях;
- ассоциированные с применением лекарственных средств (нитроглицерина, гистамина, резерпина, ранитидина, эстрогенов, дипиридамола);
- другие (черепно-мозговая травма, физическое напряжение, переутомление, хронические заболевания).

Международным обществом по изучению головной боли (International Headache Society, IHS) в 2004 г. были пересмотрены и опубликованы определенные диагностические критерии для каждого вида мигрени. Для простой мигрени они таковы (для постановки диагноза необходимо наличие четырех из них):

- односторонняя локализация головной боли;
- пульсирующий характер головной боли;
- значительная интенсивность боли, снижающая активность больного и усугубляющаяся при монотонной физической работе и ходьбе;
- наличие хотя бы одного из следующих симптомов: тошнота, рвота, звуко- и светобоязнь;
- длительность атаки от 4 до 72 ч;
- не менее пяти атак в анамнезе, отвечающих перечисленным критериям.

Мигрень с аурой или ассоциированная мигрень характеризуется следующими диагностическими критериями (мигренозная атака должна иметь не менее трех из указанных признаков):

- полная обратимость симптомов ауры;
- длительность симптомов не более 60 мин;
- длительность светлого промежутка между аурой и началом головной боли менее 60 мин;
- соответствие критериям мигрени без ауры.

Различают следующие формы мигрени с аурой:

- офтальмическая (дефекты поля зрения, мерцающие скотомы);

- ретинальная, или сетчаточная (центральная или паракентральная скотома и преходящая слепота на один или оба глаза);
- офтальмоплегическая (преходящие глазодвигательные нарушения – птоз века, расширение зрачка, двоение в глазах);
- гемиплегическая, или гемипарестетическая (преходящий моно- или гемипарез с гемигипестезией, чаще на противоположной головной боли стороне);
- афатическая (преходящие частичная либо полная моторная или сенсорная афазия, реже дизартрия);
- вестибулярная (преходящие головокружения, нистагм, пошатывание при ходьбе);
- мозжечковая (преходящие координационные расстройства);
- базилярная (начинается с нарушения зрения, затем возникают двусторонняя слепота, головокружение, атаксия, дизартрия, парестезии, синкопальное состояние); эта форма чаще развивается у девочек 10-15 лет, в ее основе лежит сужение базилярной артерии или ее ветвей;
- мигренозная аура без головной боли.

К осложненным формам мигрени относят:

- мигренозный статус – серия тяжелых, следующих один за другим приступов с многократной рвотой, либо один, но очень тяжелый и продолжительный приступ в течение нескольких суток; такие больные требуют госпитализации;
- мигренозный инфаркт – развитие очаговых неврологических симптомов, которые регрессируют в течение нескольких дней (обычно до трех недель), – инфаркт с обратимым неврологическим дефицитом.

Доказано, что мигрень относится к факторам риска мозгового инсульта, особенно если она ассоциируется с аурой. Кроме того, существуют сведения о том, что мигрень является прогрессирующим расстройством с наличием структурных изменений ЦНС (Denuelle M. et al., 2008). Установлено, что у пациентов, длительно (более 15 лет) страдающих мигренью с высокой частотой приступов (больше трех приступов в месяц), повышается вероятность обнаружения патологических очагов при проведении МРТ по сравнению с больными с меньшей продолжительностью заболевания и редкими приступами. Кроме того, у пациентов с высокой частотой приступов отмечено уменьшение плотности серого вещества в лобной, лимбической и теменной областях и белого вещества в лобных долях. У больных, страдающих мигренью в течение длительного времени, наблюдается снижение анизотропии лобных долей, увеличение плотности белого вещества в мозжечке и уменьшение плотности серого вещества в стволе мозга и чечевицеобразном ядре. Возможно, с этим связано то, что мигренозные инфаркты, как правило, располагаются в мозжечке, в затылочной доле.

Докладчик привела данные касательно функциональных изменений в головном мозге во время

КОНФЕРЕНЦІЯ

приступа мигрени при использовании современных методов визуализации (табл. 5).

Таблица 5. Функциональные изменения в головном мозге во время приступа мигрени при проведении МРТ и позитронно-эмиссионной томографии

Метод визуализации	Результаты
Функциональная МРТ	Активация дорзальных отделов варолиева моста, ростральной части продолговатого мозга, центрального серого вещества, красного ядра, черной субстанции, передней поясной извилины, задней поясной извилины, мозжечка, таламуса, островка, префронтальной коры, височных долей, ножек мозга, голубого пятна
Позитронно-эмиссионная томография	Активация дорзальных отделов варолиева моста, ростральной части продолговатого мозга, передней поясной извилины, островка, полуциркулярного мозжечка, префронтальной коры, склерупы, cuneus

Менеджмент пациентов с мигренью включает проведение общих мероприятий (в т.ч. изменение образа жизни), симптоматической терапии и профилактики мигренозного приступа. Всем больным следует дать рекомендации общего характера:

- исключить известные провоцирующие факторы или стараться избегать их;
- соблюдать режим питания;
- спать достаточное для отдыха количество времени;
- поддерживать стабильное эмоциональное состояние;
- во время приступа экранироваться от раздражителей (затемненная комната, отсутствие громких звуков, резких запахов и др.);
- применять способы снятия напряжения с помощью аутогенной тренировки, прогрессивного расслабления мышц.

Симптоматическая терапия подразумевает купирование острой фазы мигрени, снижение интенсивности сопутствующих симптомов (тошноты, рвоты, фонофобии), сокращение продолжительности приступа. Лечение приступа мигрени с высоким уровнем достоверности включает поэтапное оказание медицинской помощи. Независимо от этапа терапии больному показан покой, снятие эмоционального напряжения, желательно сон.

На первом этапе применяют нестероидные противовоспалительные препараты: АСК 600-900 мг до четырех раз в сутки; ибuproфен 400-600 мг до четырех раз на день; напроксен 750-825 мг до двух раз в сутки; диклофенак калия от 50-100 мг до 200 мг в сутки. При необходимости таким больным назначают противорвотные препараты: метоклопрамид 10 мг или домперидон 20 мг.

На втором этапе при неэффективности пероральных форм пациенту показано ректальное введение анальгетиков, при необходимости – противорвотные средства: диклофенак в форме суппозиториев 100-200 мг в сутки, домперидон в свечах от 30-60 до 120 мг в сутки.

Третий этап включает назначение специфических противомигренозных средств. При появлении тошноты и рвоты на ранней стадии приступа или в других ситуациях, когда затруднен прием таблеток, у больных применяют специфические агонисты серотониновых рецепторов – триптаны: золмитриптан 5 мг в форме назального спрея; суматриптан 20 мг в форме назального спрея или 6 мг подкожно, или 25 мг в форме свечей; ризатриптан 10 мг в форме таблеток, быстро растворяющихся в воде (Lancet, Neurology, 2010).

Для лечения острых мигренозных приступов при очень быстром развитии симптомов показаны золмитриптан 5 мг в форме назального спрея, суматриптан 6 мг подкожно, дигидроэрготамин 1 мг внутримышечно.

Противопоказаниями к применению вышеуказанных препаратов являются неуправляемая гипертензия, наличие факторов риска ишемической болезни сердца или сосудистые заболевания головного мозга, возраст до 12 лет.

На четвертом этапе купирования мигрени больные получают комбинацию препаратов суматриптан 50 мг + напроксен 500 мг; диклофенак калия 75 мг внутримышечно + триптаны. Также показано применение эуфиллина, противоотечных препаратов.

Назначение профилактической терапии рекомендовано пациентам с тремя и более приступами в месяц, при тяжелых приступах, снижающих качество жизни, а также при приступах на фоне очаговой неврологической симптоматики (табл. 6). Профилактическое лечение следует начинать с назначения минимальных доз препарата, повышая их по мере необходимости. Длительность профилактической терапии варьирует от 4 до 6 мес, после чего дозировку постепенно снижают. Выбор лекарственного средства определяется профилем его безопасности и переносимости, состоянием больного, наличием у него сопутствующих заболеваний.

При хронической мигрени, когда боль становится постоянной и имеет смешанный характер, пациентам следует назначить антидепрессанты. К немедикаментозным способам лечения мигрени относят физиотерапию, иглоукалывание, психологическое воздействие, метод биологической обратной связи, гомеопатию и др.

Далее Т.С. Мищенко перешла к обсуждению темы головной боли напряжения (ГБН). Эта патология отмечается эпизодически у 40-80% общей популяции населения, хроническая ГБН – у 3% (Lyngberg et al., 2005).

ГБН (G44.2) – сжимающая, стягивающая или сдавливающая по типу каски или обруча, диффузная, двухсторонняя головная боль, возникающая в ответ на психическое перенапряжение, вызванное острым или хроническим стрессом, и/или развивающаяся вследствие повышения тонуса перикраниальных мышц (лобных, височных, затылочных).

К причинам ГБН относят:

- реакцию на психоэмоциональный стресс;

Таблица 6. Препараты для профилактического лечения мигрени

Препараты	Доза	Часто встречающиеся побочные эффекты
β-адреноблокаторы		
Пропранолол	40-120 мг 2 раза в сутки	Снижение трудоспособности, запасов энергии, усталость, постуральные нарушения; противопоказан при бронхиальной астме
Метопролол	25-100 мг 2 раза в сутки	См. выше
Антиконвульсанты		
Вальпроат	400-600 мг 2 раза в сутки	Сонливость, увеличение массы тела, трепет, выпадение волос, пороки развития плода, гематологические изменения или нарушения функции печени
Топирамат	50-200 мг в сутки	Парестезии, когнитивные нарушения, уменьшение веса; с осторожностью назначать при наличии в семейном анамнезе глаукомы, нефролитиаза
Габапентин	900-3 600 мг в сутки	Головокружение, седативный эффект

- аффективные состояния (тревога, депрессия);
- длительное напряжение мышц при антифизиологических позах – длительной работе за компьютером, вождении автомобиля, особенно в темное время суток, при работе с мелкими деталями;
- применение лекарственных средств (избыточный и длительный прием анальгетиков и транквилизаторов может индуцировать усиление боли, ее переход в хроническую и возникновение депрессивных состояний).

Триггерными факторами, провоцирующими усиление ГБН, выступают эмоциональный стресс, смена погоды, сильный ветер, вынужденное голодание, работа в душном помещении или в ночное время, прием алкоголя, длительное физическое и умственное перенапряжение.

Патогенетические механизмы ГБН до настоящего времени остаются недостаточно ясными. Не вызывает сомнений, что в основе ее возникновения существенную роль играет наличие хронического эмоционального стресса, который формируется под влиянием индивидуально значимых психогенных факторов у лиц с определенными особенностями личности и недостаточностью механизмов психологической защиты, а также функциональной недостаточностью антиноцицептивных систем. Указанные нарушения приводят к возникновению вегетативной, эндокринной и психомоторной активации, что проявляется повышением мышечного тонуса, ишемией, отеком и биохимическими изменениями в мышечной ткани.

ГБН имеет двустороннюю локализацию и тупой непульсирующий характер. Она начинается незаметно, обычно с затылочной области, и постепенно распространяется по всей голове и шее, но с некоторым преобладанием в области лба. Больные описывают ее как чувство внутреннего распирания, растяжения головы («голова, как футбольный мяч, надуваемый воздухом») или, напротив, как сдавление головы извне «металлическим обручем» либо «каской». Интенсивность боли слабая или умеренная, что позволяет больным продолжать свою обычную деятельность и даже выполнять физические нагрузки. В редких случаях отмечается повышенная чувствительность к свету или звуку (только к одному из них). Пациенты могут жаловаться на тошноту, однако рвота у них, как правило, отсутствует.

ГБН подразделяется на две формы: хроническую, при которой количество дней с головной болью составляет более 180 в год, и эпизодическую – менее 180 дней в год. Обычно течение заболевания благоприятное, но если приступы недостаточно эффективно купируются и эпизодически повторяются до 30 лет, то в дальнейшем головная боль может перейти в хроническую форму. Большинство случаев приходится на эпизодическую ГБН, и лишь 2-2,5% – на хроническую.

В лечении ГБН используют как лекарственные средства, так и немедикаментозные методы купирования боли. При редкой, эпизодической ГБН хороший эффект отмечается от периодического приема ненаркотических анальгетиков – АСК (500-1000 мг), парацетамола (1000 мг), напроксена (250-500 мг), ибuproфена (400 мг).

При ГБН, сопровождающейся напряжением периброкаинальных мышц, препаратами выбора являются миорелаксанты (тизанидин в дозе 2 мг однократно, толперизона гидрохлорид и др.).

Пациентам с эпизодической ГБН рекомендовано устранение (по возможности) факторов, провоцирующих боль, рациональная организация режима труда и отдыха, при необходимости прием обычных анальгетиков, а также физиотерапия.

Современный подход к лечению хронической ГБН обязательно предполагает назначение антидепрессантов (амитриптилина, имипрамина, анафрина, доксепина, флуоксетина, пароксетина, сертралина, миансерина, тианептина, тразодона, алпразолама и др.). При резистентности к антидепрессантам добавляют β-адреноблокаторы и нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, ибuproфен, кетопрофен, напроксен). В комплексную терапию включают миорелаксанты (тизанидин). Дозы препаратов и длительность курса определяются для каждого больного индивидуально в зависимости от степени выраженности симптоматики.

В завершение докладчик подчеркнула, что первичная головная боль широко распространена в популяции, при этом в клинической практике зачастую не используются диагностические критерии для выявления ее типа. Поэтому лечение таких пациентов в

КОНФЕРЕНЦІЯ

большинстве случаев, к сожалению, является не патогенетическим, а симптоматическим. Бесконтрольный прием анальгетиков может приводить к хронизации болевого синдрома – развитию абузусной головной боли.



Н.Ю. Бачинская, д.мед.н., профессор, руководитель отдела возрастной физиологии и патологии нервной системы ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чоботарева НАМН Украины» выступила с докладом «Сосудистые когнитивные нарушения: современные представления».

Сегодня бремя когнитивных нарушений становится все тяжелее в связи с глобальным увеличением продолжительности жизни людей, т.е. старением населения планеты. В то время как болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее часто диагностируемой причиной деменции, нарушение когнитивных функций при ЦВЗ является достаточно распространенным диагнозом и независимым фактором развития когнитивной дисфункции.

По данным Gorelick et al. (2011), деменция в целом в экономически развитых странах встречается у 5-10% людей в возрасте 65 лет и старше; в развивающихся странах ее частота выше. В настоящее время во всем мире насчитывается более 30 млн больных деменцией, при этом к 2040 г. их количество достигнет 81,1 млн, а к 2050 г. их число превысит 100 млн (рис. 7). Распространенность БА удваивается каждые 4,3 года, сосудистой деменции – каждые 5,3 года. Показатель заболеваемости возраст-зависимой деменцией составляет для БА 19,2 на 1000 человек в год, сосудистой деменции – 14,6. В большинстве случаев (40-50%) деменция вызвана БА, в 20-40% – имеет место сосудистая деменция, в 20% – смешанная деменция, в 10-20% случаев – другие причины (Maurer K., Ihl R. et al., 1993).

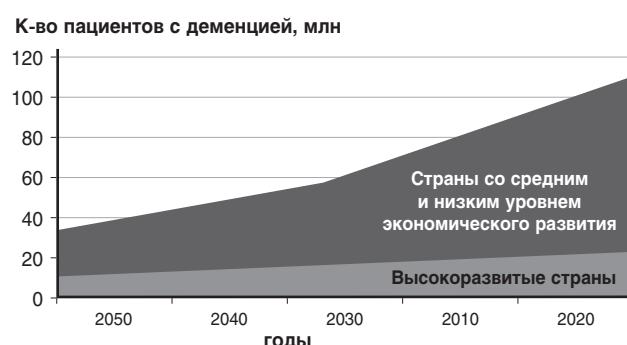


Рис. 7. Тенденции роста заболеваемости деменцией в будущем (ADI report, 2010)

За последние несколько десятилетий произошла значительная эволюция в терминологии когнитивного дефицита, ассоциированного с ЦВЗ. В 1974 г. V.C. Hachinski et al. предложил термин «муль-

тиинфарктная деменция», который использовался для идентификации пациентов с деменцией, развивающейся после множественных инсультов. С. Loeb (1985) ввел более широкое понятие «васкулярная деменция» – тяжелое когнитивное и функциональное снижение, связанное с ЦВЗ. V.C. Hachinski, I.V. Bowler et al. (1999) сформулировали современную концепцию васкулярного когнитивного снижения, согласно которой оно представлено всеми когнитивными нарушениями, связанными с ЦВЗ, от мягкого дефицита до выраженной деменции.

В течение 1980-х годов практически все цереброваскулярные повреждения, ведущие к деменции, относились к большим кортикалым и субкортикалым инфарктам (так называемая мультиинфарктная деменция). Концепция васкулярной деменции появилась позже с более рафинированным описанием причин деменции в виде инфарктов различного размера, включая небольшие лакунарные инфаркты и микроинфаркты. Васкулярная деменция соответственно включает группу гетерогенных синдромов сосудистого происхождения, среди которых кортикалальная и субкортикалальная васкулярная болезнь рассматриваются как ключевые субтипы. Хотя это был важный шаг вперед, для полного описания васкулярных причин начальных стадий когнитивного снижения этого было недостаточно.

Васкулярное когнитивное снижение – современный термин, относящийся к сосудистому поражению мозга, отражающий все эффекты ЦВЗ на когнитивную сферу. Он включает все уровни когнитивных нарушений от умеренного дефицита в одном или более когнитивных доменах до более выраженного синдрома деменции; объединяет весь комплекс взаимодействий между васкулярными факторами риска, этиологией ЦВЗ, клеточными изменениями в мозге и когнитивной деятельностью.

К васкулярному когнитивному снижению относятся:

- продромальные состояния: недементное васкулярное когнитивное снижение или васкулярное умеренное когнитивное нарушение (УКН);
- «чистая» сосудистая деменция;
- смешанное заболевание (сочетание васкулярной деменции с другой патологией, чаще всего с БА).

Васкулярное когнитивное снижение представляет собой состояние, которое включает как васкулярную деменцию, так и васкулярное УКН. Критерии васкулярного когнитивного снижения базируются на таких факторах, как наличие когнитивных нарушений при нейropsихологическом тестировании, клинически выраженные инсульты в анамнезе или ЦВЗ при нейровизуализации (предполагающей связь между когнитивным нарушением и ЦВЗ). Васкулярное когнитивное снижение связано со всеми этиологическими составляющими ЦВЗ, в т.ч. с кардиоэмболией, атеросклерозом, ишемией, геморрагией или генетически детерминированным ЦВЗ.

Для постановки диагноза васкулярной деменции необходимо проведение нейровизуализационного

исследования. По его результатам можно выявить кортикальные, субкортикальные инфаркты и другие повреждения мозга, критические для ассоциации инсульта с сосудистой деменцией.

Период возникновения когнитивного дефицита после инсульта может быть различным (вскоре после инсульта, через 3 мес и позже). Повреждения белого вещества, часто определяющиеся при нейровизуализации у лиц старшего возраста, ассоциируются с расстройствами когнитивных функций, настроения, двигательной активности и прочими нарушениями (уринарными). Повреждение белого вещества (лейкоаракоидоз) является критическим симптомом в диагностике церебральной аутосомно-домinantной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдрома) – генетической формы васкулярной деменции у относительно молодых лиц.

Васкулярная деменция может сочетаться со многими церебральными и системными нарушениями, которые могут оказывать серьезное влияние на когнитивную сферу у пожилых людей, особенно с БА. Как правило, достаточно тяжело определить, связано ли когнитивное снижение только с сосудистыми факторами или с патогенетическими механизмами БА. Определение наличия и влияния БА на формирование деменции, ассоциированной с ЦВЗ, является одним из наиболее сложных аспектов диагностики васкулярной деменции.

УКН – синдром, характеризующийся нерезкими признаками ухудшения памяти и/или общим когнитивным снижением при отсутствии деменции (Golomb J. et al.).

Диагностическими критериями синдрома УКН являются (Petersen R., 1999):

- снижение памяти, по словам пациента и/или его ближайшего окружения;
- низкие показатели монестической функции по данным нейропсихологического тестирования (снижение результатов тестов на память не менее чем на 1,5 стандартного отклонения от среднестатистической возрастной нормы);
- отсутствие ограничений в повседневной жизни;
- сохранность когнитивных функций в целом;
- отсутствие деменции: результат исследования состояния когнитивных функций с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) составляет более 24 баллов;
- оценка по клинической рейтинговой шкале деменций составляет 0,5 балла.

Современные критерии синдрома УКН включают: амнестический синдром УКН и УКН, ассоциированные с другими когнитивными нарушениями (амнестический синдром + когнитивный дефицит в другом домене; неамнестический однодоменний синдром УКН; неамнестический мультидоменний синдром УКН).

Зачастую васкулярные УКН характеризуются нарушениями исполнительных функций, хотя могут

регистрироваться и более обширные когнитивные сдвиги (неамнестический тип когнитивного снижения). С возрастом наблюдается некоторое снижение когнитивных функций (например возраст-зависимое снижение памяти). На определенном этапе эти нарушения достигают уровня синдрома УКН, который под влиянием сосудистых факторов может развиться в клинически выраженную деменцию – васкулярную или смешанную (сосудистая деменция + БА). Однако при определенных условиях может наступить стабилизация или в некоторых случаях обратное развитие процессов. Именно этим феноменом объясняется интерес специалистов к проблеме васкулярной деменции, так как предполагается, что на данном этапе лечение может быть более эффективным, чем на стадии выраженной патологии. Кроме того, у пациентов с УКН сосудистого генеза может произойти обратное развитие симптомов при наличии депрессии, сердечной недостаточности, аутоиммунных нарушений и т.д. в случае своевременной и адекватной их терапии. Также восстановление когнитивных функций у больных в постинсультном периоде может способствовать переходу от УКН к нормальному состоянию.

У пациентов при подозрении на васкулярное когнитивное снижение проводят нейропсихологическое исследование с помощью трех протоколов, разработанных Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта США и Канадской инсультной сетью (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, NINDS-CSN) (2006). Протоколы по оценке когнитивных функций используют в зависимости от имеющегося времени (5, 30 или 60 мин). Набор тестов, включенных в наиболее полный 60-минутный протокол, позволяет исследовать четыре основных домена: исполнительные функции, речь, зрительно-пространственное восприятие и память (нейропсихиатрические особенности пациента). В наиболее краткий 5-минутный протокол, который предназначен главным образом для скрининга и исследования по телефону, включено тестирование ориентации, немедленного и отсроченного воспроизведения слов, а также генерации слов, начинающихся на определенную букву.

Таким образом, в понятие васкулярного когнитивного снижения входят все формы когнитивного дефицита от синдрома УКН до деменции сосудистой этиологии. Эти критерии не могут быть использованы у лиц с наркотической или алкогольной зависимостью или делирием.

Диагноз деменции должен базироваться на снижении когнитивных функций по сравнению с пре-морбидным уровнем, а также на наличии дефицита в двух или более когнитивных доменах в достаточно высокой степени, чтобы оказывать влияние на ежедневную активность пациента. Эти нарушения выявляют при когнитивном тестировании, в ходе которого должны быть оценены минимум четыре домена – исполнительные функции, память, речь и зрительно-пространственное восприятие. Дефицит

КОНФЕРЕНЦІЯ

активности в повседневной жизни не зависит от моторных/сенсорных осложнений сосудистого события.

О вероятном наличии васкулярного когнитивного снижения (деменции) при нейровизуализационном подтверждении ЦВЗ можно судить по:

- очевидной временной связи между васкулярным событием (например клиническим инсультом) и началом развития когнитивного дефицита или
- очевидной связи между тяжестью и паттерном когнитивного снижения и наличием диффузной, субкортикальной цереброваскулярной патологии (например CADASIL-синдрома);
- отсутствию у пациентов симптомов постепенно прогрессирующего когнитивного дефицита до или после инсульта, что свидетельствовало бы о наличии несосудистого нейродегенеративного заболевания.

О возможном наличии васкулярного когнитивного снижения (деменции) при нейровизуализационном подтверждении ЦВЗ можно судить по таким факторам, как:

- отсутствие очевидной связи (по времени, тяжести, когнитивному паттерну) между васкулярным заболеванием (например «немые» инфаркты, субкортикальная ишемическая васкулярная болезнь малых сосудов) и когнитивным снижением или
- недостаточное количество сведений для диагноза васкулярной деменции (например клинические симптомы предполагают наличие сосудистого заболевания, однако данные КТ/МРТ по какой-то причине отсутствуют), или
- тяжелая афазия препятствует проведению надлежащего исследования когнитивной сферы; в то же время пациенты с документированным свидетельством нормального когнитивного функционирования (ежегодное обследование когнитивной сферы) до клинического события, приведшего к афазии, могут быть отнесены в категорию больных вероятной васкулярной деменцией, или
- наличие доказательств другого нейродегенеративного заболевания или состояния, которое сочетается с ЦВЗ и может оказывать влияние на когнитивные функции:
 - другое нейродегенеративное заболевание в анамнезе – болезнь Паркинсона, прогрессирующий супрануклеарный паралич, деменция с тельцами Леви;
 - наличие симптомов БА, подтвержденной биомаркерами (PET, CSF, амилоидные лиганды) или генетическими исследованиями (PS1-мутации);
 - рак, психиатрические или метаболические расстройства, которые могут оказывать влияние на когнитивные функции.

Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта США и Международной ассоциацией по исследованиям и образованию в области нейронаук (NINDS-AIREN) были разработаны критерии диагностики сосудистой деменции, представленные на схеме 1.



Схема 1. Диагностика сосудистой деменции по критериям NINDS-AIREN (Roman G.C. et al., 1993)

С патофизиологической точки зрения, сосудистой деменции предшествует ряд кардиоваскулярных факторов риска, таких как гипертензия, диабет, курение, гиперхолестеринемия, заболевания сердца. Эти факторы приводят к нарушению церебрального кровообращения, вследствие чего возникают множественные поражения: инфаркты больших и малых сосудов, геморрагии, гипоперфузия. В финальном каскаде происходит повреждение кортикальных и субкортикальных структур, прерывание субкортикальных кругов и проекций, что влечет за собой нейротрансмиттерные нарушения. Это приводит к развитию синдрома сосудистой деменции (схема 2).

Ведущую роль в формировании деменции при сосудистых заболеваниях головного мозга играет поражение его белого вещества, базальных ганглиев, структур гиппокампова круга, таламуса, что приводит к нарушению связи лобных отделов и подкорковых структур (феномен корково-подкоркового разобщения). Артериальная гипертензия вызывает изменения сосудистой стенки (микроатероматоз, липогиалиноз), преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла. В результате этого развивается артериолосклероз, что обуславливает изменение физиологической реактивности сосудов. В таких условиях снижение артериального давления (в т.ч. вследствие неадекватной гипотензивной терапии) приводит к снижению перфузии и развитию ишемии белого вещества головного мозга и множественных лакунарных инфарктов (в результате их кумулятивного эффекта происходит потеря мозговой ткани).

Факторы риска сосудистой деменции таковы:

- возраст старше 60 лет;
- артериальная гипертензия;
- артериальная гипотония;
- сахарный диабет;
- дислипидемия (атеросклероз);
- болезни сердца (фибрillation предсердий, ишемическая болезнь сердца, пороки развития);
- патология периферических сосудов;
- курение;



Схема 2. Патофизиология деменции при ЦВЗ

- ожирение;
- злоупотребление алкоголем;
- мужской пол;
- наследственность (семейный анамнез, патогенные мутации);
- низкий образовательный уровень и др.

У пожилых больных имеется несколько факторов риска васкулярной деменции. При этом происходит усиление их неблагоприятного воздействия, а не просто сочетание эффектов каждого из них.

Выделяют следующие подтипы сосудистой деменции:

- с острым началом;
- мультиинфарктная;
- кортикальная;
- субкортикальная;
- смешанная кортикальная и субкортикальная;
- неопределенные формы сосудистой деменции.

К основным этиологическим факторам сосудистой деменции относят:

- ишемические инсульты (атеротромботический, эмболический при поражении больших сосудов, лакунарный);
- внутримозговые геморрагии (при артериальной гипертензии, амилоидной ангиопатии);
- подоболочечные геморрагии (субарахноидальные, субдуральные);
- повторная эмболизация вследствие кардиальной патологии (эндокардит, фибрillation предсердий и др.);
- аутоиммунные васкулиты (системная красная волчанка, эритематоз);
- инфекционные васкулиты (нейросифилис, болезнь Лайма);
- неспецифические васкулопатии.

При сосудистой деменции могут наблюдаться следующие патоморфологические изменения: крупно-

чаговый инфаркт в структурах головного мозга, отвечающих за когнитивные функции (в коре больших полушарий, лобной, парietальной, угловой извилинах, базальном переднем мозге, гиппокампе); инфаркт в таламусе, хвостатом ядре, внутренней капсуле; хроническая ишемия мозга, микроинфаркты – разрушение корково-подкорковых проводящих путей (лейкоареоз). В результате таких патоморфологических изменений происходит дегенерация и гибель нейронов, разрушение холинергических проводящих путей.

Стратегически важными для когнитивной деятельности являются ассоциативные зоны лобной коры и зоны стыка теменно-височно-затылочной коры, а также структуры гиппокампа круга, таламус, угловая извилина, хвостатое ядро.

Существует несколько гипотез развития деменции:

- вследствие генетического дефекта увеличивается продукция и нарушаются утилизация белка-предшественника β -амилоида (β -APP), из которого формируются так называемые сенильные или амилоидные бляшки. Полагают, что отложения β -амилоида в виде агрегированных скоплений (сенильных бляшек) в экстрацеллюлярных пространствах коры головного мозга обладают нейротоксичностью и ответственны за развитие дегенеративных изменений в близлежащих нейронах;
- нарушение процессов фосфорилирования-дефосфорилирования, вследствие чего образовывается аномальный тау-протеин, нити которого, связываясь друг с другом, слипаются в нейрофибриллярные клубочки и разрушают аксональную транспортную систему нейрона (причина расстройств нейротрофических процессов);
- метаболическая теория: в результате нарушения утилизации глюкозы накапливаются продукты перекисного окисления липидов, что приводит к нейродегенеративным процессам;

КОНФЕРЕНЦІЯ

- иммунологическая теория: при активации микротглии происходит выработка воспалительных цитокинов (интерлейкинов), амилоида, что вызывает дополнительное повреждение нервной ткани.

Принципы лечения сосудистой деменции заключаются в следующем:

- этиопатогенетический подход;
- назначение препаратов для улучшения когнитивных функций;
- симптоматическая терапия;
- профилактические меры.

У данной категории пациентов необходима коррекция факторов риска инсульта и устранение или уменьшение выраженности хронической ишемии головного мозга.

Для улучшения когнитивных функций рекомендуются:

- препараты на основе стандартизированного экстракта листьев гinkго двуопастного EGB 761 (танакан, мемопланкт и др.);
- ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ипидакрин, ривастигмин, галантамин и др.);
- нейротрофические препараты (церебролизин);
- ноотропы (прамирацетам, пирацетам);
- мембраностабилизирующие средства (цитиколин);
- антагонисты NMDA-глутаматных рецепторов (мемантин);

- антиоксиданты (витамины С, Е, каротиноиды, флавоноиды);
- вещества, влияющие на систему γ-аминомасляной кислоты (аминалон, пантогам, ноофен и др.);
- вазоактивные препараты (ницирголин, винпоцетин и др.).

Принимая во внимание вышеупомянутые факторы риска сосудистой деменции, лечение пациентов с когнитивными нарушениями должно включать:

- купирование артериальной гипертензии;
- антиоксидантную и противовоспалительную терапию;
- хирургическую коррекцию атеросклеротического сужения магистральных артерий;
- контроль гиперлипидемии (применение статинов), гипергликемии;
- назначение антиагрегантов;
- адекватное ведение других соматических заболеваний.

Не менее важным является здоровый образ жизни – отказ от вредных привычек, рациональное питание (средиземноморская диета), повышенная физическая активность. Такой терапевтический подход, по мнению докладчика, способствует предупреждению нарастания когнитивных расстройств, а в ряде случаев – уменьшению выраженности имеющегося когнитивного дефекта.

Подготовила Марина Малей

ДАЙДЖЕСТ

Дигоксин сочили опасным для больных мерцательной аритмиею

Специалисты из университета штата Кентукки (США) поставили под сомнение целесообразность назначения дигоксина при мерцательной аритмии (МА). Согласно их исследованиям, этот распространенный препарат из группы сердечных гликозидов, с давних пор обычно применяемый для терапии сердечной недостаточности, далеко не безопасен для больных МА – он более чем на 40% повышает уровень смертности у этой категории пациентов. МА – одна из форм нарушения ритма сердечных сокращений, характеризующаяся частым и обычно нерегулярным возбуждением волокон миокарда предсердий, а также полной разнородностью сокращений желудочков по частоте и силе, причем продолжительность сердечных циклов значительно колеблется и носит случайный характер.

Свои выводы авторы сделали на основе анализа данных масштабного исследования, в котором принимали участие 4060 пациентов с МА. Это первое исследование, направленное на оценку эффекта дигоксина именно при МА, было опубликовано в журнале European Heart Journal.

Было установлено, что среди больных, принимавших дигоксин, уровень смертности от различных причин на 41% выше, чем в группе, применявшей другие препараты. Причем повышение уровня смертности

оказалось не связано ни с полом, ни с присутствием или отсутствием у пациентов сердечной недостаточности. Выявлена устойчивая связь между приемом дигоксина и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (35%). Особенно высокий уровень смертности (на 61% выше, чем у больных МА, не принимавших дигоксин) был связан с различными видами нарушений сердечного ритма.

Механизм, лежащий в основе такого эффекта, пока не ясен, и наличие у пациентов основного заболевания полностью его не объясняет, поэтому требуются дальнейшие исследования в этом направлении. Во всяком случае, полагают авторы, результаты работы вносят обеспокоенность по поводу безопасности дигоксина и ставят под сомнение целесообразность его широкого применения при МА.

По мнению руководителя группы, доктора Сэмю Илайи (Samy Claude Elayi), в свете полученных результатов лечащим врачам при выборе метода терапии МА стоит предпочтеть дигоксину более современные препараты, такие как β-адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов. Если выбор все же сделан в пользу дигоксина, следует начинать с очень низких доз с обязательным мониторингом состояния пациента. Что касается самих больных, то им необходимо немедленно обращаться за медпомощью в случае появления таких симптомов, как тошнота, рвота, сильное сердцебиение.

По материалам: www.medportal.ru



Практические рекомендации АНА/ASA* по первичной профилактике инсульта**

Менее подробно описанные и потенциально корректируемые факторы риска развития инсульта

Мигрень

Мигренозную головную боль обычно связывают с риском возникновения инсульта у женщин молодого возраста, в особенности если мигрень у них сопровождается аурой. В метаанализе 14 исследований (11 методом случай-контроль и 3 групповых) суммарное отношение шансов (ОШ) у этой категории больных было равно 2,16; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,89-2,48. По данным индивидуальных исследований этого анализа, повышенный риск отмечался у женщин на фоне приема оральных контрацептивов (ОШ 8,72; 95% ДИ: 5,05-15,05), у пациенток в возрасте до 45 лет (ОШ 2,76; 95% ДИ: 2,17-3,52), а также у лиц, страдающих мигренью с аурой (ОШ 2,27; 95% ДИ: 1,61-3,19). В ходе анализа шести исследований также было установлено, что мигрень без ауры ассоциирована с повышением риска развития инсульта, хотя и с меньшей достоверностью (ОШ 1,83; 95% ДИ: 1,06-3,15).

Другая важная информация о взаимосвязи мигрени и сосудистых заболеваний была взята из исследования Women's Health Study (WHS) по первичной профилактике инсульта у женщин в возрасте 45 лет и старше без наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до начала трайла. При анализе данных среди пациенток с инсультом не выявлено общей зависимости между мигренями и инсультами всех типов. Однако у женщин с мигренью с аурой был повышен риск развития инсульта (отношение рисков [СР] 1,53; 95% ДИ: 1,02-2,31), в частности ишемического (СР 1,71; 95% ДИ: 1,11-2,66).

У пациенток в возрасте старше 55 лет, страдающих мигренью с аурой, риск развития ишемического инсульта был в 2 раза выше (СР 2,25; 95% ДИ: 1,30-3,91), чем у лиц без мигрени. На этапе включения в исследование WHS у 13% больных была диагностирована мигрень, из них почти у 40% участниц наблюдался вариант с аурой. Свойственный популяции риск ишемического инсульта оценивался на уровне 3,5% у женщин старше 45 лет (СР 1,7 для мигрени с аурой).

Выводы и обсуждения. Мигренозная головная боль, в особенности ассоциированная с аурой, связана с возникновением инсульта у женщин в возрасте до 55 лет. Имеется недостаточно данных о том, что профилактика мигрени снижает риск развития инсульта, хотя возможно существует связь между мигренью с аурой и частотой атак. Не разработано стратегий профилактики у больных с мигренью или с открытым овальным окном.

Рекомендации

- Поскольку существует связь между высокой частотой мигрени и риском развития инсульта, лечение с целью снижения таковой может быть целесообразным, хотя нет данных, свидетельствующих, что этот подход может снизить риск первого инсульта (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С).

Метаболический синдром

Экспертная группа по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина (ХС) у взрослых (Adult Treatment Panel III, ATP III) Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) определяет метаболический синдром при наличии более трех из следующих критериев:

- абдоминальное ожирение при окружности талии > 102 см (> 40 дюймов) у мужчин и > 88 см (> 35 дюймов) у женщин;
- уровень триглицеридов > 150 мг/дл;
- уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 40 мг/дл для мужчин и < 50 мг/дл для женщин;
- АД $\geq 130/\geq 85$ мм рт. ст.;
- уровень глюкозы натощак ≥ 110 мг/дл.

Международная федерация диабета (International Diabetes Foundation, IDF) внесла следующие поправки в постановку диагноза метаболического синдрома: окружность талии > 88 см у мужчин и > 80 см у женщин и наличие двух других критериев по классификации NCEP-ATP III. Поскольку показатели окружности талии, а также степень риска ССЗ и сахарного диабета (СД) отличаются в зависимости от региона, в определениях NCEP-ATP III и IDF были учтены этнические/расовые/географические различия в окружности

*ANA — Американская ассоциация сердца; ASA — Американская ассоциация инсульта. **Продолжение. Начало в № 3-4, 2012.



РЕКОМЕНДАЦІЇ

талии. Ожирение и сидячий образ жизни в дополнение к другим генетическим и приобретенным факторам могут сочетаться, вызывая метаболический синдром.

Ожирение является важнейшим компонентом метаболического синдрома и связано с основными факторами риска для здоровья (СД, артериальной гипертензией [АГ], дислипидемией), плохим самочувствием и более короткой продолжительностью жизни. Висцеральное ожирение при метаболическом синдроме связано с резистентностью к инсулину, воспалительными процессами, СД, метаболическими и кардиоваскулярными нарушениями. Висцеральные адипоциты вызывают резистентность к инсулину усиливанием липолиза и высвобождением жирных кислот. При этом, помимо сниженного синтеза и высвобождения адипонектина адипоцитами, наблюдается вовлечение в патофизиологический процесс лептина, ингибитора активатора плазминогена 1, фактора некроза опухоли α и других провоспалительных цитокинов.

Метаболический синдром является важным предиктором ССЗ, в т.ч. ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, а также смертности по другим причинам. Существует очень мало данных о специфических факторах риска инсульта. Часто вероятность возникновения инсульта связана с другими заболеваниями (например ССЗ), что усложняет определение отдельных факторов риска инсульта. К примеру, у 1351 больных, принимавших участие в эпидемиологическом исследовании Ventimiglia di Sicilia, метаболический синдром был связан с почти двукратным повышением риска сердечно-сосудистых событий, но не инсульта. Как и в других исследованиях, такие результаты можно объяснить недостаточным объемом выборки и небольшим количеством случаев инсульта.

Выводы и обсуждение. Наличие составляющих метаболического синдрома связано с повышенным риском ишемического инсульта и требует назначения соответствующего лечения. Специфический риск инсульта у лиц с метаболическим синдромом повышен, однако вопрос о том, приведет ли лечение синдрома к его снижению, остается открытым.

Рекомендации

- Рекомендован контроль над отдельными компонентами метаболического синдрома, в т.ч. модификация образа жизни (физические упражнения, необходимое уменьшение массы тела, правильное питание) и фармакотерапия (применение лекарственных средств для снижения АД и уровня липидов; гликемический контроль; антиагрегантная терапия), что указывается в руководстве NCEP-ATP III и 7-м отчете Обединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого уровня артериального давления (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC 7), а также описывается в других разделах настоящих рекомендаций.

- Не доказана эффективность препаратов, купирующих синдром резистентности к инсулину, относительно снижения риска развития инсульта (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С).

Злоупотребление алкоголем

Злоупотребление алкоголем может привести к возникновению различных осложнений, включая инсульт. Существуют убедительные доказательства того, что употребление алкоголя в больших количествах является фактором риска для всех типов инсульта. Результаты многих исследований свидетельствуют, что зависимость между употреблением алкоголя и риском инсульта в целом и в частности ишемическим определяется J-кривой. Так, у лиц, которые потребляют незначительное и умеренное количество алкоголя, отмечается его защитный эффект, а при большом употреблении – риск заболевания повышен. В то же время наблюдается линейная зависимость между потреблением алкоголя и риском геморрагического инсульта (мозгового кровоизлияния).

Незначительное и умеренное употребление алкоголя связывают с повышением уровня ХС ЛПВП, уменьшением агрегации тромбоцитов, снижением концентрации фибриногена, повышением чувствительности к инсулину и усилением метаболизма глюкозы. Злоупотребление алкоголем может вызвать АГ, гиперкоагуляцию, снижение церебрального кровотока и повышение риска мерцательной аритмии.

Выводы и обсуждение. По данным обсервационных исследований, низкое и умеренное потребление алкоголя (например вина) связано со снижением риска инсультов в целом и в частности ишемического, тогда как значительное употребление алкоголя повышает вероятность развития данного заболевания. Проспективные рандомизированные клинические исследования, в которых рассматривались бы вопросы о том, что уменьшение потребления алкоголя в значительных количествах снижает риск развития инсульта, а незначительное употребление – приносит пользу, не могут быть проведены, поскольку алкогольная зависимость является огромной проблемой здравоохранения.

Рекомендации

- По многочисленным данным относительно пользы для здоровья, рекомендовано сокращение или прекращение употребления алкоголя лицами, злоупотребляющими им (класс рекомендаций I, уровень доказательности А).
- Приемлемым является употребление ≤ 2 порций алкогольных напитков в день для мужчин и ≤ 1 – для небеременных женщин (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В).

Наркомания

Наркозависимость является хроническим рецидивирующим заболеванием, связанным с социальными трудностями и проблемами со здоровьем.



Выводы и обсуждение. Употребление некоторых наркотиков связано с развитием ишемического и геморрагического инсультов. Данных о взаимосвязи приема определенного вида наркотиков и специфического риска возникновения инсульта недостаточно. Не существует контролируемых исследований, демонстрирующих снижение риска развития инсульта при отказе от приема наркотиков.

■ Рекомендации

- Целесообразным является направление пациентов, злоупотребляющих наркотиками, для прохождения соответствующих терапевтических программ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности С).

Нарушение дыхания во время сна

В эпидемиологических исследованиях привычный храп рассматривается как фактор риска ишемического инсульта независимо от наличия других факторов, таких как АГ, ИБС, ожирение и возраст. Громкий храп связывают с повышением риска каротидного атеросклероза в отличие от феморального (ОШ 10,5; 95% ДИ: 2,1-51,8; $p = 0,004$) независимо от других факторов риска, включая степеньочной гипоксии и тяжесть синдрома обструктивного апноэ сна. В соответствии с этими выводами в 10-летнем обсервационном исследовании у 1651 пациента мужского пола было установлено, что тяжелое обструктивное апноэ-гипопноэ сна (в соответствии с индексом апноэ-гипопноэ > 30 приступов за 1 ч сна) повышает риск летальных (ОШ 2,87; 95% ДИ: 1,17-7,51) и нелетальных (ОШ 3,17; 95% ДИ: 1,12-7,52) сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность с необходимостью аортокоронарного шунтирования и/или чрескожной транслюминальной ангиопластики, инсульт) по сравнению со здоровыми участниками испытания. Среди лиц с обструктивным апноэ сна, у которых проводилось лечение посредством создания постоянного положительного давления в дыхательных путях, количество летальных (ОШ 1,05; 95% ДИ: 0,39-2,21) и нелетальных (ОШ 1,42; 95% ДИ: 0,52-3,40) случаев ССЗ не отличалось от таких показателей у здоровых участников. Исходы пациентов, у которых поддерживалось постоянное положительное давление в дыхательных путях, и тех, кому эта процедура не проводилась, не отличались. Данные по инсульту отдельно не фиксировались. В другом обсервационном исследовании с участием 1022 пациентов большинство (68%) отмечало синдром обструктивного апноэ сна. На начальном этапе изучения средний индекс апноэ-гипопноэ у лиц с синдромом составил 35 приступов за 1 ч сна по сравнению с двумя – в контрольной группе. В некорректированном анализе синдром обструктивного апноэ сна был связан с инсультами или летальными исходами разной этиологии (СР 2,24; 95% ДИ: 1,30-3,86; $p = 0,004$). Синдром обструктивного апноэ сна остается независимым фактором, связанным с инсультом или летальным исходом (СР 1,97; 95% ДИ:

1,12-3,4; $p = 0,01$) после поправок на возраст, пол, расовую принадлежность, статус курильщика, употребление алкоголя, ИМТ и наличие или отсутствие СД, гиперлипидемии, мерцательной аритмии и АГ. В трендовом анализе повышение степени тяжести синдрома апноэ сна вначале исследования ассоциировали с повышением риска комбинированной конечной точки ($p = 0,005$).

Выводы и обсуждение. Ночное апноэ связано с различными другими факторами риска инсульта и сердечно-сосудистых событий. При этом оно оказывает независимое влияние на риск развития инсульта. Успешное лечение синдрома обструктивного апноэ сна может снижать АД. Проспективные рандомизированные исследования, результаты которых могли бы подтвердить, что купирование ночного апноэ снижает риск развития инсульта, не проводились.

■ Рекомендации

- Вследствие связи с другими сосудистыми факторами риска и кардиоваскулярной смертностью рекомендована оценка нарушений дыхания во время сна с помощью сбора подробного анамнеза и при наличии показаний проведения специальных тестов, в частности у пациентов с абдоминальным ожирением, АГ, ССЗ или гипертензией с резистентностью к лекарственным препаратам (класс рекомендаций I, уровень доказательности А).
- Лечение апноэ во время сна для снижения риска развития инсульта может быть целесообразным, хотя его эффективность неизвестна (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С).

Повышенная свертываемость крови (гиперкоагуляция)

Приобретенное и врожденное состояние гиперкоагуляции (тромбофилия) ассоциировано с венозным тромбозом, однако его связь с артериальным церебральным инфарктом очень незначительна, и данные о ней взяты из отчетов по клиническим случаям либо из исследований методом случай-контроль. Наиболее частой причиной тромбоза артерий является наличие антифосфолипидных антител (как правило, приобретенное состояние). В большинстве случаев для их выявления выполняют тесты на определение антикардиолипиновых антител (более распространен, но менее специфичен) и волчаночного антикоагулянта (менее распространен, но более специфичен). В ретроспективных и проспективных исследованиях была выявлена связь между наличием антикардиолипиновых антител и первым ишемическим инсультом. На основании ограниченного количества данных, зачастую из неконтролируемых исследований, в основном от пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и другими потенциальными факторами риска сосудистых заболеваний, которые были плохо детализированы, выявили, что ежегодный риск тромбоза у асимптомных больных с антифосфолипидными



антителами составил 0-3,8%. Синдром Снеддона может отмечаться у пациентов как с антифосфолипидными антителами, так без них.

Протромботические нарушения были выявлены у 20-50% детей с острым ишемическим инсультом и у 33-99% детей с тромбозом церебральных венозных синусов. У детей артериальный ишемический инсульт сочетался с мутацией гена фактора V Лейдена, повышенным уровнем липопротеина (а), дефицитом протеина C и наличием антифосфолипидных антител.

Выводы и обсуждение. У молодых пациенток с ишемическим инсультом наблюдается повышенное содержание антифосфолипидных антител. Также их уровень повышается с возрастом у лиц обоих полов. В большинстве исследований случай-контроль не выявлено взаимосвязи между присутствием других врожденных гиперкоагуляционных состояний и инсультом. Ассоциация тромбофилии и открытого овального окна требует дальнейших изучений, поскольку это может влиять на выбор стратегии первичной и вторичной профилактики инсультов. Проведение больших проспективных исследований необходимо для определения степени риска и выявления взаимосвязи тромбофилии с венозным тромбоэмболизмом с ишемическим инсультом. Несмотря на то, что патогенетическая роль протромботических нарушений как факторов риска первичного и рецидивного инсультов у детей становится все более очевидной, недостаточное количество данных клинических исследований препятствует составлению окончательных рекомендаций по диагностике или лечению этой категории больных.

Рекомендации

- Польза генетического скрининга для выявления унаследованных состояний гиперкоагуляции для профилактики первичного инсульта должным образом не установлена (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С).
- Целесообразность назначения специфического лечения для первичной профилактики инсульта у бессимптомных больных с наследственной или приобретенной тромбофилией не установлена в достаточной мере (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С).
- Применение ацетилсалicyловой кислоты (ACK) в низких дозах (81 мг/сут) не показано для первичной профилактики инсульта у лиц, у которых постоянно выявляются антифосфолипидные антитела (класс рекомендаций III, уровень доказательности В).

Воспаление и инфекции

В качестве маркеров воспаления в сыворотке крови выступают фибриноген, сывороточный амилоид A, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 и интерлейкин 6. В некоторых исследованиях прослеживается зависимость между наличием липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 и ри-

ском развития инсульта (подтверждено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США как предиктор ишемического инсульта и ИБС). При этом у пациентов наиболее часто использовался тест на высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ). В результате анализа результатов нескольких эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований с ИБС в качестве конечной точки, в частности эпидемиологического исследования Physician's Health Study, WHS и Framingham Heart Study, была выявлена связь возникновения инсульта и наличия вч-СРБ. Отношение рисков (ОР) между высшим терцилем/квартилем и низшим терцилем/квартилем находится в диапазоне 1,5-2,0. Зависимость остается неизменной после учета других факторов риска. На основании данных нескольких проспективных исследований было рекомендовано определять вч-СРБ в качестве маркера только у лиц со средним риском ИБС (10-летний риск по Фрамингемской шкале риска – 10-20%) для дополнительной оценки общего риска этой патологии. В рандомизированном исследовании The Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) сравнивали эффекты статина с плацебо у пациентов без ССЗ с нормальным уровнем ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (≤ 130 мг/дл) и вч-СРБ > 2 мг/дл. В результате было отмечено снижение частоты кардиоваскулярных событий как конечных точек, в т.ч. инсульта (ОР 0,52; 95% ДИ: 0,34-0,79), у пациентов, которые принимали статин. Дизайн исследования не предлагал включения пациентов, прошедших такое же лечение, с более низким уровнем вч-СРБ. Данные, которые могли бы определить потенциальное воздействие других препаратов (например ACK) в этой популяции, отсутствуют.

Другой способ оценки роли воспаления как фактора риска инсульта заключается в изучении частоты случаев сосудистых нарушений у лиц с системными хроническими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (РА) и СКВ. В большом количестве проспективных когортных исследований было отмечено повышение риска ССЗ, в т.ч. инсульта, у пациентов с РА (ОШ 1,4-2,0) по сравнению с теми, у кого эта болезнь отсутствует. Наиболее выраженным повышение риска было у женщин с РА в возрасте 35-55 лет. Эта тенденция оставалась неизменной после учета других факторов риска ССЗ. Аналогично этому у больных СКВ показатель ОШ для кардиоваскулярной патологии был повышен в диапазоне 2-52 раза. Хотя число случаев инсульта и не оценивалось, в нескольких исследованиях была отмечена более высокая распространенность атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с РА и СКВ по сравнению с контрольной группой. Больных РА и СКВ следует рассматривать как лиц с повышенным риском развития ССЗ, у которых показано определение и усиленный контроль факторов риска.

Также со значением воспаления как фактора риска связан вопрос о том, может ли хроническая инфекция,



возбудителем которой является один из вирусов или бактерий (например *Helicobacter pylori*), способствовать возникновению атеросклероза. В нескольких рандомизированных исследованиях по антибиотикотерапии не удалось установить преимущества ее применения для профилактики ССЗ, в т.ч. инсульта.

Рекомендации

- Определение таких маркеров воспаления, как вч-СРБ или липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, у пациентов без ССЗ может проводиться для выявления лиц, входящих в группу риска развития инсульта, хотя эффективность этого метода в рутинной клинической практике не установлена (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В).
- Пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями (РА, СКВ) следует относить в группу повышенного риска развития инсульта (класс рекомендаций I, уровень доказательности В).
- Антибиотикотерапия не рекомендована при хронических инфекциях с целью профилактики инсульта (класс рекомендаций III, уровень доказательности А).
- Для снижения риска инсульта может быть рассмотрено лечение статинами больных с повышенным уровнем вч-СРБ (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В).
- Ежегодная вакцинация против гриппа может быть эффективна для пациентов с риском развития инсульта (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В).

Широкое применение препаратов АСК для первичной профилактики инсульта

Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (US Preventive Services Task Force, USPSTF) рекомендует применение АСК в дозе 75 мг/сут для профилактики ССЗ у лиц, у которых 5-летний риск ИБС составляет $\geq 3\%$. В последней редакции практических рекомендаций АНА по первичной профилактике ССЗ и инсульта одобряется это положение USPSTF по применению АСК. Однако в данном руководстве делается поправка, что такую профилактику следует проводить пациентам, у которых риск составляет $\geq 10\%$ за 10-летний период, а не $> 3\%$ за 5-летний. Эта поправка вносится с целью достижения позитивного баланса между снижением риска ССЗ и возможностью кровотечений и геморрагического инсульта, вызываемых применением АСК. Не существует доказательств того, что этот класс препаратов позволяет снизить риск развития инсульта в общей популяции среди лиц с низким риском ССЗ. После публикации рекомендаций USPSTF и АНА было проведено несколько дополнительных сходных исследований.

В проспективном рандомизированном плацебо-неконтролируемом сплете, с оценкой в конечной точке, исследование Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) приняло участие 2539 больных СД 2-го типа без ате-

росклеротических поражений в анамнезе (включая инсульты). Они были распределены на две группы: в одной – пациенты получали АСК в низких дозах (81 и 100 мг/сут), в другой – плацебо. Первичным исходом было возникновение атеросклеротических событий (летальная и нелетальная ИБС, фатальный и нефатальный инсульт, заболевания периферических артерий). Не было отмечено влияния АСК на первичную конечную точку исследования (CP 0,80; 95% ДИ: 0,58-1,10; p = 0,16) и возникновение ССЗ (2,2% на фоне приема АСК против 2,5% в группе плацебо; CP 0,84; 95% ДИ: 0,53-1,32; p = 0,44). Различий в частоте мозговых кровоизлияний и тяжелых гастроинтестинальных кровотечений не выявлено.

В рандомизированном двойном сплете плацебо-контролируемом исследовании Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) принимали участие 1276 пациентов с СД 1-го и 2-го типов, у которых лодыжечно-плечевой индекс давления составил $\leq 0,99$, при этом симптомов ССЗ не наблюдалось. Участники были рандомизированы по факторному протоколу 2 x 2 на три группы по ежедневному приему: АСК в дозе 100 мг, антиоксидантов + плацебо и только плацебо. В исследовании были выбраны две первичные конечные точки:

- смертность от ИБС или инсульта; нефатальный инфаркт миокарда или инсульт; частота выполнения ампутации выше уровня лодыжки вследствие критической ишемии нижней конечности;
- смертность от ИБС или инсульта.

В ходе терапии взаимодействий АСК и антиоксидантов не наблюдалось. Лечение с применением АСК не оказывало никакого эффекта на первичную конечную точку в целом (CP 0,98; 95% ДИ: 0,76-1,26; p = 0,86) или количество смертельных исходов от ИБС или инсульта (CP 1,23; 95% ДИ: 0,79-1,93; p = 0,36). Также не достигало статистической значимости воздействие терапии АСК на частоту фатального (CP 0,89; 95% ДИ: 0,34-2,30; p = 0,80) и нефатального (CP 0,71; 95% ДИ: 0,44-1,14; p = 0,15) инсульта, а также риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений (CP 0,90; 95% ДИ: 0,53-1,52; p = 0,69).

Выводы и обсуждение. В предыдущей редакции данного руководства рекомендовалось применение АСК (в дозе 75 мг/сут согласно рекомендациям USPSTF) для профилактики ССЗ у мужчин с достаточно высоким риском (за 10-летний период риск составляет 6-10%), при этом польза от назначаемого лечения превышает возможный риск. Эти рекомендации предназначены для снижения риска кардиоваскулярных событий, а не инсульта. После выхода данного руководства были проведены другие исследования, в которых не выявлена польза применения АСК для первичной профилактики у пациентов с СД (JPAD), а также у лиц с СД и заболеваниями периферических артерий (POPADAD). В исследовании WHS было зафиксировано снижение риска первого инсульта у женщин (включая больных СД) при применении АСК. При этом риск ССЗ или смертельных исходов по их причине не снижался на фоне такой терапии.



Общий эффект от применения АСК для профилактики инсульта наиболее выражен у женщин в возрасте старше 65 лет. Однако в этой группе не было отмечено общего уменьшения количества инсультов. Причины различий показателей у мужчин и женщин неизвестны.

Рекомендации

- Применение АСК для профилактики ССЗ (в т.ч. инсульта, но не специфично для него) рекомендуется лицам, у которых риск развития инсульта достаточно высок (за 10-летний период риск кардиоваскулярных событий составляет 6-10%), при этом польза от назначаемого лечения превышает возможный риск (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).
- Назначение АСК (81 мг/сут и 100 мг через сутки) может быть эффективным для предотвращения первого инсульта у женщин с достаточно высоким риском этого заболевания, при этом польза от назначаемого лечения превышает возможный риск (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).
- Препараты АСК неэффективны в предотвращении первого инсульта у лиц с низким риском развития инсульта (класс рекомендаций III, уровень доказательности A).
- Применение АСК не целесообразно для предотвращения первого инсульта у лиц с СД или СД, отягощенным бессимптомным заболеванием периферических артерий (определяется как лодыжечно-плечевой индекс давления $\leq 0,99$), в случае отсутствия других установленных ССЗ (класс рекомендаций III, уровень доказательности B).
- Использование АСК в других особых клинических ситуациях (мерцательная аритмия, стеноз сонной артерии) описывается в соответствующих разделах рекомендаций.

Оценка риска первого инсульта

Целесообразным для медицинских работников и населения является умение оценивать степень риска первого инсульта.

Несмотря на существование множества инструментов по оценке рисков, сложности взаимодействия факторов риска и различное влияние некоторых из них, стратифицированных по возрасту, полу, расовой/этнической принадлежности и территориальному признаку, не полностью учтены в какой-либо доступной методике исследования. Кроме того, эти инструменты обычно узко сфокусированы и в целом не включают все возможные факторы влияния. Некоторые шкалы по оценке рисков специфичны по половой принадлежности и позволяют оценить степень риска инсульта за 1-, 5- или 10-летний период. Фрамингемская шкала оценки риска инсульта (Framingham Stroke Profile, FSP) использует модель пропорциональных рисков Кокса, где в качестве независимых переменных выступают факторы риска,

а точки рассчитываются с учетом влияния коэффициентов модели. Независимыми предикторами инсульта являются возраст, уровень систолического АД (САД), АГ, СД, курение на данный момент, диагностированные ССЗ (наличие какого-либо заболевания из нескольких: инфаркта миокарда, стенокардии или коронарной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, перемежающейся хромоты), мерцательная аритмия и гипертрофия левого желудочка по результатам ЭКГ. Рассчитываемые значимые точки представляют собой оценку общего риска за 10-летний период с учетом пола испытуемого. FSP может применяться для оценки эффективности гипотензивной терапии, риска развития инсульта или смерти среди пациентов с впервые выявленной мерцательной аритмией. Несмотря на широкое использование шкалы FSP, ее достоверность для лиц различных возрастных категорий или имеющих различную расовую/этническую принадлежность в достаточной мере не изучена. Методика FSP применялась у представителей этнических меньшинств Великобритании, при этом данные в группах варьировали. Приемлемость использования этой шкалы для прогнозирования исходов изучена не достаточно.

Выводы и обсуждение. Известно, что идеального инструмента для оценки риска инсульта, который был бы прост и широко применялся в практике, не существует. Каждая из имеющихся шкал характеризуется определенными ограничениями. Необходимо также учитывать влияние новых факторов риска инсульта, которые не описывались в более ранних исследованиях. Методики по оценке риска следует использовать с осторожностью, поскольку они не учитывают всех факторов, оказывающих влияние на риск возникновения прогнозируемого заболевания. Полезность использования шкалы FSP или других существующих методов оценки риска инсульта для повышения эффективности его первичной профилактики недостаточно изучена. Необходимо проводить исследования для валидизации инструментов оценки риска в зависимости от возраста, пола и расовой/этнической принадлежности. Также следует изучать вопрос, каким образом более новые факторы риска могут повысить точность существующих шкал, а также является ли применение этих оценочных шкал эффективным при первичной профилактике инсульта.

Рекомендации

- У каждого пациента следует оценивать риск развития инсульта (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).
- Использование таких шкал для оценки риска инсульта, как FSP, обосновано тем, что с помощью их можно определить категории пациентов, у которых будут эффективными терапевтические вмешательства, а также тех, кому не целесообразно назначать лечение при наличии какого-либо одного фактора риска (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).



Резюме рекомендаций

Факторы риска	Рекомендации
Общие некоригируемые факторы риска	
Возраст	Не имеется в наличии
Пол	Не имеется в наличии
Низкая масса тела при рождении	Не имеется в наличии
Рассовая принадлежность	Не имеется в наличии
<p>• Изучение семейного анамнеза может быть полезным для выявления лиц с повышенным риском инсульта (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A)</p> <p>• Не рекомендуется проводить генетический скрининг в общей популяции с целью профилактики первого инсульта (класс рекомендаций III, уровень доказательности C)</p> <p>• Направление на генетическое консультирование может быть рассмотрено для пациентов с редкими генетически обусловленными причинами инсульта (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C)</p> <p>• Лечение определенных генетических состояний, предрасполагающих к инсульту (например болезнь Фабри с помощью заместительной гормональной терапии), может быть целесообразным, но доказательства снижения риска развития инсульта отсутствуют, эффективность такой терапии неизвестна (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C)</p> <p>• В настоящем время не рекомендуется проводить скрининг пациентов с риском развития миопатии на фоне приема статинов при принятии решения об инициации терапии с использованием этой группы препаратов (класс рекомендаций III, уровень доказательности C)</p> <p>• Не рекомендуется проводить неинвазивный скрининг с целью выявления неразорвавшихся внутрисерепных аневризм у пациентов, у которых есть один родственник с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) или внутрисерепной аневризмой (класс рекомендаций III, уровень доказательности C)</p> <p>• Проведение неинвазивного скрининга с целью обнаружения неразорвавшихся внутрисерепных аневризм у пациентов с двумя и более родственниками первой степени родаства с САК или внутрисерепными аневризмами может быть полезным (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C)</p> <p>• Не рекомендуется универсальный скрининг внутричерепных аневризм уносителей мутаций генов, вызывающих мендelianские болезни, связанные с анеуризмами (класс рекомендаций III, уровень доказательности C)</p> <p>• Может рассматриваться целесообразность проведения неинвазивного скрининга с целью выявления неразорвавшихся внутричерепных аневризм у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (АДПБГ) и одним или более родственниками с АДПБГ и САК или внутричерепной анеуризмой (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C)</p> <p>• Следует проводить неинвазивный скрининг с целью выявления неразорвавшихся внутрисерепных аневризм у пациентов с червикальной фибромукулярной дисплазией (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C)</p> <p>• В настоящее время не рекомендуется назначать дозированный прием антигонистов витамина K на основе фармакогенетических данных (класс рекомендаций III, уровень доказательности C)</p>	
Генетические факторы	



РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендації

Факторы риска

Подробно описанные коррелируемые факторы риска инсульта

<p>АД</p> <p>Курение</p> <p>СД</p> <p>Дислипидемия</p> <p>Мерцательная аритмия</p> <p>Другие ССЗ</p>	<ul style="list-style-type: none"> Согласно отчету JNC 7, рекомендовано регулярное измерение уровня АД и назначение соответствующего лечения, включая изменение образа жизни и фармакологическую терапию (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) (таблица) В результате лечения необходимо достичь цевевого уровня САД < 140 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) – < 90 мм рт. ст., потому как именно эти показатели связаны с наиболее низким риском развития инсульта и кардиоваскулярных событий (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). У пациентов с АГ при наличии СД или патологии почек цевевой уровень АД должен составлять < 130/80 мм рт. ст. (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) На основании результатов эпидемиологических исследований, отчетливо показывающих связь между курением и возникновением ишемического инсульта и САК, рекомендуется отказ от курения (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) Данные о том, что избежание пассивного курения снижает риск спонтанного инсульта, отсутствуют, однако рекомендуется исключить выдыхание вторичного табачного дыма, основываясь на эпидемиологических данных, выявляющих риск других ССЗ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) Как часть общей стратегии по отказу от курения могут быть полезны консультации, никотинзаместительная терапия и пероральные препараты для отказа от курения. Проверка статуса потребления табака должна проводиться при каждом визите пациента (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) Рекомендуется контроль АД у пациентов с СД обоих типов в рамках программы по снижению рисков ССЗ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) Целесообразным является лечение АГ у взрослых больных СД с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) Рекомендуется лечение пациентов взрослого возраста с СД (особенно при наличии дополнительных факторов риска) статинами (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) Для снижения риска первого инсульта рекомендуется лечение пациентов взрослого возраста с СД (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) У пациентов с СД стоит рассматривать назначение монотерапии фибраратами, чтобы снизить риск инсульта (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) Добавление фибрата к статинам у больных СД не является эффективным в снижении риска инсульта (класс рекомендаций III, уровень доказательности B) При применении АСК не наблюдалось снижение риска инсульта у пациентов с СД, однако назначение АСК может быть приемлемым для лиц с высоким риском ССЗ (класс рекомендаций IIIb, уровень доказательности B) Лечение ингибиторами гидроксимитилгуарил-кофермент А-редуктазы (статинами) в дополнение к терапевтическому изменению образа жизни с достижением целевого уровня ХС ЛПНП, отраженного в руководстве НСЕР, рекомендуется для первичной профилактики ишемического инсульта у пациентов с ИБС или определенными состояниями высокого риска, такими как СД (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) Для пациентов с гипертриглицеридемией может быть рассмотрена терапия производными фибривовой кислоты, однако их эффективность в профилактике ишемического инсульта не установлена (класс рекомендаций IIIb, уровень доказательности C) Применение инициона может рассматриваться для лечения больных с низким уровнем ХС ЛПНП или повышенным содержанием липопротеина (а), но его эффективность в профилактике ишемического инсульта у таких пациентов не установлена (класс рекомендаций IIIb, уровень доказательности C) Лечение с применением других типолипидемических препаратов (производных фибривовой кислоты, северстрантов жирных кислот, инициона и зэтемифиба) может рассматриваться для пациентов, которые не могут достичь цевевого уровня ХС ЛПНП при использовании статинов или их непереносимости, однако эффективность такого лечения в снижении риска инсульта не установлена (класс рекомендаций IIIb, уровень доказательности C) Может быть полезным проведение активного скрининга для выявления мерцательной аритмии у пациентов старше 65 лет в учреждениях первичной медицинской помощи (с помощью измерения пульса с последующей ЭКГ) (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) Терапия оккоректированной дозой варфарина (целевое значение международного нормализованного отношения – 2,0–3,0) рекомендована для всех пациентов с некапланной фибропротильной предсердий, которые предположительно подвергаются значительному риску развития инсульта, а также большинству больных с этим диагнозом, которые относятся к группе умеренного риска инсульта и хорошо переносят варфарин (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) Антитромбозитарная терапия АСК рекомендуется для пациентов с мерцательной аритмий, подтвержденных холтером, (целевое значение международного нормализованного отношения – 2,0–3,0) рекомендована для всех пациентов с некапланной фибропротильной предсердий, учетом оценки риска кровотечения при применении антикоагулянта, а также наличия доступа к высококачественному мониторингу антикоагуляции (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) Для лиц с мерцательной аритмий при высоком риске развития инсульта, которым не подходит терапия антикоагулянтами АСК и клипидогрелем, которая обеспечивает более выраженную защиту от инсульта, чем печение исключительно АСК (класс рекомендаций IIIb, уровень доказательности B) У пациентов пожилого возраста с мерцательной аритмий может быть целесообразным агрессивный контроль АД в сочетании с антитромбозитарной профилактикой (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) Следует применять практические руководства (в частности Американского колледжа кардиологии [ACC]/АНА), содержащие стратегии по снижению риска инсульта у пациентов с различными ССЗ (включая клапанные пороки сердца, нестабильную стенокардию, хроническую стабильную стенокардию и острый инфаркт миокарда) Не рекомендуется скрининг таких ССЗ, как открытые овальное окно, в отсутствие неврологических нарушений или специфических причин кардиоваскулярной патологии (класс рекомендаций II, уровень доказательности A) Для профилактики инсульта целесообразно назначать варфарин пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ с пристеночным тромбозом левого желудочка или акинетическим сегментом левого желудочка (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A)
--	---



Факторы риска	Рекомендации
Подробно описанные корректируемые факторы риска инсульта	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты с бессимптомным стенозом сонных артерий должны быть обследованы на предмет наличия других поддающихся лечению факторов риска инсульта с дальнейшим применением соответствующих изменений образа жизни и назначением медикаментозной терапии (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) При отборе бессимптомных больных для проведения реваскуляризации сонных артерий следует руководствоваться оценкой соответствующих заболеваний, ожидаемой продолжительности жизни, а также других индивидуальных факторов. При этом необходимо детально обсудить с пациентом риски и преимущества от процедуры с учетом его пожеланий (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) При отсутствии противопоказаний рекомендуется применение АСК в сочетании с каротидной эндартеректомией (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) Может быть полезным профилактическое проведение каротидной эндартеректомии (при которой опасность осложнений и смертности составляет менее 3%) для пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий (минимум 60% – по результатам ангиографии), (класс рекомендаций Ia, уровень доказательности C) Может быть рассмотрено профилактическое стентирование сонных артерий у пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий ($\geq 60\%$ – по результатам ангиографии, если стеноэ по данным ультразвукового исследования составляет 50–69%). Примущество реваскуляризации над самой по себе нынешней медикаментозной терапией точно не установлено (класс рекомендаций III, уровень доказательности B) Не определена эффективность стентирования сонных артерий в качестве альтернативы каротидной эндартеректомии у бессимптомных пациентов с высоким риском хирургического вмешательства (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) Не рекомендуется проведение скрининга населения с целью выявления бессимптомного стеноза сонных артерий (класс рекомендаций III, уровень доказательности B) Необходимо проведение скрининга у детей с серповидно-клеточной анемией с помощью транскраниальной допплерографии, начиная с 2-летнего возраста (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) Хотя оптимальный интервал для скрининга не установлен, для детей младшего возраста и лиц с пограничными аномальными показателями скорости кровотока при транскраниальной допплерографии есть основания проходить обследование чаще для обнаружения развития показаний высокого риска при данном обследовании, требующих вмешательства (класс рекомендаций Ia, уровень доказательности B) Трансфузионная терапия (целевое снижение гемоглобина S от базового уровня > 90 до $< 30\%$) эффективна для снижения повышенного риска инсульта у детей (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) В окклюзии проведены дальнейших исследований возможно продление переливания крови даже у тех пациентов, у которых скорость кровотока по данным транскраниальной допплерографии нормализуется (класс рекомендаций Ia, уровень доказательности B) У детей с высоким риском развития инсульта, которые не могут или не желают подвергаться регулярному переливанию эритроцитов, может быть целесообразным рассмотрение применения гидроксимочевины или трансплантации костного мозга (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) По данным МРТ и магнитно-резонансной ангиографии не установлены критерии отбора детей для трансфузий с целью первичной профилактики инсульта, и эти исследования не рекомендовано проводить вместо транскраниальной допплерографии (класс III, уровень доказательности B) Возрастные с серповидно-клеточной анемией должны быть подтверждены оценке известных факторов риска развития инсульта и контролю в соответствии с общими рекомендациями по этому вопросу (класс рекомендаций I, уровень доказательности A)
Серповидно-клеточная анемия	<ul style="list-style-type: none"> Гормональная терапия (конъюгированными коноким эстрогенами с или без медроксипрогестерона ацетата) не должна применяться для первичной профилактики инсульта у женщин в постменопаузальный период (класс рекомендаций II, уровень доказательности A) Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (рапакоифен, тамоксифен, тиболон) не следует применять для первичной профилактики инсульта (класс рекомендаций III, уровень доказательности A) Применение оральных контрацептивов может быть опасным для женщин с дополнительными факторами риска (курение, тромбоэмболии в анамнезе) (класс рекомендаций III, уровень доказательности C) У тех женщин, кто решил принимать оральные контрацептивы, несмотря на связанный с этим повышенный риск, может быть целесообразной агрессивная терапия факторов риска развития инсульта (класс рекомендаций III, уровень доказательности C) Уменьшение потребления натрия и повышение потребление калия рекомендуется для снижения АД (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) Диета с высоким содержанием калия (со значительным количеством фруктов, овощей и нежирных молочных продуктов, а также исключением насыщенных жиров, что способствует снижению АД) (класс рекомендаций I, уровень доказательности A)
Недостаточная физическая активность	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендуется повышенная физическая активность, так как она связана со снижением риска развития инсульта (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) Согласно рекомендациям по физической активности для американцев (The Physical Activity Guidelines for Americans. 2008) взрослым следует уделять зарядкам нагрузкам не менее 150 мин (2 ч 30 мин) в неделю при умеренной интенсивности или 75 мин (1 ч 15 мин) в неделю при энергичной интенсивности (класс рекомендаций I, уровень доказательности B)
Ожирение и распределение жира в организме	<ul style="list-style-type: none"> У лиц с избыточной массой тела и ожирением уменьшение веса как средство снижения АД (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) У пациентов с избыточной массой тела и ожирением уменьшение веса целесообразно как средство снижения риска развития инсульта (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B)



Факторы риска		Рекомендации
Менее подробно описаные и потенциально корректируемые факторы риска инсульта		
<i>Мигрень</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Так как существует связь между высокой частотой мигрени и риском инсульта (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) 	
<i>Метаболический синдром</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендован менеджмент отдельных компонентов метаболического синдрома, в т.ч. изменение образа жизни (физические упражнения, необходимое уменьшение массы тела, правильное питание) и фармакотерапия (препараты для снижения АД, уровня липидов, гликемический контроль, антиагрегантные средства) • Неизвестна эффективность препарата, купирующих синдром инсулинорезистентности, в снижении риска развития инсульта (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) 	
<i>Злоупотребление алкоголем</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Согласно многочисленным данным относительно пользы для здоровья, рекомендовано сокращение или прекращение употребления алкоголя теми, кто им злоупотребляет (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) • Приемлемым (для употребляющих алкоголь), является употребление ≤ 2 порций алкогольных напитков в день для мужчин и ≤ 1 порции напитка в день для небеременных женщин (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) 	
<i>Наркомания</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Целесообразным является направление пациентов, злоупотребляющих наркотиками, для прохождения соответствующих терапевтических программ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) 	
<i>Нарушения дыхания во время сна (апноэ сна)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Вследствие связи с другими сосудистыми факторами риска и кардиоваскулярной смертностью рекомендована оценка нарушений дыхания во время сна с помощью сбора подробного анамнеза и при наличии показаний проведения специальных тестов, в частности у пациентов с абдоминальным ожирением, АГ, ССЗ или гипертензией с резистентностью к лекарственным препаратам (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) • Лечение апноэ во время сна для снижения риска развития инсульта может быть целесообразным, хотя его эффективность неизвестна (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) 	
<i>Гипергомоцистенинemia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Использование витаминов группы В – пиридоксина (B₆), кобаламина (B₁₂) и фолиевой кислоты – может быть целесообразным для профилактики ишемического инсульта у пациентов с гипергомоцистенинемией, но его эффективность не установлена (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) 	
<i>Повышенный уровень липопротеина (a)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Применение ингицина может быть приемлемым для профилактики ишемического инсульта у пациентов с высоким уровнем липопротеина (a), но его эффективность не установлена (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности A) 	
<i>Повышенная свертываемость крови (гиперкоагуляция)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Польза генетического скрининга для выявления унаследованных состояний гиперкоагуляции для профилактики первичного инсульта должна быть установлена в наследственной или приобретенной тромбофилии не установлена (класс рекомендаций IIIb, уровень доказательности C) • Целесообразность назначения спайчического лечения для первичной профилактики инсульта у бессимптомных больных с наследственной или приобретенной тромбофилией не установлена (класс рекомендаций III, уровень доказательности C) • Применение АСК в низких дозах (81 мг/сут) не показано для первичной профилактики инсульта у лиц, у которых постоянно выявляются антифосфолипидные антитела (класс рекомендаций IIIb, уровень доказательности C) 	
<i>Воспаление и инфекции</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Определение таких маркеров воспаления, как вЧ-СРБ или липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, у пациентов без ССЗ может проводиться для выявления пациентов, входящих в группу риска развития инсульта, хотя эффективность этого метода в рутинной клинической практике не установлена (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) • Лиц с хроническими воспалительными заболеваниями (РА, СКВ) следует относить в группу повышенного риска развития инсульта (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) • Антибиотикотерапия не рекомендована при хронических инфекциях с целью профилактики инсульта (класс рекомендаций III, уровень доказательности A) • Для снижения риска инсульта может быть рассмотрено лечение статинами больных с повышенным уровнем вЧ-СРБ (класс рекомендаций IIIb, уровень доказательности B) • Ежегодная вакцинация против гриппа может быть эффективна для пациентов с риском развития инсульта (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) 	



Факторы риска	Рекомендации
Вопросы общей стратегии	
Широкое применение препаратов АСК для первичной профилактики инсульта	<ul style="list-style-type: none"> Применение АСК для профилактики ССЗ (в т.ч. инсульта, но не специфично для него) рекомендуется лицам, у которых риск развития инсульта достаточно высок (за 10-летний период риск кардиоваскулярных событий составляет 6-10%), при этом польза от назначаемого лечения превышает возможный риск (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) Назначение АСК (81 мг/сут и 100 мг через сутки) может быть эффективным для предотвращения первого инсульта у женщин с достаточно высоким риском этого заболевания, при этом польза от назначаемого лечения превышает возможный риск (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) Препараторы АСК неэффективны в предотвращении первого инсульта у лиц с низким риском развития инсульта (класс рекомендаций III, уровень доказательности A) Применение АСК не целесообразно для предотвращения первого инсульта у лиц с СД или СД, отягощенным бессимптомным заболеванием периферических артерий (определяется как под猗жечно-плечевой индекс давления ≤ 0,99), в случае отсутствия других установленных ССЗ (класс рекомендаций III, уровень доказательности B) Использование АСК в других особых клинических ситуациях (мерцательная аритмия, стеноз сонной артерии) описывается в соответствующих разделах рекомендаций
Оценка риска развития первого инсульта	<ul style="list-style-type: none"> У каждого пациента следует оценивать риск развития инсульта (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) Использование таких шкал для оценки риска инсульта, как FSP, обосновано тем, что с помощью их можно определить категории пациентов, у которых будут эффективными терапевтические вмешательства, а также тех, кому нецелесообразно назначать лечение при наличии какого-либо одного фактора риска (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B)
Первичная профилактика инсульта в отделениях неотложной помощи	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендуется введение программ и мероприятий по отказу от курения (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) Рекомендуется выявление мерцательной аритмии и оценка антикоагуляции в отделениях неотложной помощи (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) <p>Целесообразно проведение скрининга у населения для выявления АГ (класс IIa, уровень доказательности C)</p> <ul style="list-style-type: none"> При выявлении злоупотребления наркотиками или алкоголем необходимо направить пациента для прохождения соответствующих терапевтических программ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) Не установлена эффективность скрининга, кратких вмешательств, направлений на лечение СД и факторов риска развития инсульта, касающихся образа жизни (ожирение, злоупотребление алкоголем/наркотиками, малоподвижный образ жизни), в условиях отделений неотложной помощи (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C)
Профилактические медицинские услуги/ стратегии по улучшению приверженности	<ul style="list-style-type: none"> Может быть полезной реализация метода систематического выявления и лечения всех пациентов с факторами риска развития инсульта (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C)

Таблица. Классификация и лечение повышенного АД (JNC 7).

Классификация	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт.ст.	Нет убедительных показаний*	При убедительных показаниях*
Норма	< 120 и	< 80	Без применения гипотензивных средств	Без применения гипотензивных препаратов
Прегипертензия	120-139 или	80-89	Без применения гипотензивных средств	Назначение препаратов при убедительных показаниях
АГ 1-й степени	140-159 или	90-99	Для большинства пациентов – тиазидные диуретики. Следует считать оправданным применение иАПФ, БРА, блокаторов β-адренорецепторов, блокаторов кальциевых каналов или их комбинации	Назначение препаратов при убедительных показаниях; другие препараты (диуретики, иАПФ, БРА, блокаторы β-адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов) – при необходимости
АГ 2-й степени	≥ 160 или	≥ 100	Для большинства пациентов – комбинация из двух препаратов† (как правило, тиазидный диуретик и иАПФ или БРА, или блокатор β-адренорецепторов, или блокатор кальциевых каналов)	Назначение препаратов при убедительных показаниях; другие препараты (диуретики, иАПФ, БРА, блокаторы β-адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов) – при необходимости

Убедительными показаниями являются: (1) застойная сердечная недостаточность, (2) инфаркт миокарда, (3) СД, (4) хроническая почечная недостаточность и (5) предыдущий инсульт.

*Изменение образа жизни предпочтительно для всех пациентов и включает: (1) уменьшение избыточной массы тела, (2) ограничение употребления алкоголя, (3) повышение физической активности (аэробика) (30-45 мин в день), (4) ограничение приема натрия (< 2,34 г), (5) поддержание адекватного уровня калия с помощью правильного питания (> 120 ммоль/сут), (6) отказ от курения и (7) DASH-диета (Dietary Approaches to Stop Hypertension – диетический подход к прекращению гипертонии), которая включает много фруктов, овощей, ежедневное употребление маложирных продуктов, сокращение приема продуктов, содержащих жиры, особенно насыщенные.

†Начальная комбинированная терапия должна назначаться с осторожностью лицам с риском ортостатической гипотензии.

Статья печатается в сокращении.

Stroke 2011, 42:517-584.

Перевод подготовил Дмитрий Квитчастый



Перспективи в діагностіці, терапії і профілактиці інсульта

По материалам 8-го Міжнародного конгреса по профілактиці і ліченню інсульта Всесвітньої організації інсульта
(Бразилія, Бразилія, 10-13 жовтня, 2012 р.)

В жовтні 2012 р. в Бразилії під керівництвом Всесвітньої організації інсульта прошел 8-й Міжнародний конгрес по профілактиці і ліченню інсульта. На конгресі медичинської громадськості була надана можливість обговорити багато питань інсультології, відкривши для себе найновіші дослідження в цій області та обмінюючись досвідом. Крім того, обговорювались питання, пов'язані з особливостями інсульта в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, а також організації надання медичинської допомоги на різних етапах. Значительна частина програми мероприятия була присвячена проблемам первинної профілактики, уходу за постінсультними пацієнтами, реабілітації та междисциплінарним зв'язкам.

В своем докладе D.W. Derk Krieger (Дания) представил анализ перспектив использования охлаждения тканей при инсульте. Методику терапевтического охлаждения впервые реализовали в начале 1960-х гг. при асистолии сердца. С тех пор в многочисленных исследованиях были продемонстрированы различные результаты. В последних метаанализах китайских и японских ученых показано, что длительное охлаждение, выполненное в период от 2 до 5 дней после инсульта, способствует лучшему исходу по сравнению с применением умеренной гипотермии или пассивного согревания. В еще незавершенном исследовании EUROTHERM также продемонстрирована польза охлаждения в диапазоне от 23 до 35 °С с титрованием внутричерепного давления < 20 мм рт. ст. на протяжении 2-5 дней после инсульта. Ученые уверены, что терапевтическая гипотермия в острый период ишемического инсульта может обеспечить защиту тканей до восстановления кровообращения с помощью тромболизиса или тромбоэктомии. Основные трудности носят организационно-технический характер и связаны с необходимостью пребывания пациента в отделении интенсивной терапии, что сопряжено с большими материальными расходами.

Сообщение V. Caso (Италия) было посвящено особенностям применения варфарина с целью профилактики повторного инсульта у лиц с фибрилляцией предсердий. Учитывая высокий риск повторного инсульта у таких пациентов, а также геморрагической трансформации в первые 4 дня, рациональным представляется назначение варфарина в течение 2-3 дней после инсульта, когда состояние больного становится неврологически стабильным. Автор также отметил, что на сегодняшний день

есть более эффективные и безопасные препараты из группы антикоагулянтов, чем варфарин, но их эффективность в острой и подострой фазах инсульта не изучалась, и поэтому они не могут быть рекомендованы.

K. Bettermann et al. (США) выступили с докладом на тему «NMDA-рецепторы как биомаркер церебральной функции при диабете». Диабет является фактором риска для инсульта, хронической ишемической болезни белого вещества головного мозга и сосудистой деменции, поскольку вызывает эндотелиальные дисфункции и структурные повреждения сосудов. В исследовании определяли концентрацию NR2-пептида в плазме крови у 27 больных сахарным диабетом, у 14 – с преддиабетом и у 9 здоровых людей, что было соотнесено с показателями цереброваскулярной функции. Вазореактивность средней мозговой артерии (СМА) измеряли с помощью транскраниальной ультразвуковой допплерографии в состоянии покоя и гиперkapнии при вдыхании 5% CO₂. Были получены следующие результаты: количество NR2-пептида значительно отличалось в разных группах ($p = 0,033$, 95% доверительный интервал). У больных сахарным диабетом уровень NR2-пептида (0,24 мг) повысился по сравнению с таковыми при преддиабете (0,07 мг/л) и у здоровых лиц (0,09 мг/л), но у склонных к диабету не наблюдалось значительного повышения уровня пептида в сравнении с контрольной группой ($p = 0,99$).

Регрессивный анализ показал, что повышение уровня NR2-пептида было в значительной мере связано с повышением показателей пульсации СМА ($p < 0,001$) и индекса резистентности сосудов ($p < 0,001$), и, возможно, нарушениями мозговой вазореактивности ($p = 0,056$). Таким образом, можно



предположить, что NR2-пептид указывает на повреждение сосудов головного мозга у пациентов с сахарным диабетом и повышенный риск развития цереброваскулярной патологии, однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Большой интерес вызвал доклад **H.C. Abeysinghe et al.** (Австралия) об использовании стволовых клеток в терапии инсульта, что в будущем позволит облегчить процессы восстановления мозга в период реабилитации после инсульта.

Авторы эксперимента выделили из организма человека и охарактеризовали нейронные клетки-предшественники (hNPCs), которые могут быть дифференцированы в нервные клетки. Целью их исследования было изучение недифференцированных и низкодифференцированных hNPCs, трансплантированных в мозг крысы на 7-й день после инсульта. В ходе испытания СМА была сужена эндотелином 1. На 7-й день после инсульта недифференцированные, низко- и среднедифференцированные hNPCs были стереотаксически введены в головной мозг крыс в область стриатума (полосатого тела) и коры головного мозга. Мозг был изъят на 28-й день после трансплантации. Выживание hNPCs, их пролиферация и разрастание нейритов оценивали с помощью иммуногистохимии и конфокальной микроскопии. Как оказалось, во всех группах лечения наблюдалось спонтанное выздоровление.

Недифференцированные и низкодифференцированные hNPCs выжили после прививочных процедур, но только предварительно дифференцированные hNPCs были найдены в областях с обширным повреждением вследствие инсульта. Иммуногистохимический анализ показал, что низкодифференцированные hNPCs сохранили нейронный фенотип после трансплантации, о чем свидетельствует наличие человеческого ядерного антигена, помеченного β -III-тубулином и ГАМК.

В заключение следует отметить, что низкодифференцированные hNPCs более приоритетны для трансплантации среди большого числа выделенных популяций hNPC-нейронов в поврежденной инсультом области мозга. Полученные данные указывают на возможность использования hNPCs для восстановления пострадавшего от инсульта головного мозга.

Среди докладов, посвященных перспективам фармакогеномики в лечении инсульта, внимание привлекло сообщение доктора **A. Slowik** (Польша), в котором был сделан акцент на том, что существуют генетические факторы, определяющие ответ на ход терапии и профилактики инсульта. Многие исследования основываются на методе выявления генов-кандидатов, когда различные генетические варианты реакции на рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rtPA) определяются качеством жизни пациентов при лечении, темпом реканализации или геморрагической трансформации ишемического очага. Лишь у немногих из них определено, что некоторые единичные нуклеотидные полиморфизмы (SNPs) влияют на ответ на rtPA, например полиморфизм ACE I/D или фактор полиморфизма XIII Val34Leu. Это показало, что генетический фактор оказывает влияние на риск инсульта при антигипертензивной терапии. Например, полиморфизм Gly460Trp гена α -аддукцина влияет на риск развития инсульта у пациентов, получающих диуретики, а полиморфизм Val110 Leu гена KCNMB1 – у больных при приеме антагонистов кальция. В некоторых исследованиях проанализировано взаимодействие статинов и генов в связи с риском инсульта при первичной или вторичной профилактике, однако только в одном испытании, проведенном при участии пациентов с инфарктом миокарда или инсультом,

было выявлено, что некоторые полиморфизмы среди шести связанных генами липидов и статинов были результативными. Как известно, антикоагулянты снижают риск инсульта у лиц с фибринолизией предсердий. Было обнаружено, что некоторые генетические вариации в пределах цитохрома P₄₅₀ или гена VCORC1 играют важную роль в метаболизме варфарина. Генетические механизмы также имеют существенное значение в формировании реакции на лечение антитромбоцитарными препаратами. Данные последних метаанализов подтверждают, что наличие сниженной функции аллели в гене CYP2C19 определяет ответ на терапию клопидогрелем. Тем не менее, сведения о генетических факторах, которые могли бы повлиять на устойчивость к лечению аспирином, отсутствуют.

В современной медицине эндоваскулярные процедуры широко используются для восстановления мозгового кровообращения и предотвращения инсульта. Церебральное кровообращение, как правило, стабильное, даже при увеличении кровотока после возобновления мозгового кровообращения. Тем не менее, в некоторых случаях могут развиваться гиперперфузии. Внутричерепные геморрагические осложнения вследствие гиперперфузии возникают редко, и этиология их не определена. **F.Y. Tsai** (Тайвань) в своей работе обратил внимание, что внутричерепное кровоизлияние может быть связано с нарушением венозного оттока. Ретроспективно было обследовано 317 пациентов, 54 из которых выполнялись эндоваскулярные процедуры (стентирования или тромболизис) для лечения ишемического инсульта. Соотношение мужчин и женщин составило 30 : 24, возрастной диапазон – 15–89 лет (в среднем 56,2 года).

Докладчик сделал выводы, что патология венозной системы снижает церебральный венозный отток, а вследствие восстановления мозгового кровообращения при ишемическом инсульте есть вероятность развития гиперперфузии и венозной гипертензии. Венозная гипертензия из-за патологического венозного оттока может привести к геморрагическим осложнениям. Также фатальные геморрагические осложнения часто могут возникать при атрезии инспилатерального поперечного синуса.

Значительное внимание на конференции привлекло выступление **H.J. Audebert** (Германия), которое было посвящено программе «Телеинсульт» (Telestroke) – инновационному виду удаленной экстренной помощи лицам с инсультом. Программа стартовала в Онтарио в 2002 г. «Телеинсульт» представляет собой живое двухстороннее общение врача и пациента, находящихся иногда за сотни километров друг от друга, посредством современных телекоммуникационных технологий. Этую программу стали часто применять в острый период инсульта. Ее возможности были продемонстрированы в удаленном неврологическом обследовании и осуществлении лечения инсульта в неспециализированных больницах, включая использование внутривенного тромболизиса. Данный подход базируется в основном на телерадиологии и телеобследовании больных с помощью видеоконференции. Конечно же, «Телеинсульт» может применяться не только в острый период инсульта, но также для наблюдения и мониторинга пациентов, выписанных домой. С помощью программы можно обеспечить адекватную амбулаторную реабилитацию в сельских и труднодоступных районах, минуя необходимость транспортировки больного или ожидания прибытия терапевта.

Подготовила Анастасия Билан

По материалам www.stroke-congress.com



Метаболічні ефекти бета-блокаторів*

Вплив на вуглеводний обмін

Історичний аспект проблеми

Бета-адренорецептори є універсальними рецепторами, які присутні практично на всіх клітинах. У 1948 р. Раймонд Олквіст (Ahlquist R.P.) (рис. 1) описав ряд симпатоміметичних амінів, які здійснюють вплив на адренотропні рецептори органів та систем (Ahlquist R.P. A study of adrenotropic receptors // Am. J. Physiol. – 1948. – V. 153. – P. 586600).

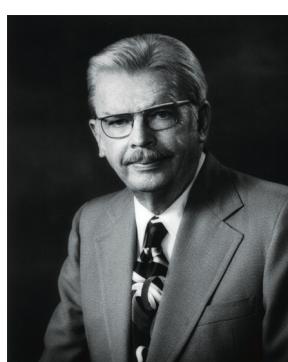


Рис. 1. R.P. Ahlquist – вчений, який першим описав адренорецептори

Подальше вивчення цього питання дало змогу виділити дві групи адренорецепторів: α - та β -, названі так вперше N.C. Moran та M.E. Perkins (1958). У 1967 р. А. Ландс (Lands A.M. Sympathetic receptor action // Am J Physiol. – 1952. – V. 169. – P. 1121) довів існування двох підтипов β -рецепторів (β_1 - та β_2 -), хоча вперше така гіпотеза була сформульована у 1906 р. H.H. Dale (Dale H.H. On some physiological actions of ergot // J. Physiol. – 1906. – V. 34. – P. 163–206). Пізніше були описані інші підтипи адренорецепторів та їх варіації. Нині вважається, що на поверхні ефекторних клітин існують 9 підтипов адренергічних рецепторів: 6 α -рецепторів (α_{1a} , α_{1b} , α_{1d} , α_{2a} , α_{2b} , α_{2c}) та 3 β -рецептори (β_1 , β_2 , β_3). Усі адренергічні рецептори мають подібну складну білкову структуру та виявляються в усіх органах та структурах організму. Кожна клітина має величезну кількість рецепторів (блізько 16 000 на мембрани однієї ендотеліальної клітини [29]). Кількість адренорецепторів, щільність їх різних підкласів, переважна локалізація залежать від ефекторного органа. На клітинах того чи іншого виду спостерігається переважання певних типів рецепторів, які зумовлюють основні ефекти та можливість їх фармакологічної корекції. Найбільше зна-

чення для внутрішньої медицини має блокада β -адренорецепторів. Результати останніх досліджень 2010 р. свідчать, що роль β -блокади остаточно не встановлена та продовжує вивчатися [34]. Дотепер клінічно апробовано більше 200 з 3000 речовин, які визначені як β -адреноблокатори (β -АБ). Препарати цього класу широко використовуються в кардіології та некардіологічній практиці, включені до стандартів лікування не лише артеріальної гіпертензії (АГ), але й ішемічної хвороби серця (ІХС), аритмій, серцевої недостатності, метаболічного синдрому (МС) [20, 21]. Не менш важливим є використання β -АБ у хворих на мігрень, гіпертиреоз, глаукому [9].

З урахуванням рекомендацій щодо тривалого застосування β -АБ важливе місце посідають їх метаболічні ефекти щодо вуглеводного та ліпідного обміну, що стало предметом запеклих наукових дискусій останнім часом і тому вимагає детального вивчення. Використання β -АБ за умов порушеного вуглеводного обміну – це найбільш дискусійне питання, процес вирішення якого порівнюють із коливанням маятника, оскільки тривалий час вважалося, що β -АБ унаслідок їх несприятливих метаболічних впливів протипоказані хворим на цукровий діабет (ЦД) [20, 21].

Патогенетичні механізми порушення вуглеводного обміну β -блокаторами

Вуглеводний обмін – складний процес, основними регуляторними органами якого виступають печінка та підшлункова залоза [1, 16], яка виробляє інсулін (схема 1).

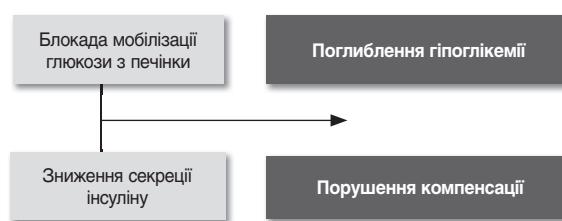


Схема 1. Фармакологічні ефекти блокади β -адренорецепторів та їх наслідки при цукровому діабеті (Александров А.А., 2008) [1]

*Стаття вперше опублікована в журналі «Рациональная фармакотерапия», 2011, № 3.



Крім того, слід брати до уваги роль контрінсуллярних гормонів, основними з яких є глюкагон, гормони щитоподібної залози та надніркових залоз (глюкокортикоїди), гормон росту. Контрінсуллярні ефекти мають також катехоламіни, які стимулюють глікогеноліз у печінці та м'язах внаслідок збільшення синтезу цАМФ всередині клітини. Як і інші органи та системи організму, відповідальні за обмін вуглеводів клітини містять на поверхні безліч рецепторів, у т.ч. адренорецептори. Однак на відміну від кардіоміоцитів адренорецептори клітин підшлункової залози та печінки менш вивчені, тому дані літератури щодо підтипів рецепторів є неоднозначними. Проте не виникає сумніву, що на клітинах одночасно існують рецептори з протилежною дією [4, 29, 30] (табл. 1).

Таблиця 1. Бета-адренорецептори та їх роль у вуглеводному обміні

Рецептор	Клітини	Ефект блокади
$\beta_{3,(2)}$	Панкреатичні острівці	Зменшення інкремії інсуліну та глюкагону
α_2		Стимуляція вивільнення інсуліну
$\beta_{1(2,3)}, \alpha_1$	Гепатоцити	Сповоїльнення глікогенолізу, гіпоглікемія
β_3	Жирові клітини (адипоцити)	Послаблення ліполізу, зміна чутливості до інсуліну
β_2	Клітини щитоподібної залози, що опосередковують перехід T_4 у T_3	Зменшення продукції контрінсуллярних гормонів щитоподібної залози

T_3 – трийодтиронін; T_4 – тироксин.

Хоча адренорецепція обміну глюкози остаточно не встановлена, вважається, що клітини підшлункової залози мають β_3 -рецептори, блокада яких у панкреатичних острівцях зумовлює зменшення секреції інсуліну та глюкагону. Протилежну дію має блокада α_2 -рецепторів на тих же клітинах. Блокада β_2 -адренорецепторів (за іншими даними β_1 -чи β_3) у гепатоцитах призводить до сповоїльнення глікогенолізу та глуконеогенезу в печінці, що у свою чергу призводить до зменшення вивільнення інсуліну. Блокада β_3 -рецепторів на адipoцитах послаблює ліполіз [30] та викликає зміну чутливості до інсуліну, що дотепер остаточно не вивчено (табл. 1).

Тому вплив β -АБ на 2-й та 3-й підтипи адренорецепторів може призводити до змін вуглеводного метаболізму: зменшення продукції інсуліну, сповоїльнення (послаблення) ліполізу та гіпоглікемії та зменшення продукції контрінсуллярних гормонів, що є більше порушує внутрішню регуляцію вивільнення інсуліну. Це разом із блокадою β_3 -рецепторів, які розташовані у панкреатичних острівцях, може супроводжуватись підвищеннем глікемії та появою інсулінерезистентності, що у свою чергу провокує хибне коло МС, складові частини якого є більше обтяжують одна одну. Проте усі відомі сучасні β -АБ, широко застосовувані

в кардіології, це передовсім блокатори β_1 -рецепторів (кардіоселективні), які не є основними рецепторами клітин підшлункової залози, печінки, жирової тканини та щитоподібної залози, що опосередковують вуглеводний обмін. Тому сучасні β -АБ не мають такого впливу на параметри вуглеводного метаболізму, хоча за умов використання їх у високих дозах вони діють як неселективні, тобто можуть викликати певні метаболічні ефекти.

Негативна дія β -АБ на вуглеводний обмін була описана практично одночасно з обґрунтуванням можливості та доцільності їх використання. Відомо, що у хворих на ЦД 1-го типу неселективні β -АБ підвищують небезпеку прихованої гіпоглікемії, а після парентерального введення інсуліну вони стримують повернення рівня глікемії до нормального [30]. Небезпека прихованої гіпоглікемії зумовлена тим, що β -АБ можуть маскувати її клінічні прояви, зокрема тремор та тахікардію. Проте інші ознаки гіпоглікемії (пітливість) залишаються, а діагностична цінність їх зростає [9, 30]. Крім того, описано, що неселективні та кардіоселективні β -АБ підвищують резистентність тканин до інсуліну та рівень глікозильованого гемоглобіну [30, 37]. До того ж негативну дію на вуглеводний обмін доповнює описаний судинозвужувальний вплив перших неселективних β -АБ, що має особливе значення для хворих на ЦД, який часто ускладнюється периферичними ангіопатіями. Крім того, β -АБ негативно впливають на ліпідний обмін, який патогенетично пов'язаний з вуглеводним [6, 36].

Доказова медицина щодо впливу β -АБ на вуглеводний обмін

У деяких дослідженнях (Captopril Prevention Project, CAPP; Losartan Intervention For End point reduction in hypertension, LIFE; International Verapamil-Trandolapril Study, INVEST) за умов застосування β -АБ було відмічено більш високу частоту виявлення ЦД. Однак цей факт вимагає певних пояснень. За одним твердженням, в дослідженні LIFE частота розвитку ЦД при застосуванні атенололу була на 25% вищою, ніж при лікуванні лозартаном. Проте така інформація є відносною та методично неправильною, оскільки абсолютні значення досить невеликі (8 та 6% відповідно), а отже, різниця становить лише 2%. Крім того, у цих хворих немає даних щодо проведення рандомізації за факторами ризику розвитку ЦД [5]. Більшість клінічних досліджень не показує негативних впливів β -АБ на вуглеводний обмін. Більше того, в дослідженні UKPDS (2723 хворих на ЦД та ІХС) виявлено більш низький рівень глюкози натоще у пацієнтів, які приймали β -АБ, що супроводжувалося зниженням смертності. Навіть через 9 років застосування препаратів (у тому числі β -АБ) не було виявлено різниці в рівнях глікозильованого гемоглобіну між хворими, які приймали ІАПФ та β -АБ, тоді як смертність у групі β -АБ була нижчою. Продовжуються рандомізовані дослідження ефективності та безпеки застосування целіпрололу та буціндололу, які в Україні не застосовуються.



ЛЕКЦІЯ

Із часів використання перших неселективних препаратів залишилась думка, що β -АБ підвищують ризик розвитку гіпоглікемії. Проте в жодному сучасному дослідженні не виявлено ні порушення в пацієнтів сприйняття початку епізоду гіпоглікемії, ні зростання ризику таких епізодів загалом [2, 33]. Дослідження ефективності лікування 13 000 хворих літнього віку не виявило підвищення частоти розвитку гіпоглікемії на фоні застосування β -АБ. Більше того, ризик розвитку важкої гіпоглікемії серед осіб, які приймали β -АБ, був нижчим, ніж за умов застосування інших груп гіпотензивних препаратів [11, 31]. Тобто селективні β -АБ не викликали підвищення частоти епізодів гіпоглікемії та не впливали на швидкість повернення зниженого рівня глюкози до норми.

Основні β -АБ та їх вплив на вуглеводний метаболізм

Виявилося, що вплив β -АБ на параметри вуглеводного метаболізму не був однаковим в межах групи. Він залежав від основних властивостей препарату, що дає змогу точно вибирати найбільш доцільний засіб для лікування пацієнта у конкретній ситуації. Важливість цієї ситуації особливо посилюється у світлі того, що останніми дослідженнями доведено, що у хворих на гострий коронарний синдром та інфаркт міокарда (ІМ) часто виявляються порушення вуглеводного обміну [17], хоча такі стани є беззапеченими показаннями до призначення β -АБ.

Атенолол – кардіоселективний гідрофільний препарат – широко представлений на українському ринку (табл. 2), проте у метаболічному плані вважається найбільш небезпечним. Його перевагою є низька вартість, що робить його доступним для малозабезпечених верств населення [15].

Найбільш метаболічно несприятливою виявилася комбінація атенололу з діуретиком, що підтверджується даними доказової медицини. У дослідженні (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, ASCOT) за умов лікування атенололом та діуретиком ЦД розвинувся у 8,3%, а у групі «амлодипін + периндоприл» – у 5,9%; проте не вказано, що була попередньо проведена рандомізація за факторами ризику розвитку ЦД [5]. Таким чином, цей препарат можна розглядати як основу лікування лише за умови монотерапії, яка, однак, досить рідко є достатньо ефективною.

Бетаксолол (табл. 3) – селективний β -АБ з більш ніж 24-годинною дією без власної симпатоміметичної дії та мембрanoстабілізуючого ефекту – вважається одним із найкращих препаратів вибору за умов наявності ЦД та МС [13].

Продемонстровано відсутність впливу бетаксололу на рівень глюкози натще [24]. Через 3 міс застосування бетаксололу у хворих на гіпертонічну хворобу та стабільну стенокардію на фоні ЦД чи порушення толерантності до глюкози (18 осіб) відмічалась нормалізація вмісту глюкози в крові (з $6,4 \pm 1,1$ до $5,4 \pm 0,4$ ммоль/л) та інсуліну натще (з $22,3 \pm 6,2$ до $16,9 \pm 3,8$ мОд/мл), а необхідності підвищення дози пероральних протидіabetичних засобів не виникало.

Таблиця 2. Препарати атенололу вітчизняного (I), закордонного (II) виробництва та незареєстровані в Державному формуларі лікарських засобів 2009 року (*)

Препарат	Вартість
I. Атенолол, ВАТ «Вітаміни», ТОВ «Львівтехнофарм», ВАТ «Монфарм»	Невідома
Атенолол-Астрафарм, ТОВ «АСТРАФАРМ»	Низька
Атенолол-Дарниця, ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»	Низька
Атенолол-Здоров'я, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»	Низька
Атенолол-Фармак, ВАТ «Фармак»	Низька
II. Азотен, EMCURE Pharmaceuticals Ltd, Індія	Низька
Атенобене, Merckle GmbH для Ratiopharm International GmbH, Німеччина	Низька
Атенова, Lupin Ltd, Індія	Невідома
Атенол-25, -50, -100, Genom Biotech Pvt. Ltd, Індія	Низька
Атенолол, Matrix Pharmaceuticals Pvt. Ltd, Індія; Pliva Croatia Ltd, Хорватія	Невідома
Атенолол-Нортон Norton International Pharmaceutical Inc., Індія/Канада	Низька
Атенолол-Тева, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd, Ізраїль	Невідома
Атенолол-ФПО, «Фармацевтичне підприємство «Оболонське», Росія	Невідома
Тенолол, Ipsa Laboratories Ltd, Індія	Низька
Атеносан, «Санофе», Великобританія	Невідома
Хайпотен, «Хікма Фармасьютикалс», Йорданія	Невідома

*Азектол, азотене, апо-атенолол, атенолол нікомед, аткардил, бетакард, блокотенол, вазотен, катенолол, коротенол кардотабс, куксанорм, крмідол, принорм, синаром, тенормін, унілок, фалітонзин

Таблиця 3. Препарати бетаксололу вітчизняного (I), закордонного (II) виробництва та незареєстровані в Державному формуларі лікарських засобів 2009 р. (*)

Препарат	Вартість
I. Бетакор, ЗАТ «Київський вітамінний завод»	Середня
II. Бетак, Medochemie Ltd, Кіпр	Середня
Локрен, Sanofi-Winthrop Industria, Франція	Невідома
Локрен, Sanofi-Synthelabo, Франція	Середня

* Бетоптик, бетоптик-С, керлон

Такий ефект на вуглеводний метаболізм автори пояснюють дотриманням дієти та дією препаратів. У 12 аналогічних хворих без порушення вуглеводного обміну цукор крові, інсулін натще та індекс НОМА (від Homeostatic model assessment, показник інсуліно-резистентності; розраховується за формулою: інсулін натще [мОд/мл] х глюкоза натще [ммоль/л] / 22,5) через 3 міс також не змінились [13]. До переваг також належить можливість застосування бетаксололу один раз на добу, що поліпшує комплаенс.



Бісопролол (табл. 4) – один з найбільш селективних β -АБ без внутрішньої симпатоміметичної активності – також вважається метаболічно нейтральним.

Таблиця 4. Препарати бісопрололу вітчизняного (I), закордонного (II) виробництва та незареєстровані в Державному формуларі лікарських засобів 2009 року (*)

Препарат	Вартість
I. Біпролол, ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»	Низька
Бісопрол, ВАТ «Фармак»	Низька
Бісопролол-Лугал, ВАТ «Луганський ХФЗ»	Низька
Бісопролол-КВ, ВАТ «Київський вітамінний завод»	Низька
II. Бісокард, «ICN Polfa Rzeszow» S.A., Польща	Низька
Бісопролол гексал, Salutas Pharma GmbH підприємство Hexal AG, Німеччина	Низька
Бісопролол Сандоз, Lek» Pharmaceutical Company d.d., Словенія	Невідома
Бісопролол-апо, Apotex Inc., Канада	Середня
Бісопролол-максфарма, MaxPharma (UK) Ltd, Індія/Великобританія	Низька
Бісопролол-ратіофарм, Merckle GmbH/Ratiopharm GmbH, Ірландія/Німеччина	Середня
Бісопрофар, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd, Угорщина/Ізраїль	Низька
Бісостад, Stada Arzneimittel AG, Німеччина	Низька
Конкор, конкор кор, Merck KGaA для Nycomed, Німеччина/Австрія	Середня
Корбіс, Unichem Laboratories Ltd, Індія	Середня
Коронал 5; Коронал 10, Zentiva a.s., Словачська Республіка	Середня
Сопрол, фірма NOVALIS	Невідома

* Біпролол, емконор, емкор, монокор

Результати вітчизняного дослідження КОНТУР (КОНкор: Тактика Уменьшения Риска) із включенням 4199 хворих показали, що застосування бісопрололу (конкор, Nycomed, Німеччина/Австрія) не супроводжувалося суттєвими змінами рівня глюкози, у т.ч. у хворих із ЦД 2-го типу [3]. Метаболічно нейтральними та аналогічними за дією виявилися бісопролол-лугал (Україна) та бісопролол-ратіофарм (Німеччина), місяць застосування яких у групах по 30 пацієнтів не показав змін рівня глюкози: $4,6 \pm 0,7$ та $4,4 \pm 0,3$ ммоль/л і $4,9 \pm 0,2$ та $5,1 \pm 0,2$ ммоль/л відповідно [23]. Рівень параметрів вуглеводного обміну перевірявся через 1; 2; 3 та 6 міс. терапії, причому істотних змін не було виявлено.

Застосування бісопрололу (бісопрофар, «Тева», Ізраїль) протягом 30 днів не приводило до змін рівня глюкози [10]. Через 2 міс після лікування у 30 хворих на АГ вміст глюкози крові не підвищився ($4,9 \pm 0,2$ та $5,1 \pm 0,2$ ммоль/л) [19]. Дослідження, проведені в Інституті кардіології ім. М.Д.Стражеска

НАМН України, показали, що застосування бісопрололу (бісопрололу фумарату) упродовж 3 міс не мало впливу на вуглеводний обмін навіть у пацієнтів із ЦД: у 22 хворих на АГ, МС та ЦД 2-го типу вміст глюкози становив $6,4 \pm 1,1$ та $6,2 \pm 0,4$ ммоль/л, рівень інсуліну натоще $22,3 \pm 6,2$ та $22,5 \pm 3,8$ мОд/мл, індекс НОМА $6,3 \pm 1,2$ та $6,2 \pm 1,1$ ум. од. У 23 пацієнтів з аналогічними характеристиками, але без ЦД, відповідно: вміст глюкози $5,3 \pm 0,2$ та $5,0 \pm 0,3$ ммоль/л, рівень інсуліну натоще $10,7 \pm 3,4$ та $11,1 \pm 2,1$ мОд/мл, індекс НОМА $2,4 \pm 0,9$ та $2,4 \pm 0,8$ ум. од. [14]. На рівень глюкози не впливав і більш тривалий курс лікування. Так, є дані про те, що застосування бісопрололу (бісостад, Stada Arzneimittel AG, Німеччина) не приводило до змін рівня глюкози у 30 хворих із серцевою недостатністю через 6 міс лікування ($4,6 \pm 0,7$ та $4,2 \pm 0,6$ ммоль/л) [8].

Карведилол (табл. 5) – неселективний β -АБ і селективний блокатор постсинаптичних α_1 -адренорецепторів з додатковими вазодилатуючими та антиоксидантними властивостями – також не має несприятливих метаболічних ефектів на метаболізм глюкози.

Таблиця 5. Препарати карведилолу вітчизняного (I), закордонного (II) виробництва та незареєстровані в Державному формуларі лікарських засобів 2009 року (*)

Препарат	Вартість
I. Карведилол-КВ, ВАТ «Київський вітамінний завод»	Невідома
Корвазан, ВАТ «Київмедпрепарат»	Середня
Карведилол-лугал, ВАТ «Луганський ХФЗ»	Невідома
II. Карведігама, Woerwag Pharma GmbH & Co. KG, Німеччина	Середня
Карведилол оріон, Orion Corporation; Chanelle Medical; Specifar S.A., Фінляндія/Ірландія/Греція	Невідома
Карведилол-гріндекс, АТ «Гріндекс», Латвія	Середня
Карветренд, PLIVA Krakow; Pliva Croatia Ltd., Польща/Хорватія	Середня
Карвид, Cadila Healthcare Ltd, Індія	Низька
Карвидекс, Dr.Reddy's Laboratories Ltd, Індія	Невідома
Кардіостад, Stada Arzneimittel AG, Німеччина	Середня
Кардилол, Genom Biotech Pvt. Ltd, Індія	Низька
Коріол, KRKA d.d., Novo mesto, Словенія	Середня
Протекард, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd., Ізраїль	Невідома
Таллітон, EGIS Pharmaceuticals PLC, Угорщина	Низька

* Дилантренд, кредитенс, карветренд

У рандомізованому клінічному дослідженні Glycemic Effects in Diabetes Mellitus Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) застосування карведилолу в дозі 35 мг/доб не супроводжувалось зростанням плазмової концентрації глікозильованого гемоглобіну та збільшення маси тіла [6]. Вважається, що карведилол на відміну від



ЛЕКЦІЯ

інших β -АБ не тільки не зменшує, а навпаки, підвищує чутливість тканин до інсуліну (рис. 2) [12], тобто знижує інсулінорезистентність [36]. Блокада α_1 -адренорецепторів, притаманна цьому препарату, сприяє поліпшенню кровообігу в скелетних м'язах, що, відповідно, збільшує інсулінопосередковане надходження глюкози до міоцитів. Суттєвого впливу карведилолу на рівень глюкози не відмічали й інші лікарі [8, 22].

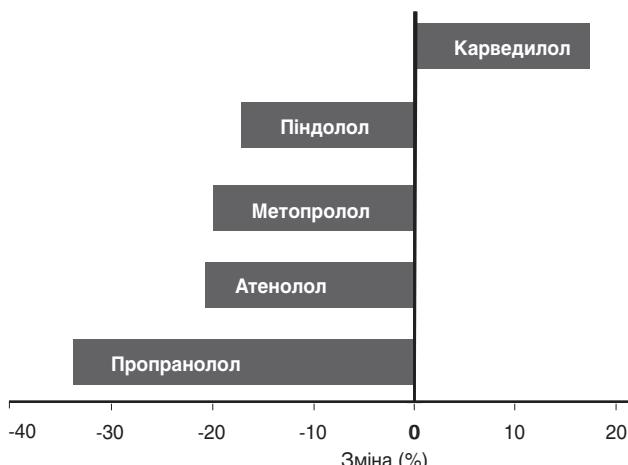


Рис. 2. Вплив β -адреноблокаторів на інсуліночутливість [12]

Метопролол (табл. 6) – кардіоселективний β -АБ без внутрішньої симпатоміметичної та мембронастабілізуючої дії, з частковим вазодилатуючим ефектом – належить до найчастіше вживаних β -АБ. Пролонговані форми застосовуються раз на добу, звичайні – 2 рази.

Згідно з даними рандомізованого клінічного дослідження GEMINI, метопролол у високій дозі (метопрололу тартрату 254 мг/добу) сприяв підвищенню плазмової концентрації глікозильованого гемоглобіну та збільшенню маси тіла [6, 28]. Однак за іншими даними, тривале застосування метопрололу (метопрололу тартрату) не призводило до негативних змін рівня глюкози у 30 хворих із серцевою недостатністю через 6 місяців лікування ($4,4 \pm 0,6$ та $4,5 \pm 0,7$ ммоль/л) [8]. Застосування метопрололу (егілок, EGIS Pharmaceuticals PLC, Угорщина) у 5 пацієнтів з супутнім ЦД серед 37 постінфарктних хворих не призвело до погіршення ЦД в жодному випадку [18].

Небіволол (табл. 7) – високоселективний β -АБ третього покоління, який модулює синтез азоту ендотелієм судин та викликає ендотелійзалежну вазодилатацію – також не має негативного впливу на вуглеводний метаболізм [35].

Детально метаболічний профіль небівололу розглянуто у роботі E. Agabiti, D. Rizzoni «Metabolic Profile of Nebivolol, a β -adrenoreceptor Antagonist with Unique Characteristics» «Метаболічний профіль небівололу та його місце в лікуванні хворих на АГ» (Drug, 2007) [26]. За даними авторів, за умов застосування небівололу вміст глюкози в плазмі не змінився, а рівень інсуліну знизився на 10% [26]. Досвід

Таблиця 6. Препарати метопрололу вітчизняного (I), закордонного (II) виробництва та незареєстровані в Державному формулярі лікарських засобів 2009 року (*)

Препарат	Вартість
Метопрололу тартрат	
I. Метоблок, ЗАТ «Біофарма» (Київ) для ТОВ «НВФ «МікроХім»	Середня
Метопрол 50 ретард; метопрол 100 ретард, ТОВ «Фарма Старт»	Низька
Метопрол, ВАТ «Київмедпрепарат»	Низька
Метопрололу тартрат, ВАТ «Фармак»	Низька
II. Анепро, Neon Laboratories Ltd, Індія	Невідома
Беталок, AstraZeneca AB, Швеція	Висока
Вазокардин, AT SlovakoFarma; AT Zentiva a.s., Словачська Республіка	Низька
Вазокардин СР 200, AT SlovakoFarma j.s.c., Словачська Республіка	Невідома
Егілок, EGIS Pharmaceuticals PLC, Угорщина	Середня
Егілок ретард, EGIS Pharmaceuticals PLC, Угорщина	Середня
Емзок, IVAX Pharmaceuticals s.r.o., Чеська Республіка	Середня
Корвітол 50, 100 BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP), Німеччина	Середня
Метопролол, ICN Polfa Rzeszow S.A., Польща	Середня
Метопролол стада 200 мг ретард, Stada Arzneimittel AG, Німеччина	Невідома
Метопрололу сукцинат	
II. Азопрол ретард, Actavis group HF, Індія/Ісландія	Середня
Беталок зок, AstraZeneca AB, Швеція	Середня
Метопролол XL Сандоз, Salutas Pharma GmbH, підприємство компанії Sandoz/ Lek S.A, Німеччина/Польща	Невідома

*Лопресор, метолол, метопрес, спесикор

Таблиця 7. Препарати небівололу вітчизняного (I) та закордонного виробництва (II)

Препарат	Вартість
I. Небівал, ЗАТ «Київський вітамінний завод»	середня
II. Небікард, Torrent Pharmaceuticals Ltd, Індія	середня
Небілет, BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP), Німеччина	висока
Небілонг, Micro Labs Ltd, Індія	середня
Нодон, Cadila Pharmaceuticals Ltd, Індія	середня

використання небівололу у відділенні кардіології Ендокринологічного наукового центру Російської АМН свідчить, що терапія небівололом сприяє поліпшенню чутливості тканин до інсуліну (значно зменшилася частка пацієнтів із інсулінорезистентністю)



та оптимізації ліпідного обміну [1, 7]. При терапії небіоловолом знижувався рівень глікозильованого гемоглобіну та зменшувався ступінь мікроальбумінуриї (тобто препарат виявляє нефропротекторну дію) [27].

Засади застосування β-блокаторів у хворих із порушеннями вуглеводного обміну

Таким чином, загроза негативної дії β-АБ на параметри вуглеводного метаболізму перебільшена, оскільки клінічні дослідження їх не виявили. Переважно вона стосується неселективних препаратів та комбінацій атенололу з тіазидами. Проте призначення β-АБ хворим на ЦД та МС не просто доцільне, а має пряме патогенетичне обґрунтування, оскільки описано прямий кореляційний зв'язок між інсулінорезистентністю та підвищеною симпатоадреналовою активністю [11, 25]. Призначення β-АБ у таких випадках може розірвати таке замкнуте коло, зменшуючи симпатоадреналову активність та інсулінорезистентність, яка є основою усіх патофізіологічних змін. У 2003 р. у рекомендаціях Об'єднаного національного комітету США з профілактики, розпізнавання, оцінки та лікування підвищеного артеріального тиску β-АБ було включено до препаратів першого ряду гіпотензивної терапії у хворих на ЦД [38]. Крім того, застосування β-АБ у пацієнтів із МС необхідне з метою профілактики раптової серцевої смерті, запобігання розвитку ішемії міокарда, зниження ризику розвитку гострого ІМ та мозкового інсульту. Особливо вони показані за умов поєднання ЦД чи МС з ІХС (стено-кардія, перенесений ІМ), аритміями (екстрасистолія). Встановлено, що серед 2723 хворих на ЦД та ІХС, які отримували β-АБ, виявлено більш низькі рівні вмісту глюкози та смертності, а частота серцевосудинних ускладнень не перевищувала аналогічну за умов застосування інших серцевих препаратів.

Аналіз рекомендацій Європейського товариства з кардіології (ESC) і Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) 2007 р. дав змогу зробити такі висновки [32]:

- 1) з метою досягнення задовільного контролю артеріального тиску хворий на ЦД, як правило, потребує комбінації декількох гіпотензивних препаратів; одним з них може бути β-АБ (у яких саме випадках вони рекомендуються, не зазначено). Перевага надається ІАПФ та блокаторам рецепторів до ангіотензину-II;
- 2) препарати β-АБ (метопрололу сукцинат, бісопролол, карведилол) рекомендуються як терапія першої лінії у хворих на ЦД із серцевою недостатністю;
- 3) β-АБ мають найвищий рейтинг доказовості щодо кращого прогнозу після гострого ІМ.

Із урахуванням того, що у хворих на ЦД, які лікувались неселективними β-АБ, описано парадоксальне підвищення артеріального тиску з рефлекторною брадикардією внаслідок підвищення рівня адреналіну на фоні гіпоглікемії, препаратами вибору можна вважати тільки селективні засоби. Слід зберігати обережність під час призначення β-АБ пацієнтам із початковими стадіями порушення вуглеводного обміну (табл. 8).

Таблиця 8. Особливості призначення β-АБ хворим із супутнім ЦД

• β-АБ слід призначати у всіх випадках, коли вони беззастережно показані для зниження смертності і частоти серцево-судинних подій у пацієнтів із:
- АГ
- гострим та перенесеним раніше ІМ
- хронічною серцевою недостатністю (рівень доказовості 1A)
- стенокардією напруги (рівень 1B)
- тахіаритміями (рівень 1C)
• Препарати вибору: бетаксолол, бісопролол, карведилол, метопролол та небіоловол
• Не бажано поєднувати β-АБ з тіазидами діуретиками, бо така комбінація суттєво погіршує показники вуглеводного та ліпідного обміну, зменшує чутливість тканин до інсулулу
• β-АБ слід призначати у малих дозах; у разі недостатності гіпотензивного ефекту – поєднувати їх з іншими засобами
• Слід обов'язково поступово титрувати дозу, підвищуючи її раз на 2 тижні до досягнення цільової
• На фоні призначення β-АБ необхідно моніторувати рівень глюкози крові та показники ліпідного обміну, масу тіла; контролювати появу та вираженість симптомів гіпоглікемії та стан периферичних судин
• Не можна допускати виникнення синдрому відміни

Таким чином, селективні β-АБ бетаксолол, бісопролол, карведилол, метопролол та небіоловол не мають негативного впливу на метаболізм глюкози, не призводять до погіршення метаболічного стану у хворих із уже наявним ЦД, не викликають та не приховують гіпоглікемії, що підтверджується як простими, так і рандомізованими дослідженнями. Тому слід призначати їх за показаннями усім пацієнтам, незалежно від стану вуглеводного обміну та з обов'язковим його контролем.

Бета-блокатори та ліпідний обмін

У попередній частині розглянуто основні ефекти дії β-АБ на вуглеводний метаболізм, який часто неможливо відокремити від ліпідного метаболізму, оскільки і глюкоза, і жири є основними джерелами енергії в організмі, а кінцевий продукт гліколітичного циклу ацетилкоензим А бере також участь у синтезі тригліцеридів (ТГ), жирних кислот, холестерину (ХС), стероїдів. Не менш дискутабельним сьогодні є вплив класу β-АБ на стан ліпідного метаболізму, оскільки частота таких порушень у популяції не-впинно зростає. Дані, отримані у ході епідеміологічного обстеження в Україні, свідчать, що тільки 51% чоловіків та 42% жінок мають нормальну масу тіла, а ожиріння діагностовано у 12% чоловіків та 20% жінок, причому частота надмірної ваги та ожиріння стрімко зростає з віком хворих. Особливо яскраво цей процес фіксується в осіб, що мешкають у сільській місцевості [7]. Проте застарілі уявлення про негативний вплив β-АБ на ліпідний метаболізм часто стають перешкодою раціональному застосуванню цих препаратів у кардіології та інших галузях медицини.



ЛЕКЦІЯ

Патогенетичні механізми порушень ліпідного обміну β -блокаторами

Як і інші органи та системи організму, клітини, що відповідають за ліпідний метаболізм, серед величезної кількості рецепторів містять на своїй мембрани адренорецептори. На відміну від рецепторів кардіоміоцитів адренорецептори клітин печінки та жирової тканини менш вивчені, тому дані літератури щодо їх підтипов неоднозначні (табл. 9). Труднощі ідентифікації також зумовлені тим, що одночасно на клітинах існують рецептори з протилежною дією [3, 23, 24].

Жировий обмін включає два процеси – ліпогенез (синтез жовчних кислот і ліпопротеїнів, який має найбільш інтенсивний перебіг у печінці та жировій тканині) та ліполіз (гідроліз ліпідів під дією ліпази з утворенням неестерифікованих жирних кислот). Провідним фактором активації ліполізу в адіпоцитах є β -адренергічна система та натрійуретичний пептид, які активуються в умовах фізичної активності чи стресу: збільшення адренергічного тонусу разом зі зростанням концентрації кортизолу призводить до підвищення рівня вільних жирних кислот у крові. J.L. Day, J. Metcalf, C.N. Simpson (1982) висловили гіпотезу, що саме через зміну концентрації ліпідів плазми стрес пов'язаний із кардіоваскулярними подіями [25].

Гормональна регуляція жирового обміну досить складна. Ліполітичну дію мають гормони гіпофізу, передусім соматотропний, адренокортикотропний, тиреотропний. Активують ліполіз також гормони щитоподібної залози. Різке збільшення ліполізу відбувається також за умов запалення у жировій тканині, що описано в осіб з ожирінням чи ЦД 2-го типу [6]. Інсулін, навпаки, пригнічує ліполіз, що призводить до збільшення утворення вільних жирних кислот крові при ЦД. Слід пам'ятати, що активація симпатичної нервової системи за умов ожиріння, яка відбувається внаслідок збільшення продукції лептину, гіперінсулінемії, надлишкового вмісту в крові вільних жирних кислот, також призводить до виникнення АГ [6].

У бурій та білій жировій тканинах та скелетних м'язах переважно розташовані β_3 -рецептори, блокада яких призводить до пригнічення активності ліпопротеїнліпази, що каталізує ліпіди крові та розщеплення ТГ до вільних жирних кислот. Тобто β -блокада супроводжується підвищенням вмісту ТГ в крові [1, 9] (схема 2).

Таблиця 9. Бета-адренорецептори та їх роль у ліпідному обміні

Рецептор	Клітини	Ефект блокади
$\beta_3 > \beta_1$	Жирові клітини (адіпоцити)	Послаблення ліполізу
α_2		Активація ліполізу
β_2	Клітини щитоподібної залози, які опосередковують перетворення T4 на T3, а також зменшують рівень загального холестерину та атерогенності плазми крові	Зменшення продукції гормонів щитоподібної залози, збільшення вмісту загального холестерину та атерогенності плазми крові внаслідок зменшення рівня T3
$\beta_{1(3)}$	Гепатоцити, ліпогенез (ЛПДНЩ, ЛПВЩ) в яких контролюється гормонами щитоподібної залози та ТТГ	Пригнічення ліпогенезу, пригнічення ліполізу

T3 – трийодтиронін; T4 – тироксин; ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільноти; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільноти; ТТГ – тиреотропний гормон.



Схема 2. Атерогенні наслідки гіпертригліцидемії (Александров А.А., 2008) [1]

Увагу дослідників останнім часом привертають β -рецептори жирової тканини, оскільки саме їх блокада поряд з блокадою β_2 -рецепторів може призводити до метаболічних порушень ліпідного обміну та збільшення маси тіла [10], а впливати на їх активність можна шляхом медикаментозної корекції порушень ліпідного метаболізму.

Потенційними механізмами впливу β -блокади можна вважати збільшення маси тіла, зменшення чутливості тканин до інсуліну, що опосередковується β_2 -адренорецепторами і пригніченням периферійного інсулінозалежного засвоєння глюкози та йомовірним зменшенням мікроциркуляції в скелетних м'язах, що ще більше порушує утилізацію глюкози [4, 30]. Механізм збільшення маси тіла за умов застосування β -АБ остаточно не відомий. Вважається, що у цьому відіграють роль сповільнення загального метаболізму на 10-12%, зміни забезпечення температурного балансу [20] та споживання кисню тканинами, обмеження надмірної рухливості [2].

Таким чином, загальним класовим ефектом дії β -АБ є сповільнення процесів ліполізу, що приводить до певних клінічних наслідків. Дійсно, перші з описаних неселективних β -АБ негативно впливали на ліпідний обмін. Їх застосування супроводжувалось підвищенням у крові рівня загального ХС зі збільшенням атерогенних фракцій (ЛПНЩ та ЛПДНЩ), ТГ та зниженням вмісту антиатерогенного ХС ЛПВЩ, що загалом призводить до підвищення атерогенності сироватки крові [16, 24, 25]. Однак слід пам'ятати, що аналогічно із описом впливу на метаболізм глюкози такі ефекти β -АБ були визначені для першого β -блокатора у клінічній кардіології – неселективного



пропранололу [14], за відкриття якого Джеймс Блек 1988 р. отримав Нобелівську премію. Проте синтез нових селективних β -АБ привів до відкриття засобів із більш сприятливими властивостями, які не мали такого негативного впливу на параметри ліпідного метаболізму. Сучасні β -АБ є передусім β_1 -блокаторами. Фармакологічна блокада β_1 -та β_2 -адренорецепторів супроводжується компенсаторною активацією незаблокованих β -рецепторів, що викликає до пригнічення ліпопротеїнліпази, яка відповідає за розщеплення ТГ, та відповідне зменшення вільних жирних кислот у крові [24, 25].

Крім того, дискутуючи про вплив β -АБ на ліпідний метаболізм, слід брати до уваги життєво важливу доцільність призначення β -АБ. Саме хворі з ожирінням чи МС є групою високого ризику щодо основних кардіоваскулярних подій (інфаркти, інсульти), що вимагає використання β -АБ. Велике значення має те, що метаболічна нейтральність сучасних β -АБ супроводжується виявленою позитивною дією на ремоделювання судин, що зумовлює певний антиатеросклеротичний ефект. Такі клінічні дані, отримані на початку ХХІ ст., виявились несподіваними. Першим клінічним дослідженням, яке показало антиатеросклеротичні властивості β -АБ, стало Beta-blocker Cholesterollowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS, 2001), в якому вивчався вплив низьких доз метопрололу тривалої дії (25 мг) на прогресування потовщення комплексу інтима-медія сонних артерій у пацієнтів із безсимптомним перебігом атеросклеротичного процесу. Виявилося, що метопролол сповільненої дії за умов 1,5-3-річного його застосування істотно зменшував потовщення комплексу інтима-медія в ділянці біfurкації сонної артерії, а також знижував загальну смертність та частоту серцевосудинних ускладнень. Пізніше у дослідженні Effect of Long-Term Treatment of Metoprolol CR/XL on Surrogate Variables for Atherosclerotic Disease study (ELVA, 2002) також було отримано підтвердження антиатеросклеротичної дії β -АБ (метопрололу).

На особливу увагу заслуговує патогенетичне обґрунтування використання селективних β -АБ у жінок в постменопаузному періоді, коли внаслідок гіпестрогенемії та відносної гіперандрогенемії у супутності з абдомінальним ожирінням формуються умови для АГ та гіперфункції симптоадреналової системи [8].

Доказова медицина щодо впливу β -АБ на ліпідний обмін

На відміну від вивчення впливу на вуглеводний обмін дані щодо змін ліпідного метаболізму під дією β -АБ досить незначні. Так, в рандомізованому перехресному дослідженні виявлено значне підвищення рівня ЛПВЩ та вільних жирних кислот під впливом атенололу, метопрололу, пропранололу та оксепренололу [25], хоча це дослідження чотирьох засобів проведено за участю лише 53 пацієнтів. У той же час зростання концентрації ТГ плазми було більш вираже-

ним за умов застосування неселективних препаратів пропранололу та оксепренололу, ніж атенололу чи метопрололу [25].

Під час дослідження в Осло, яке не було присвячене вивченю ліпідного обміну, виявлено зниження вмісту ЛПВЩ та підвищення рівня ТГ під впливом комбінації пропранололу з тіазидним діуретиком (гідрохлоротіазид). Проведені після того спеціальні дослідження з вивчення ефектів β -блокаторів на метаболізм ліпідів дали змогу встановити, що пропранолол знижує рівень ЛПВЩ у 13%, підвищує коефіцієнт атерогенності у 15% та рівень ТГ у 24% хворих. Додавання до комплексу лікування α -адреноблокатора празозину призводило до зменшення цих ефектів пропранололу. Піндолол з високою симпатоміметичною активністю суттєво не змінював загальний вміст ХС, ЛПНІЩ, ЛПВЩ, ТГ, тоді як комбінація піндололу з празозином, навпаки, знижувала рівні як ЛПНІЩ, так і ЛПВЩ [27].

Основні β -АБ та їх вплив на ліпідний метаболізм

Виявилось, що вплив β -АБ на параметри вуглеводного метаболізму залежить від основних властивостей препарату. Це дає змогу вибрати найбільш доцільний засіб для лікування пацієнта у конкретній ситуації.

Атенолол – кардіоселективний гідрофільний β -АБ, найнебезпечніший за впливом на ліпідний метаболізм. Препарат широко представлений на українському ринку і є найбільш доступним для малозабезпечених верств населення [13]. Зниження рівня ЛПВЩ та коефіцієнта атерогенності спостерігалось відповідно у 16,7 та 19,2% пацієнтів, підвищення вмісту ТГ – у 17,9% [27]. При застосуванні атенололу в 71 хворого на АГ, поєднану з ІХС, рівень загального ХС не змінювався, однак спостерігався його переворотний за фракціями ліпопротеїнів з тенденцією до зниження рівня ХС ЛПВЩ, що сприяло зростанню індексу атерогенності та підвищенню вмісту ТГ (на 11,6 + 3,3%, Р > 0,05) та ЛПДНІЩ (на 12,9 + 3,3%, Р > 0,05) [5].

Бетаксолол – селективний β -АБ з 24-годинною дією, не має власної симпатоміметичної дії та мембрanoстабілізуючого ефекту. Вважається одним з найкращих препаратів вибору для пацієнтів з ожирінням та МС, про що йшла мова вище. Продемонстровано відсутність суттєвого впливу бетаксололу (локрен, Sanofi-Synthelabo, Франція) на рівні ХС та усіх його фракцій, концентрацію ТГ [19]. Навіть через 3 міс застосування бісопрололу у 18 хворих на гіпертонічну хворобу та стабільну стенокардію на фоні ЦД чи порушення толерантності до глюкози параметри ліпідного обміну практично не змінились і становили (відповідно до та після лікування): вміст загального ХС $5,9 \pm 0,3$ та $5,7 \pm 0,3$ ммоль/л; вміст ТГ $2,2 \pm 0,3$ та $2,2 \pm 0,4$ ммоль/л, вміст ЛПВЩ $1,2 \pm 0,1$ та $1,2 \pm 0,2$ ммоль/л; вміст ЛПНІЩ $3,5 \pm 0,3$ та $3,4 \pm 0,3$ ммоль/л; вміст ЛПДНІЩ $0,5 \pm 0,1$ та $0,6 \pm 0,1$ ммоль/л. Аналогічна метаболічна нейтральність бетаксололу щодо ліпідного метаболізму



ЛЕКЦІЯ

була визначена у 12 таких же хворих без порушень углеводного обміну [11].

Бісопролол – один з найбільш селективних β -АБ без внутрішньої симпатоміметичної активності, також вважається метаболічно нейтральним. Зміни ліпідів крові під впливом бісопрололу вважаються мінімальними чи взагалі відсутніми [24]. Описано, що бісопролол навіть за умов тривалого застосування не впливає на рівні атерогенних фракцій ліпідів (ТГ, ХС ЛПНЩ). У 13-місячному дослідженні хворих на АГ, які отримували 5-10 мг бісопрололу на добу, не було виявлено статистично значущих змін вмісту ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ [22]. Більше того, є дані, що тривале застосування бісопрололу (біостад, Stada Arzneimittel AG, Німеччина) приводило до істотних позитивних змін лабораторних показників ліпідного метаболізму у хворих із серцевою недостатністю через 6 міс лікування: у 30 хворих вміст загального ХС зменшився з $6,21 \pm 0,32$ до $4,43 \pm 0,24$ ммоль/л ($P < 0,05$), ЛПНЩ з $3,11 \pm 0,24$ до $2,28 \pm 0,16$ ммоль/л ($P < 0,05$), ТГ з $2,65 \pm 0,19$ до $1,94 \pm 0,17$ ммоль/л ($P < 0,05$), що супроводжувалось зростанням рівня ЛПВЩ з $0,75 \pm 0,11$ до $0,92 \pm 0,17$ ммоль/л ($P > 0,05$) [9]. Автори не повідомляють про одночасне застосування статинів у цих пацієнтів.

Застосування цього ж препарату у 30 хворих на АГ впродовж 2 міс супроводжувалось стабільними значеннями параметрів ліпідного обміну з позитивними тенденціями: зниження вмісту ХС з $5,4 \pm 0,4$ до $4,4 \pm 0,5$ ммоль/л, ТГ – з $2,0 \pm 0,9$ до $1,7 \pm 0,6$ ммоль/л; підвищення рівня ХС ЛПВЩ – з $0,9 \pm 0,06$ до $1,1 \pm 0,08$ ммоль/л [15]. Дослідження, проведені в Інституті кардіології ім. М.Д.Стражеска НАМН України, показали, що застосування бісопрололу (бісопрололу фумарату) протягом 3 міс не супроводжувалось змінами параметрів ліпідного обміну навіть у пацієнтів із ЦД. У 22 хворих на АГ, МС та ЦД 2-го типу на початку та в кінці дослідження вміст ХС становив $5,9 \pm 0,3$ та $5,7 \pm 0,3$ ммоль/л, ТГ – $2,2 \pm 0,3$ та $2,2 \pm 0,4$ ммоль/л, ЛПНЩ – $3,5 \pm 0,3$ та $3,4 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПВЩ – $1,2 \pm 0,1$ та $1,2 \pm 0,2$ ммоль/л відповідно. В аналогічних за характеристиками 23 пацієнтів без ЦД відповідно вміст ХС становив $5,6 \pm 0,6$ та $5,6 \pm 0,7$ ммоль/л, ТГ – $1,8 \pm 0,2$ та $1,9 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПНЩ – $3,3 \pm 0,4$ та $3,3 \pm 0,4$ ммоль/л, ЛПВЩ – $1,0 \pm 0,1$ та $1,1 \pm 0,3$ ммоль/л [12].

Метаболічно нейтральними та аналогічними за гіпотензивною дією виявились бісопролол-лугал (Україна) та бісопролол-ратіофарм (Німеччина), застосування яких упродовж 1 міс у групах по 30 пацієнтів не показало змін вмісту ХС ($5,2 \pm 1,1$ та $5,1 \pm 1,2$ ммоль/л і $5,5 \pm 1,3$ і $5,7 \pm 1,2$ ммоль/л відповідно) та ТГ ($1,7 \pm 0,9$ та $1,8 \pm 0,7$ ммоль/л і $1,9 \pm 0,7$ та $2,0 \pm 0,6$ ммоль/л відповідно) [18]. Це узгоджується з результатами іншого дослідження, в рамках якого застосування бісопрололу (бісопролол, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd, Угорщина/Ізраїль) протягом 30 днів не приводило до змін рівнів ХС та ТГ [10].

Карведилол – неселективний β -АБ і селективний блокатор постсинаптичних β_1 -адренорецепторів, який володіє додатковими вазодилатуючими та антиоксидантними властивостями, також не має несприятливих метаболічних ефектів на метаболізм ліпідів. Лікування карведилолом 72 хворих на АГ, поєднану з ІХС, не впливало на рівень загального ХС крові, але приводило до перерозподілу по фракціях зі зниженням ЛПНЩ на $12,2 \pm 2,0\%$ ($P < 0,05$) та підвищенням ЛПВЩ на $9,1 \pm 2,7\%$ ($P < 0,05$), що супроводжувалось тенденцією до підвищення вмісту ТГ на $9,9 \pm 3,3\%$ ($P > 0,05$) та ХС ЛПДНЩ на $10,4 \pm 3,3\%$ ($P > 0,05$) [5]. Такі дані збігаються з результатами досліджень L. Lind et al. (1997) [26].

У 30 хворих на м'яку та помірну АГ карведилол (корвазан, «Київмедпрепарат», Україна) не приводив до змін вмісту ліпідів крові: загальний ХС – $4,2 \pm 0,9$ проти $4,0 \pm 0,8$ ммоль/л, ТГ – $1,2 \pm 0,5$ проти $1,4 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПНЩ – $4,2 \pm 0,9$ проти $4,0 \pm 0,8$ ммоль/л [17]. Тривале застосування карведилолу (кардіостад, Stada Arzneimittel AG, Німеччина) у 30 хворих на ІХС та АГ впродовж 6 міс на фоні базисної терапії з включенням аторвастиatinу (20 мг) показало, що рівні загального ХС, ЛПНЩ, ТГ істотно знизилися, а ЛПВЩ – дещо зросли, тобто зберігався липідознижувальний ефект статинів [9]. Так само D. Giugliano et al. (1997) в рандомізованому контролюваному дослідженні виявили зниження вмісту ТГ та ХС ЛПДНЩ разом зі зниженням рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ та зростанням ХС ЛПВЩ [29]. Вважається, що відсутність несприятливої дії карведилолу на ліпідний обмін також частково пов'язана з його активністю як α -адреноблокатора, що перешкоджає зниженню активності лецитинхолестеринацилтрансферази внаслідок β -блокади.

Метопролол – кардіоселективний β -АБ без внутрішньої симпатоміметичної та мембраностабілізуючої дії, з частковим вазодилатуючим ефектом. Є найчастіше вживаним β -АБ. Тривале застосування метопрололу (метопрололу тартрату) приводило до істотних змін лабораторних показників ліпідного метаболізму у хворих із серцевою недостатністю через 6 міс лікування: у 30 хворих, які лікувались метопрололом, істотно знизився загальний ХС, що супроводжувалось зниженням рівня ЛПНЩ з $3,18 \pm 0,26$ до $2,32 \pm 0,17$ ммоль/л ($P < 0,05$), ТГ – з $2,57 \pm 0,17$ до $1,89 \pm 0,15$ ммоль/л ($P < 0,05$) та деяким зростанням рівня ЛПВЩ – з $0,78 \pm 0,10$ до $0,93 \pm 0,13$ ммоль/л ($P > 0,05$) [9]. Автори не повідомляють про застосування статинів.

Небіволол – високоселективний β -АБ третього покоління, який модулює синтез азоту ендотелієм судин та викликає ендотелійзалежну вазодилатацию. Не має негативного впливу на ліпідний метаболізм [28]. Детально метаболічний профіль небівололу розглядається у роботі E. Agabiti et al. [21]. У невеликих дослідженнях, як зазначається в огляді, відмічено зниження рівня ТГ або зафікований метаболічно нейтральний ефект.



Таблиця 10. Особливості призначення β-АБ хворим із порушеннями ліпідного метаболізму (ожиріння, метаболічний синдром)

β-АБ слід призначати у всіх випадках, коли вони беззастережно показані для зниження смертності і частоти серцево-судинних подій у пацієнтів із:
– АГ
– гострим та перенесеним раніше ІМ
– хронічною серцевою недостатністю (рівень доказовості 1A)
– стенокардією напруги (рівень 1B)
– тахіаритміями (рівень 1C)
Препарати вибору: бетаксолол, бісопролол, карведилол, метопролол та небіволол
Не бажано поєднувати β-АБ із тіазидними діуретиками, бо така комбінація суттєво погіршує показники ліпідного та вуглеводного обміну, зменшуючи чутливість тканин до інсулулу
Слід поступово титрувати дозу, підвищуючи її раз на 1-2 тиж до досягнення цільової
Необхідно моніторувати показники ліпідного обміну (контроль ліпідограми через 3 та 6 міс терапії β-АБ), рівень глюкози крові, масу тіла; контролювати стан периферичних судин
Не можна допускати виникнення синдрому відміни

Таким чином, визначаючи доцільність призначення β-АБ за умов порушень ліпідного метаболізму, на один бік терезів слід класти докази доцільноти та необхідності їх призначення, які не викликають сумнівів за умов перенесеного чи гострого ІМ, стенокардії, АГ з підвищеннем симпатичного тонусу (тахікардія, екстрасистолія). Слід також враховувати позитивний вплив на ремоделювання судин, лівого шлуночка та в жінок у менопаузі. Деякий негативний вплив на параметри ліпідного метаболізму можна нівелювати обранням найбільш метаболічно нейтральних засобів або включенням до лікувального комплексу статинів, які зараз належать до основних препаратів лікування хворих високого кардіоваску-

лярного ризику. Під час призначення β-АБ пацієнтам слід дотримуватись певних правил (табл. 10).

Таким чином, селективні β-АБ бетаксолол, бісопролол, карведилол, метопролол та небіволол не мають негативного впливу на ліпідний метаболізм, не викликають погіршення метаболічного стану у хворих із уже наявними його порушеннями (ожиріння, МС), не викликають значного збільшення маси тіла, що підтверджується як звичайними, так і рандомізованими дослідженнями. Тому їх слід призначати за наявності показань усім пацієнтам, незалежно від стану ліпідного обміну та з обов'язковим його контролем.

Список літератури знаходитьться в редакції

ДАЙДЖЕСТ

Клетки сердца перепрограммировали в биоэлектростимуляторы

Американские ученые при помощи одногенетического перепрограммирования обычные клетки сердца в клетки, генерирующие электрические импульсы. Результаты работы исследователей из медицинского центра «Сидарс-Синай» (Лос-Анджелес, США) были опубликованы в журнале *Nature Biotechnology*.

Клетки, генерирующие электрические импульсы и определяющие частоту сердечных сокращений (Р-клетки), располагаются в одном из участков правого предсердия – синусно-предсердном узле. Из более чем 5 млрд клеток сердца только 10 тыс. составляют Р-клетки, неправильная работа которых приводит к нарушениям сердцебиения. Зачастую пациентам с такими симптомами имплантируют электрокардиостимуляторы.

Ведущий автор исследования Хэ Чеол Чо (Hee Cheol Cho) и его коллеги разработали методику, позволяющую перепрограммировать обычные кардиомиоциты в Р-клетки при помощи гена *Tbx18*. Этот ген влияет на спецификацию и развитие клеток синусно-предсердного узла у эмбриона.

Эксперименты по созданию Р-клеток из кардиомиоцитов были успешно проведены в лабораторных условиях, а затем – на морских свинках. Перепрограммированные клетки по своим свойствам и строению оказались близки к природным Р-клеткам и, подобно им, обладали способностью генерировать электрические импульсы.

Авторы работы в течение десяти лет трудились над созданием технологии, позволяющей получить Р-клетки из кардиомиоцитов. По их словам, ранее все попытки создания клеток-водителей ритма и у их группы, и у других ученых завершились не слишком удачно, так как все перепрограммированные клетки по строению оставались похожими на обычные кардиомиоциты.

Ученые надеются, что в дальнейшем полученные результаты подтвердятся и в ходе исследований на людях. Если будет доказана эффективность и безопасность этой методики, то в качестве лечения вместо имплантации искусственных водителей ритма пациентам можно будет пересаживать их собственные перепрограммированные клетки. В качестве альтернативного варианта терапии исследователи рассматривают инъекции гена *Tbx18* в сердечную мышцу больного.

По материалам: www.medportal.ru



А.Н. Беловол, академик НАМН Украины, д.мед.н., профессор; И.И. Князькова,
д.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии
Харьковский национальный медицинский университет

Ожирение: терапевтические подходы к ведению пациентов

Современная медицина рассматривает ожирение как самостоятельное, многофакторное, хроническое, рецидивирующее заболевание, требующее серьезного лечения с позиций доказательной медицины, под контролем врача. Ожирение за последние годы стало остройшей медико-социальной проблемой современности. Этим заболеванием страдает 7% населения земного шара. По данным ВОЗ, в 2005 г. в мире среди взрослых в возрасте 15 лет и старше насчитывалось около 1,6 млрд людей с избыточным весом и порядка 400 млн – с ожирением [1]. В Европейском регионе ВОЗ от 9 до 20% взрослого населения имеют ожирение (индекс массы тела [ИМТ] $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$) и 30-80% – избыточную массу тела (ИМТ $> 25 \text{ кг}/\text{м}^2$) [1]. Во многих экономически развитых странах за последнее десятилетие частота ожирения возросла вдвое [2]. Анализ распространенности данной патологии в США за периоды 1971-1974 и 2005-2006 гг. показал, что количество молодых людей (18-29 лет) с ожирением увеличилось более чем в три раза, в то время как во всех последующих возрастных группах – удвоилось [3]. Предполагается, что при сохранении существующих темпов роста к 2030 г. доля взрослого населения с избыточной массой тела и ожирением составит примерно 86,3%, из них с ожирением (ИМТ $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$) – 51,1%, а к 2048 г. 100% взрослых американцев будут иметь избыточный вес или ожирение [4]. Отмечается рост данного заболевания и среди детей [5, 6]. В Европейском регионе ВОЗ [1] около 20% детей и подростков имеют избыточную массу тела, у трети из них диагностировано ожирение. Установлено, что детское ожирение является важным прогностическим фактором развития ожирения у взрослых [7-9].

Жировая ткань представляет собой не просто одну из разновидностей соединительной ткани, но и является источником целого ряда факторов, обладающих эндокринным, паракринным и ауто-кринным действием, что позволяет в полной мере считать ее еще одним эндокринным органом [10]. По мнению ряда исследователей, инсулиновая, лептиновая резистентность и многие осложнения

ожирения объясняются особенностями строения и функциональной активности висцеральной жировой ткани [11]. Установлено, что жировая ткань является вторым после печени источником секреции ангиотензиногена, его экспрессия повышена в висцеральных адипоцитах. Усиленная продукция ангиотензиногена через ангиотензин II имеет значение в механизмах артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с абдоминальным типом ожирения [12]. Клинические исследования показали, что низкий уровень адипонектина ассоциируется с атерогенным липидным профилем [13]. Дисфункция гипotalамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышение активности симпатической нервной системы, норадреналина, инсулина сопровождается повышением продукции кортизола, тестостерона у лиц женского пола и снижением прогестерона, тестостерона у мужчин, что способствует прогрессированию метаболических нарушений [11]. Жировая ткань изменяет реактивность организма, способствует развитию субклинического воспаления [10]. Ряд авторов отмечает взаимосвязь между состоянием иммунной системы и компонентами метаболического синдрома: сахарным диабетом (СД), АГ, ожирением [14].

Нарушения, связанные с ожирением, являются серьезной проблемой не только для больных, но и для системы здравоохранения. В лечении данного заболевания первостепенными и патогенетически обоснованными являются мероприятия, направленные на нормализацию метаболических нарушений и снижение веса. В настоящее время эффективность лечения больных ожирением остается чрезвычайно низкой, поскольку большинство пациентов худеют очень медленно, занимают пассивную позицию на этапе стабилизации уменьшенной массы тела. Нельзя не отметить и пессимистичность врачей в отношении усилий пациентов, направленных на снижение веса. И это не удивительно, учитывая результаты контролируемых клинических исследований, в которых отмечается, как правило, небольшая средняя потеря веса и высокая степень рецидивов [15]. В то же время данные этих



же исследований дают повод для оптимизма, поскольку в больших подгруппах пациентов часто достигается клинически значимая потеря массы тела, сохраняющаяся на протяжении длительного периода наблюдения. Так, в долговременном проспективном исследовании National Weight Control Registry [16], включавшем около 6000 лиц, у которых потеря веса составила в среднем более 32 кг, достигнутые результаты сохранялись в течение 6 лет. Наряду с этим важно подчеркнуть, что уменьшение массы тела на 10% от исходной сопровождается улучшением качества жизни [3, 17].

Особо следует отметить, что преднамеренная потеря веса, ассоциирующаяся со снижением артериального давления (АД) у больных АГ, ведет к улучшению липидного профиля и снижению заболеваемости СД [18]. Продемонстрировано, что при уменьшении массы тела с помощью диетотерапии наблюдается улучшение эндотелиальной функции [19], снижение маркеров системного воспаления [20] и инсулинорезистентности [21]. У пациентов с метаболическим синдромом и без него уменьшение веса на 7% приводит к снижению распространенности компонентов метаболического синдрома, в частности повышенного систолического АД, концентрации глюкозы, триглицеридов и пониженного холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови [22]. При уменьшении ежедневного потребления калорий на 500 ккал снижается вес на 5-10% и ИМТ на 2,0-2,9 кг/м² [23]. При таком уменьшении массы тела наблюдается снижение концентрации лептина в плазме крови на 25% [23]. Потеря веса на 5-10% повышает чувствительность к инсулину наряду с незначительным возрастанием плазменного уровня адипонектина, снижением концентрации С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), растворимой формы рецептора к фактору некроза опухоли-α (ФНО-α) в плазме крови и отсутствием изменений содержания ФНО-α в плазме крови, указывающих на улучшение функции жировой ткани [24].

Уменьшение калорийности суточного рациона до 600-1000 ккал приводит к уменьшению массы тела на 7-12% [25], снижению содержания лептина на 46-58% и повышению концентрации адипонектина на 42-65% в плазме крови [26]. Предполагается, что потеря веса на фоне диеты является эффективной стратегией для улучшения функции жировой ткани, однако благоприятное влияние на концентрацию адипонектина и маркеров воспаления, в частности СРБ, в плазме крови отмечается при уменьшении массы тела не менее чем на 10% [27]. Концентрация адипонектина в плазме крови изменяется в зависимости от степени и периода потери веса. Так, повышение уровня адипонектина в плазме крови наблюдается при снижении веса на 11-12% за 8 нед [28].

Пациентам с избыточной массой тела и ожирением проводят скрининг и диагностическое обследование с целью определения индивидуальных

особенностей пациента: семейные и национальные традиции, физическая активность, особенности пищевого поведения, характер трудового режима, профессиональные условия. Определяются антропометрические данные: вес, рост, объем талии, объем бедер, соотношение объем талии/объем бедер и уровень АД. Проведение дополнительных обследований осуществляется по специальным показаниям. В указанной когорте следует исключить возможные ятрогенные причины, в частности прием лекарственных средств, способствующих увеличению веса или влияющих на ощущение сытости. В случае выявления таких препаратов по возможности следует провести коррекцию терапии (табл. 1).

При выявлении избыточной массы тела и ожирения пациенту необходимо предоставить конкретный план мероприятий, направленных на коррекцию веса. Ключевым звеном в современных программах по снижению веса должно быть терапевтическое обучение больных ожирением. Его целью является формирование осознанной медицинской мотивации к длительному лечению, постепенное уменьшение массы тела и устойчивое удержание оптимального веса, изменение привычек питания и образа жизни, повышение личной ответственности пациентов за свое лечение. Программа немедикаментозного лечения ожирения, включающая диетотерапию, дозированные физические нагрузки и поведенческую терапию, проводится у всех больных ожирением. При необходимости с пациентом обсуждается медикаментозная терапия, а при тяжелом ожирении применяется хирургический метод лечения (табл. 2).

Согласно ведущим рекомендациям по снижению веса [32, 33], ИМТ используют не только при диагностике и классификации ожирения, но и для определения дальнейшей тактики ведения и последующей оценки терапии пациентов с ожирением (табл. 3).

В настоящее время доказана эффективность методики умеренного поэтапного уменьшения массы тела с учетом динамики показателя ИМТ и наличия сопутствующих заболеваний, в рамках которой выделяют три основных этапа [34]. На первом этапе (с 1 по 6 мес лечения) добиваются снижения веса примерно на 10% от исходной величины. С 7 по 12 мес (второй этап лечения) поддерживают вес на таком уровне, чтобы он был на 5-10% ниже исходного. При этом не следует стремиться к дальнейшему уменьшению массы тела в связи со снижением основного обмена, которое происходит через 6 мес с момента начала лечения ожирения. Попытка форсировать уменьшение веса на этом этапе вызывает столь значимое снижение основного обмена, что у пациентов развивается рецидив ожирения. Основной обмен стабилизируется на новом уровне только через 1 год с момента начала лечения. С этого времени начинается третий этап снижения веса, на котором добиваются дальнейшего уменьшения массы тела.

Диетотерапия является одним из важнейших звеньев профилактики и лечения избыточного



ОГЛЯД

Таблица 1. Лекарственные средства, приводящие к увеличению веса, и возможная им альтернатива [29, 30]

Группа/класс препаратов/ представители	Альтернатива ¹
Противосудорожные/психотропные средства Противосудорожные средства Вальпроевая кислота ² , карбамазепин ²	Топирамат ³
Психотропные средства (нормотимики) Препараты лития	Вальпроевая кислота ² , карбамазепин ²
Нейролептики Атипичные: оланзапин, клозапин, рисперидон, кветиапин Типичные: аминазин, тиотиксен, галоперидол	Зипрасидон Молиндон, локсапин
Антидепрессанты Ингибиторыmonoаминоксидазы: фенелзин Трициклические антидепрессанты: амитриптилин, имипрамин	Транилципромин, моклобемид Нортриптилин, протриптилин, дезипрамин
Противодиабетические препараты Производные сульфонилмочевины: глипизид, глибенкламид	Гликализид, метформин, акарбоза
Антигипертензивные средства Альфа-адреноблокаторы: празозин, теразозин Препараты центрального действия: клофелин, гуанабенз, метилдопа Бета-блокаторы: пропранолол Блокаторы кальциевых каналов: нисодипин	Доксазозин Гуанфацин Бисопролол, метопролол, бетаксолол, атенолол, лабеталол Амлодипин, фелодипин, никардипин, нифедипин, дилтиазем, верапамил
Противовоспалительные препараты Кортикостероиды	Нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы циклооксигеназы-2 (коксибы)

¹Альтернативные препараты не подразумевают эквивалентную эффективность.

²Вальпроевая кислота и карбамазепин ассоциируются с меньшим увеличением веса, чем при приеме препаратов лития.

³Топирамат может быть недостаточно эффективен в виде монотерапии.

Таблица 2. Методы лечения ожирения у взрослых в соответствии с ИМТ, факторами риска и рекомендуемым снижением веса [31]

Риск развития сопутствующих заболеваний			Метод лечения		
ИМТ, кг/м ²	Окружность талии в норме	Окружность талии увеличена	Диета и физическая активность	Медикаментозная терапия	Хирургическое лечение
25-29,9 (избыточная масса тела)	Повышен	Высокий	25-26,9: да, для больных с коморбидными состояниями	25-26,9: нет 27-29,9: да, для больных с коморбидными состояниями	Нет
30-39,9 (ожирение)	30-34,9: высокий 35-39,9: очень высокий	Очень высокий	Да	Да	30-34,9: да, для больных с коморбидными состояниями 35-39,9: да
≥ 40 (тяжелое ожирение)	Крайне высокий	Крайне высокий	Да	Да	Да

веса [35]. Для обеспечения энергетического равновесия потребление энергии должно быть равно ее затратам. Потребление энергии происходит только с приемом пищи. Расход энергии в организме слагается из уровня обмена веществ, теплообразования и физической нагрузки. Причем на основной обмен расходуется 60-65%, на термогенез – 10%, а на физическую активность – всего 25-30% энергии [36]. Целенаправленное моделирование диеты позволяет снизить или нормализовать уровень глюкозы и липидов в крови, АД и массу тела у пациентов с метаболическим синдромом [37, 38].

К общим рекомендациям относятся: ограничение питания вне дома; включение в рацион большого количества фруктов и овощей; отказ от больших порций; употребление низкоэнергетической пищи (т.е. продуктов, содержащих большое количество микроэлементов, но с низкой калорийностью) [39]. Основным требованием к построению рациона при ожирении является ограничение его энергетической ценности. Пациентам с избыточной массой тела назначают низкокалорийный вариант диеты с повышенным содержанием клетчатки, витаминов и других биологически активных компонентов



Таблица 3. Основные составляющие тактики ведения пациентов с ожирением

Оценить	<ul style="list-style-type: none"> • тяжесть ожирения по ИМТ, окружности талии, а также наличию сопутствующих заболеваний • пищевой рацион и физическую активность с учетом факторов риска и рекомендаций по питанию • влияние принимаемых лекарственных средств на вес или ощущение сытости • степень готовности пациента к изменению поведения
Информировать о	<ul style="list-style-type: none"> • наличии избыточного веса, ожирения или тяжелого ожирения • снижении калорийности суточного рациона для уменьшения массы тела • видах диет, способствующих снижению веса, и приверженности их соблюдению • целесообразности применения, стоимости и эффективности заменителей пищи, пищевых добавок, безрецептурных средств, лекарственных препаратов, операции • важности самоконтроля
Соглашаться	<ul style="list-style-type: none"> • при отсутствии готовности пациента обсудить данную тему во время очередного визита • при наличии у пациента мотивации и готовности к модификации образа жизни разработать план мероприятий • если больной выбирает диету, физическую активность и/или лекарственные средства, установить целевое значение снижения веса – на 10% по сравнению с исходным • если пациент является потенциальным кандидатом на операцию, рассмотреть возможные варианты
Помогать в	<ul style="list-style-type: none"> • предоставлении плана диеты, рекомендаций по физической активности и изменению поведения • поиске веб-ресурсов в соответствии с интересами и потребностями пациента • выборе метода самоконтроля (например ведение дневника) • оценке рациона питания и физической активности в дальнейшем (пересмотреть, если первоначальная цель не достигается)
Договориться о	<ul style="list-style-type: none"> • следующей встрече с пациентом в случае необходимости • индивидуальной консультации/мониторинге диетолога и/или психолога • направлении на хирургическое лечение • технической поддержке для профилактики рецидива или восстановления веса

(злаки и цельнозерновые продукты, овощи, фрукты, орехи, зелень и др.) и ограничением употребления легкоусваиваемых организмом углеводов (сахар, сладости, выпечка, хлебобулочные и макаронные изделия из муки высших сортов). В настоящее время существует множество различных диет для снижения веса. Так, согласно программе «5-3-2-1-почти ничего» (5-3-2-1-almost none) рекомендуется ежедневно:

- съедать ≥ 5 порций фруктов и овощей;
- принимать еду в 3 приема;
- ограничивать время просмотра телепрограмм до ≤ 2 ч;
- быть активными (выполнять физические нагрузки от умеренных до интенсивных) ≥ 1 ч;
- избегать содержащих сахар напитков и еды («почти ничего») [40].

Наиболее оптимальной является система питания со сниженной калорийностью (-500 ккал/сут от физиологической нормы) и ограничением жира до 25-30% от общей калорийности рациона. Расчет калорийности для каждого пациента проводят индивидуально по специальным формулам с учетом пола, возраста и уровня физической активности. В то же время не рекомендуется уменьшение калорийности суточного рациона у женщин ниже 1200 ккал, а у мужчин ниже 1500 ккал. При этом питание должно быть дробным (4-5 раз в день) и сбалансированным по макронутриентам: белкам (15%), жирам (25-30%) и углеводам (55-60%) [41-43]. При этом необходимо следить за реализацией потребностей

пациента в наборе макро- и микронутриентов, что достигается использованием в стандартных гипокалорийных диетах специализированных и функциональных пищевых продуктов, сбалансированных по составу нутриентов и адаптированных к особенностям организма больного [44].

Важной стратегией является контроль пациентами продуктов и напитков, входящих в пищевой рацион, а также физической активности, поскольку самоконтроль способствует развитию ответственности и осознанности собственных действий. В то же время больные нуждаются в постоянном поощрении, потому как со временем регистрация данных ухудшается [45]. Таким образом, обучение пациентов с ожирением способствует формированию стойкой мотивации к снижению веса, навыков самоконтроля, положительным изменениям пищевого поведения и образа жизни в целом.

Программы физической активности различаются у работающих взрослых, пожилых людей и лиц с ограниченными физическими возможностями. Наиболее важной причиной усиления инсулинерезистентности с возрастом является неуклонное увеличение массы тела и низкая физическая активность [46]. Существуют определенные сложности сравнения исследований по оценке эффективности программ физической активности и диетотерапии, направленных на снижение веса. Это обусловлено разнородностью обследованных групп больных, использованием различных стратегий физической активности, их комбинации с многообразными



диетическими рационами. Кроме того, при сравнении режима в умеренных и интенсивных физических нагрузок с ограничением калорийности пищевого рациона не наблюдается преимущественной потери висцеральной жировой ткани и существенных различий в изменении показателей состава тела [47]. Установлено, что и аэробные, и силовые упражнения способствуют повышению чувствительности тканей к инсулину [48]. Причем даже непродолжительная физическая активность положительно влияет на инсулинорезистентность, что позволяет предположить благоприятное влияние дозированных физических нагрузок даже при отсутствии снижения веса [49].

В исследовании, включавшем пациентов с СД 2-го типа, проведение программы аэробных упражнений в течение 16 нед ассоциировалось с незначительным уменьшением массы тела на 1,3 кг и более выраженным снижением содержания ИЛ-6, ИЛ-18, СРБ и резистина в плазме крови, что подтверждает противовоспалительный эффект физических нагрузок даже при незначительном уменьшении веса [50]. Продемонстрировано улучшение функциональной способности жировой ткани при проведении дозированных физических нагрузок у здоровых пациентов, наиболее выраженное в старшей возрастной группе по данным повышения содержания адипонектина и снижения уровня ретинол-связывающего протеина 4 в плазме крови [51]. Однако по данным систематического обзора в большинстве исследований с применением программ физической активности не наблюдалось изменений циркулирующих уровней адипонектина, по-видимому, вследствие небольшого уменьшения массы тела под влиянием одного режима физических нагрузок [51]. Эти результаты согласуются с данными исследований по оценке эффективности диетотерапии в снижении веса, в которых показано, что повышение содержания адипонектина в плазме крови наблюдалось лишь при потере массы тела более чем на 10% [52].

В то же время общие рекомендации включают физическую активность, от умеренной до интенсивной, ≥ 150 мин в неделю наряду с упражнениями для укрепления мышечной силы не менее 2 раз в неделю [45]. Самым простым, доступным и эффективным видом физической нагрузки является ходьба. Для увеличения расхода энергии наиболее действенны бег, плавание, езда на велосипеде, занятия аэробикой, ходьба на лыжах. При кратковременной физической нагрузке для покрытия энергетических потребностей организма использует гликоген, и лишь при длительной физической активности происходит сгорание запасов жира. Большое значение имеет регулярность физических нагрузок (не менее 3 раз в неделю). Учитывая детренированность большинства пациентов, необходимо рекомендовать им постепенное увеличение как длительности, так и интенсивности нагрузок (с 10 мин в день до 30-40 мин 4-5 раз в неделю). В результате уменьшается количество наиболее опасного в плане развития соответствующих заболеваний абдоминально-висцераль-

ного жира и повышается чувствительность тканей к инсулину. При любых неприятных явлениях (боль в сердце, ногах и т.д.) физическая нагрузка должна быть прекращена.

Продолжительность сна также может влиять на вес. И хотя пока недостаточно доказательств в пользу того, что сон является независимым фактором риска развития ожирения [53], предполагается, что у лиц, которые спят слишком много (9-10 ч/сут) или слишком мало (5-6 ч) вес на 1,4-2,3 кг больше, чем у тех, кто спит по 8 ч, что может быть объяснено перебоями в синтезе гормонов, влияющих на аппетит [54]. Эти данные следует учитывать при разработке рекомендаций для пациентов с ожирением.

Биологически активные добавки растительного происхождения

Несмотря на то, что до настоящего времени отсутствуют данные о проведении крупномасштабных многоцентровых рандомизированных исследований препаратов растительного происхождения для лечения ожирения, их широко используют в общей популяции. Кроме того, эти средства в своем составе имеют отдельные ингредиенты, которые могут приводить к опасным для жизни нежелательным явлениям. Наиболее часто применяются хитозан, конъюгированная линолевая кислота, пиколинат хрома, алкалоиды растений родов *Garcinia* и *Ephedra*. Последние очень часто комбинируют с кофеином [55]. В литературе имеются сообщения о серьезных кардиоваскулярных и неврологических побочных эффектах данного компонента, таких как гипертензия, инфаркт миокарда, внезапная смерть, аритмия, инсульт [56]. Следует подчеркнуть, что препараты, содержащие компоненты растительного происхождения, не одобрены регуляторными органами для лечения ожирения [57].

Фармакотерапия является важной составляющей в лечении больных ожирением. За последние несколько лет арсенал средств для снижения веса значительно уменьшился. Так, для лечения ожирения в Европе и США с 1990 по 1997 г. широко использовали препараты, ингибирующие обратный захват серотонина в ЦНС, – фенфлурамин, дексфенфлурамин, фенилпропаноламин. В дальнейшем эти лекарственные средства были изъяты из продажи вследствие серьезных побочных эффектов, в частности 10-кратного повышения риска дексфенфлурамин-индукцированной легочной гипертензии [58] в результате мощного вазоконстрикторного действия серотонина на сосуды легких. Высокий уровень серотонина у получавших фенфлурамин содержащие препараты пациентов явился причиной гистологически подтвержденных изменений клапанов сердца [59]. На это же время приходится применение в клинической практике норадренергических адрексигенных средств (фентермин, диэтилпропион, мазиндол и др.), действие которых основано на подавлении аппетита [60, 61]. В 2000 г. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency,



ЕМА) рекомендовало запретить продажу нескольких препаратов для лечения ожирения, в частности фентермин, диэтилпропион и мазиндол, в связи с неблагоприятным соотношением риск/польза [62].

В 1994 г. был открыт римонабант – первый селективный ингибитор каннабиноид-1 рецептора (CB1) эндоканнабиноид-системы (ЭКС), который с сентября 2006 г. был разрешен к применению для лечения больных с ожирением и избыточной массой тела, имеющих факторы риска (фирма Sanofi-Aventis, товарное название «Акомплия»). Исследования, проведенные у животных и у людей, показали, что римонабант путем селективной блокады CB1-рецептора модулирует чрезмерную активность ЭКС и в итоге приводит к снижению веса и уменьшению различных метаболических факторов риска [63, 64]. Клинические исследования показали, что римонабант не только уменьшает количество принимаемой пищи и массу тела, но и обладает благоприятным действием на обмен веществ: снижает триглицеридемию, повышает уровень ХС ЛПВП в крови. С 2006 г. римонабант был разрешен в 56 странах мира, но так и не был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) для распространения в США в связи с повышенным риском развития серьезных психических нарушений, включая депрессию, агрессивные реакции, суицидальные мысли, галлюцинации, амнезии и др. [65]. В 2009 г. римонабант был снят с европейского рынка.

В последнее время появился ряд новых лекарственных средств, изучение которых проводили в ходе клинических исследований, однако для длительного применения были одобрены лишь орлистат и сибутрамин. В октябре 2010 г. был отзван с рынка сибутрамин, широко используемый в клинической практике с 1997 г. после одобрения FDA США, в связи с повышением частоты сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта [66], после чего остался только орлистат. Этот препарат относится к группе лекарственных средств, уменьшающих всасывание нутриентов. Орлистат, который был разрешен к применению с 1998 г., до настоящего времени является единственным доступным препаратом для долговременного лечения пациентов с ожирением.

Орлистат – синтетический аналог тетрагидролипостатина, продуцируемого бактериями *Streptomyces toxytricini*. Ингибируя желудочные, панкреатические и кишечные липазы, он блокирует расщепление триглицеридов в кишечнике, что приводит к уменьшению всасывания (до 30% съеденного жира) и поступления в системный кровоток свободных жирных кислот и моноглицеридов [67]. Таким образом, препарат принципиально отличается от анорексигенов – влияет не на аппетит, а на всасывание жиров в ЖКТ. Следует отметить, что после приема внутрь всасывается лишь небольшое количество лекарственного средства, что подтверждает его относительную безопасность. Установлено, что биодоступность орлистата составляет менее 1% из-за низ-

кой скорости поглощения и степени метаболизма «первого прохода» [68]. Рекомендуемая стандартная доза препарата составляет 120 мг 3 раза в день во время еды. В некоторых странах, включая США, половинную дозировку (60 мг) орлистата можно приобрести без рецепта.

Эффективность орлистата в отношении снижения веса продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследований. В исследовании Sjostrom et al. [69] по изучению эффективности орлистата с участием 743 пациентов с ожирением установлено снижение веса и последующее его удержание. Исследования показали, что на фоне применения орлистата происходит не только общее уменьшение объема жировой ткани, но и уменьшение массы висцерально-абдоминального жира. Это способствует повышению чувствительности к инсулину, снижению гиперинсулинемии, что является мощной профилактикой развития СД 2-го типа. В четырехлетнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XEDOS) [70], включавшем 3305 пациентов с ожирением (ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$) и нормальной (79%) или нарушенной (21%) толерантностью к глюкозе, изучали эффективность орлистата в сочетании с изменением образа жизни в отношении профилактики СД 2-го типа. Так, было продемонстрировано, что сочетание орлистата с модификацией образа жизни приводило к уменьшению массы тела на 5,8 против 3,0 кг в группе плацебо и достоверному снижению риска развития СД 2-го типа (6,2 против 9% в группе плацебо). При этом кумулятивная заболеваемость СД 2-го типа в основной группе была на 37,3% ниже, чем в группе контроля. В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [71] длительность применения орлистата составляла 2 года. Через 12 мес лечения отмечена существенная потеря веса – на 2,89 кг (с поправкой на изменение массы тела в контрольной группе). Наибольшее снижение веса отмечалось в течение первых 6 мес лечения и далее оставалось стабильным и меньшим, чем в группе контроля, на фоне дальнейшего приема препарата.

Соблюдение очень низкоэнергетических диет (ОНЭД) – 400-800 ккал/день с большим количеством белка – может способствовать выраженному уменьшению массы тела за короткое время, однако данные о длительном поддержании достигнутого результата обычно разочаровывают [72]. В связи с этим важным является то, как долго орлистат препятствует набору веса после пребывания на ОНЭД у лиц с ожирением и метаболическими факторами риска. Было проведено клиническое исследование [73] с участием пациентов, у которых основное снижение веса достигалось при помощи ОНЭД. Больных рандомизировали на прием орлистата или плацебо в течение 3 лет. Уменьшение массы тела после 8 нед соблюдения ОНЭД составило $14,3 \pm 2,0 \text{ кг}$ в группе орлистата и $14,5 \pm 2,1 \text{ кг}$ в группе плацебо. Увеличение веса в течение 36 мес с момен-



та завершения применения ОНЭД было значительно меньшим в группе орлистата ($4,6 \pm 8,6$ против $7,0 \pm 7,1$ кг; $p < 0,02$). Поддержание массы тела сопровождалось существенным улучшением ряда метаболических параметров. Так, ретроспективный анализ [74] показал, что лечение орлистатом привело к снижению уровня триглицеридов и общего ХС в крови, улучшению толерантности к глюкозе, снижению систолического и диастолического АД.

Лечение ожирения у детей и подростков является сложной задачей. Изменение образа жизни во многих случаях не приводит к клинически значимому уменьшению массы тела, особенно у подростков. По данным экспертов, не более чем 4-5% детей могут достичь существенного снижения веса без фармакологической поддержки [75]. Поэтому в последние годы были проведены и продолжают проводиться исследования эффективности и безопасности применения фармпрепаратов в этой возрастной группе. В нескольких исследованиях оценена эффективность орлистата у подростков. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [76], включавшем 539 подростков в возрасте 12-16 лет с ожирением, через 1 год лечения ИМТ снижался на $0,55 \text{ кг}/\text{м}^2$ в группе орлистата и возрастал на $0,31 \text{ кг}/\text{м}^2$ в группе плацебо ($p = 0,001$). Окружность талии уменьшалась в основной группе и увеличивалась в группе плацебо. Тем не менее в другом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [77] с участием 40 подростков 6-месячный прием орлистата не оказывал существенного влияния на ИМТ. Поэтому в данном направлении необходимы дальнейшие исследования.

Побочные действия орлистата ограничиваются симптомами со стороны ЖКТ и развиваются примерно у 15-30% пациентов. Нежелательные явления, вызванные приемом орлистата, включают маслянистые выделения из заднего прохода, жирный стул, учащение дефекации, позывы на дефекацию, метеоризм. Обычно эти симптомы носят легкий или умеренный характер, их частота снижается по мере увеличения продолжительности лечения, однако почти в 9% случаев они становятся причиной отмены препарата [66]. У 7% пациентов, получавших орлистат, отмечены симптомы недержания кала в сравнении с 1% в группе плацебо. Применение орлистата может привести к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, E и K) и β-каротина, в связи с чем рекомендуется профилактический прием витаминных добавок [78]. Системные побочные реакции орлистата выявляются крайне редко в связи с отсутствием системной абсорбции.

Увеличенное поступление жиров в отдел толстого кишечника вызывает опасение по поводу повышения риска развития рака толстой кишки [79]. В этой связи необходимо проведение дальнейших исследований. Кроме того, под действием ингибиторов липаз возможно повышение абсорбции оксалатов и возрастание риска нефролитиаза и почечной недостаточности [80].

Оценка эффективности лечения

Приняты следующие критерии оценки эффективности лечения ожирения:

1) на этапе снижения веса:

- 5 кг – успешно;
- 10 кг – отлично;
- 20 кг – исключительно;

2) на этапе поддержания массы тела:

- увеличение массы тела < 3 кг в течение 2 лет наблюдения;
- устойчивое уменьшение окружности талии на 4 см.

Хирургическое лечение показано пациентам с морбидным ожирением ($\text{ИМТ} > 40 \text{ кг}/\text{м}^2$) при неэффективности консервативных методов терапии. Хирургическое лечение ожирения и метаболического синдрома является единственной мерой, доказавшей свою эффективность в снижении избыточного веса у больных, особенно с морбидным ожирением, на длительный срок (более 10 лет). Такое уменьшение массы тела сочетается со значительным положительным эффектом в отношении основных видов метаболизма, в частности способствует снижению частоты основных составляющих метаболического синдрома. Применяют следующие виды хирургических вмешательств: эндоскопическая установка внутрижелудочных баллонов, шунтирующие операции на тонкой кишке (еюноилеошунтирование), рестриктивные операции, связанные с уменьшением объема желудочного резервуара (вертикальная, горизонтальная гастропластика, бандажирование желудка) и комбинированные (желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование) [81]. Выбор оперативного вмешательства зависит от выраженности ожирения, сопутствующих заболеваний и пищевого поведения. После оперативного лечения пациенты нуждаются в проведении заместительной терапии препаратами железа, кальция, показан прием поливитаминов. Корrigирующие операции (абдоминопластика, липосакция) возможны лишь после стабилизации массы тела [82].

Таким образом, ожирение является распространенным и имеющим серьезные медицинские последствия хроническим заболеванием, требующим особого внимания врачей всех специальностей. Важно подчеркнуть, что в арсенале современной медицины имеются эффективные способы лечения ожирения, которые позволяют не только улучшить качество жизни пациентов, но и существенно снизить смертность от осложнений данного заболевания.

Литература

1. World Health Organisation. Fact sheet: obesity and overweight. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html>. Accessed 11 June 2008.
2. Бубнова, М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции // Consilium medicum.- 2005. том 7. – № 5. – С.409-415.
3. National Center for Health Statistics. (2008) Chartbook on Trends in the Health of Americans. Center for Disease Control and Prevention.
4. Wang, Y., et al. (2008) Will All Americans Become Overweight or Obese? Estimating the Progression and Cost of the US Obesity Epidemic, *Obesity*. 16(10): 2323-2330.
5. Старцева А.И., Щербакова М.Ю., Погода Т.В. Факторы риска атеросклероза // Педиатрия. 2005. – №3. – 93-95.
6. Skilton MR, Celermajer DS. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. *Int J Obes* 2006; 30:1041-1049



7. Doak CM et al. The prevention of overweight and obesity in children and adolescents: a review of interventions and programmes. *Obesity Reviews*, 2006; 7:111-136.
8. Reilly JJ, McDowell ZC. Physical activity interventions in the prevention and treatment of paediatric obesity: systematic review and critical appraisal. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2003; 62:611-619.
9. NHS Centre for Reviews and Dissemination. The prevention and treatment of childhood obesity. *Effective Health Care*, 2002, 7(6):1-12.
10. Hotamisligil GS., Shargill NS., Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance // *Science*. - 1993. - Vol. 259. - P. 87-91.
11. Бутрова С.А. Плохая А.А. Лечение ожирения: современные аспекты. // РМЖ. - 2001. - Т. 9. - № 24. / http://www.rmj.ru/rmj/19/n24/1140.htm.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. - М.: Универсум паблишинг, 2003. - С. 455.
13. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women // *Eur J Endocrinol*. 2002 Aug; 147(2):173-80.
14. Eliakim A, Schwindt C, Zaldivar F, Casali P, Cooper DM. Reduced tetanus antibody titers in overweight children // *Autoimmunity*. 2006 Mar; 39(2):137-41.
15. Martens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction // *Obes Res.* - 2000; 8:270-278.
16. Hilla JO, Wyatta H, Phelana S. et al. The National Weight Control Registry: is it useful in helping deal with our obesity epidemic? // *J Nutr Educ Behav.* - 2005; 37:206-210.
17. Dansinger ML, Tatsionia A, Wonga JB, et al. Meta-analysis: the effect of dietary counselling for weight loss // *Ann Intern Med.* - 2007; 147: 41-50.
18. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*, 2007; 30:1374-1383.
19. Keogh JB, Brinkworth GD, Clifton PM. Effects of weight loss on a low-carbohydrate diet on flow-mediated dilatation, adhesion molecules and adiponectin. *Br J Nutr.* 2007; 98:852-859.
20. Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Plasma interleukin-6 levels, glutathione peroxidase and isoprostane in obese women before and after weight loss. Association with cardiovascular risk factors. *Hormones (Athens)* 2006; 5:192-199.
21. Weinstock RS, Dai H, Wadden TA. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance. *Arch Intern Med.* 1998; 158:2477-2483.
22. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2697-2703.
23. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB, et al. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:1033-1042.
24. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Penninx BW, Loeser RF, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:544-551.
25. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:1595-1599.
26. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007; 357:753-761.
27. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM, et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158:179-187.
28. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Ploug T, Pedersen SB, Richelsen B. Diet-induced weight loss and exercise alone and in combination enhance the expression of adiponectin receptors in adipose tissue and skeletal muscle, but only diet-induced weight loss enhanced circulating adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:911-919.
29. Millera LJ. Management of atypical antipsychotic drug-induced weight gain: focus on metformin // *Pharmacotherapy*. - 2009; 29: 725-735.
30. Parsons B, Alison DB, Loebell A, et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis // *Schizophr Res.* - 2009; 110:103-110.
31. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. North American Association for the Study of Obesity. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. - 2000. NIH Publication No. 00-4084.
32. American Dietetic Association. aAdult weight management evidence based nutrition practice guidelines. Available at: <http://www.adaevidencelibrary.com>. Accessed September 9, 2009.
33. Snowa V, Barry P, Fitterman N, et al. Clinical efficacy assessment subcommittee of the American College of Physicians. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Ann Intern Med.* - 2005; 142:525-531.
34. Руниних А.Ю. Современные подходы к лечению ожирения // *Лечящий врач*. - 2006. - №2.
35. Тутельян В.А., Самсонова М.И. Справочник по диетологии. - М.: Медицина, 2002. - 544 с. 615.8 С-741
36. Мкртумян А.М. Снижение массы тела – залог коррекции метаболических нарушений у пациентов с ожирением. Медицина. Качество жизни 2003; 58 - 61.
37. Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Сенцова Т.Б., Каганов Б.С. Влияние гипокалорийной диеты, содержащей пробиотический продукт с бактериями *Lactobacillus plantarum* Tensia TM DSM 21380, на клинико-метаболические показатели у больных, страдающих ожирением и артериальной гипертонией // Вопросы питания, 2012.-N 1.-С.80-85.
38. Лапик И.А., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Влияние диетотерапии на показатели состава тела у больных ожирением и сахарным диабетом 2 типа // Труды пациент. - 2012. - №1.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Obesity and overweight for professionals: Resources/DNPAO/CDC. Updated 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/obesity/resources.html>
40. Eat Smart, Move More. North Carolina.aPrescription for health. Available at: PrescriptionPadColor.pdf. Accessed June 11, 2010.
41. Савельева Л.В. Современная концепция лечения ожирения: клинические рекомендации для практикующих врачей // Фарматека.- 2007.- №12 (146).
42. Lichtenstein A, Appel L, Brands M, et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006. A Scientific Statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114:82-96.
43. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17:317-35.
44. Вискунова А.А., Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Роль алиментарных факторов коррекции основных проявлений метаболического синдрома. Современные подходы к диетотерапии // Вопросы питания. - 2009. - №5. - Т.78. - С. 4-10.
45. Burke LE, Swigart V, Turka MW, et al. Experiences of self-monitoring: successes and struggles during treatment for weight loss // *Qual Health Res.* - 2009; 19:815.
46. Amati F, Dub JJ, Coen PM et al. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging // *Diabetes Care*. 2009 Aug; 32(8):1547-9.
47. Nicklas BJ, Wang X, You T et al. Effect of exercise intensity on abdominal fat loss during calorie restriction in overweight and obese postmenopausal women: a randomized, controlled trial // *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(4):1043-52.
48. Weinstock RS, Dai H, Wadden TA. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance // *Arch Intern Med.* 1998 Dec 7-21; 158(22):2477-83.
49. Sari R, Balci MK, Balci N, Karayalcin U. Acute effect of exercise on plasma leptin level and insulin resistance in obese women with stable caloric intake // *Endocr Res.* 2007; 32(1-2):9-17.
50. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Dec; 14(6):837-43.
51. Lim S, Choi SH, Jeong IK, et al. Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun; 93(6):2263-8.
52. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study // *Eur J Endocrinol.* 2008 Feb; 158(2):179-87.
53. Patella SR, Hua FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review // *Obesity* (Silver Spring). 2008; 16:643-653.
54. Hilla JO, Wyatta H, Phelana S et al. The National Weight Control Registry: is it useful in helping deal with our obesity epidemic? // *J Nutr Educ Behav.* - 2005; 37:206-210.
55. Чазова И.Е., Ильина Е.В., Терещенко С.Н. Поражение сердечно-сосудистой системы на фоне терапии лекарственными средствами, влияющими на аппетит и массу тела // Системные гипертензии. - 2010. - №1.
56. Roerig JL, Mitchell JE, de Zwaan M. The eating disorders medicine cabinet revisited: a clinician's guide to appetite suppressants and diuretics. *Int J Eat Disord.* 2003; 33: 443-57.
57. Kerman WN, Visconti CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1826-32.
58. Хорошева Г.А., Мельниченко Г.А. Возможности медикаментозной терапии ожирения вчера и сегодня. *Рус мед журн* 2002; 10: 517-522.
59. Connolly HM, Crary JL, McGoone MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med.* 1997; 337:581-588
60. Phentermine. <http://www.fda.gov/cder/da/da.htm> [accessed December 6, 2003].
61. Drug information: appetite suppressants, sympathomimetics (systemic). <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/upspdi/202069.html> [accessed August 10, 2003].
62. Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000: a review of efficacy and safety. *Arch Intern Med.* 2001; 161:1814-1824.
63. Rowland NE, Mukherjee M, Robertson K. Effects of cannabinoid receptor antagonist, alone and in combination with dexfenfluramine or naloxone, on food intake in rats. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2001, 159: 111-116.
64. Hildebrandt AL, Kelly-Sullivan DM, Black SC. Antidiabetic effects of chronic cannabinoid CB1 receptor antagonist treatment in diet-induced obese mice. *Eur J Pharmacol.* 2003, 462: 125-132.
65. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2007; 370:1706-1713.
66. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL, SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2010; 363:905-917.
67. Schwizer W, Asal K, Kreiss C, et al. Role of lipase in the regulation of upper gastrointestinal function in humans. *Am J Physiol.* 1997; 273: G612-20.
68. Vincent RP, le Roux CW. New agents in development for the management of obesity. *Int J Clin Pract.* 2007; 61:2103-12.
69. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T. Et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352:167-72.
70. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27:155-161.
71. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity // *Ann Intern Med.* 2005; 142:532-46.
72. Saris W. H. Very-low-calorie diets and sustained weight loss // *Obes Res* 9 (Suppl. 4). - 2001. - 295-301.21.
73. Richelsen B, Tonstad S, Rossner S, et al. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2007; 30:27-32.
74. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:235-42.
75. Бутрова С.А. Современная фармакотерапия ожирения // *Consilium Medicum*. - 2004. - Т.6.-N 9.
76. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:2873-83.
77. Maahs D, de Serna DG, Kolotkin RL, Et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract* 2006; 12:18-28.
78. McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs* 1998; 56:241-50.
79. Garcia SB, Barros LT, Turatti A, et al. The anti-obesity agent orlistat is associated to increase in colonic preneoplastic markers in rats treated with a chemical carcinogen. *Cancer Lett* 2006; 240:221-4.
80. Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, Perazella MA. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:153-7.
81. Савельева Л.В. Современная концепция лечения ожирения: клинические рекомендации для практикующих врачей // Фарматека.- 2007.- №12 (146).
82. Яшков Ю.И. Хирургические методы лечения ожирения. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2004. С. 407-428.

Анкета читателя*

Мы ждем ваших отзывов! Заполните, пожалуйста, анкету и отправьте ее в редакцию по адресу:
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»,
ул. Светлицкого, 35А, г. Киев, 04123

ФИО _____

Специальность и место работы _____

Индекс _____

Город/село _____

Район _____ Область _____

Улица _____ Дом _____ Корпус _____ Квартира _____

Ваш телефон (дом., раб., моб.) _____

Ваш e-mail _____

1. Понравился ли Вам этот номер журнала «Практическая ангиология»? _____

2. Назовите лучшие, по Вашему мнению, материалы этого номера: _____

3. Публикации каких авторов Вы хотели бы видеть на страницах журнала «Практическая ангиология»? _____

4. Статьи на какие темы Вы бы хотели прочесть в следующих номерах? _____

5. Какие профессиональные издания Вы читаете (украинские и зарубежные)? Почему они Вам интересны? _____

6. Что, на Ваш взгляд, отличает «Практическую ангиологию» от других журналов? _____

7. Какой формат подачи материалов для Вас наиболее интересен:

Стандарты и рекомендации ведущих научных обществ

Результаты новейших клинических исследований

Статьи отечественных специалистов

Клинические случаи

Обзоры

Другое (укажите) _____

8. Является ли наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?

9. Хотите ли Вы стать автором публикаций в нашем журнале? На какую тему?

*Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компаний, неограниченное во времени их хранение.

Подпись _____

